ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (125) 2011

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн *(заступник головного редактора)*, О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова *(відповідальний секретар)*, Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), М. С. Регеда (Львів), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (125) 2011

Науково-практичний журнал

Адреса редакції:
65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:
(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(048) 723-29-63
(048) 719-06-40

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
Д. Чепаліс

На фото: Ірина Ніколаєва —
одна з кращих спортсменок
Одеського медуніверситету,
призер Всеукраїнської
спартакіади студентів

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 08.06.2011.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1513.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Теорія та експеримент

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
Е. В. Супрун 4

Фармакологія і фармація

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ ПЕСТИЦИДІВ ПРООКСИДАНТНОЇ ДІЇ
В. М. Бобирьов, Я. А. Цвєткова, Г. Ю. Островська 12

НООФАРМАЦЕВТИЧНЕ, НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРАЦІВНИКІВ НОВОВВЕДЕНИХ ПОСАД НА РИНКУ ПРАЦІ УКРАЇНИ З ЕМЕРДЖЕНТНИХ І НООЕТИЧНИХ ПОЗИЦІЙ. НООФАРМАЦІЯ
М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, Т. М. Краснянська, В. В. Трохимчук, О. П. Шматенко, О. М. Горбань, І. В. Клименко, Є. С. Бочерікова, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, О. М. Безугла, М. В. Сятиня 15

Клінічна практика

ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ НА ІНТЕРМІТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
І. М. Григус 21

Одеса
Одеський медуніверситет
2011

ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛІДУ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ
А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський 23

САЛІВАТОРНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ
НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ — ПІДГРУНТЯ ДЛЯ ВИНИКНЕННЯ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ
А. А. Заздравнов 27

КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ
И КОМПРЕССИОННОЙ СКЛЕРООБЛИТЕРАЦИИ
В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
С. В. Кадочников 29

ЗНАЧУЩІСТЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК МАРКЕРА ПРОГНОЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ
В. Г. Марічереда 33

ФІБРАТИ У КОРЕКЦІЇ ТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ
У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ
О. В. Соломко 37

ПОРІВНЯННЯ П’ЯТИРІЧНОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СПАДКОВОГО АНАМНЕЗУ
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
С. А. Тихонова 42

ОРГАНІЗАЦІЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ
ХВОРИМ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ГОСТРОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
Нгуєн Ван Хань, П. В. Строганов, С. О. Гешелін 45

ПЕРЕЛОМИ МАЛОЇ ГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ ТА ЇХ СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА
І. Г. Савка 48

Спостереження практичного лікаря

ПРОФІЛАКТИКА АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА
(ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ)
Л. Р. Нікогосян 51

Огляди

ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА
С. Ф. Гончарук, Л. В. Гончарук 53

МИГРЕНЬ, ПОВТОРНЫЙ ИНСУЛЬТ И ДЕМЕНЦИЯ
КАК ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА “CADASIL”
А. С. Сон, В. В. Добровольский, А. Н. Макаренко,
Ю. Н. Панина, Н. В. Добровольская 56

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА У ДІТЕЙ:
ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
Т. Ю. Кравченко, К. О. Лосєва, Н. Г. Лотиш 60

ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ
Ю. Г. Романова 69

Ювілеї

ОСОЗНАННЫЙ ПУТЬ В МЕДИЦИНЕ 76

Реферати

81

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 85

УВАГА!

Починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua

До відома авторів! Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 9 від 21.04.2011 р.

© Одеський медичний журнал, 2011

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний фармацевтичний університет, Харків

1. Цитокіни

Цитокіни є високопотентними (активними в пікомолярних концентраціях) білками з широким спектром біологічних ефектів. Вони забезпечують відповідну реакцію організму на впровадження чужорідних тіл, імунне ушкодження, а також запалення, репарацію і регенерацію, що дозволило розглядати їх як мікроендокринну систему. Цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі та при патології. Вони формують сітку комунікативних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин. Цитокіни взаємопов'язані і утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокінову сітку (cytokine network). Утворення та вивільнення цитокінів відбувається в певний, зазвичай короткий, проміжок часу і жорстко регулюється. Цитокіни секретуються не завжди, у певних випадках вони можуть експресуватися на поверхні стимульованих клітин. Цитокіни, які секретувалися або експресувалися, зв'язуються зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин-мішеней, спричинюючи тим самим каскад реакцій, що веде до індукції, посилення або пригнічення активності низки регульованих ними генів [8; 22].

У цитокінів відсутня ферментативна або хімічна активність, вони діють подібно до гормонів — опосередковано, змінюючи поведінку клітини-мішені за допомогою вторинних месенджерів. Дія цитокінів на клітини здійснюється автокринно (на клітину, що здійснює синтез і секрецію цього цитокіну), паракринно (на клітини, розташовані поблизу клітини-продуцента, наприклад, у вогнищі запалення або в лімфоїдному органі) й ендокринно-дистанційно (на клітини будь-яких органів і тканин після потрапляння цитокіну в циркуляцію крові). Також цитокіни мають дві спільні ознаки — один цитокін часто спричинює секрецію клітиною-мішенню другого цитокіну (феномен цитокінового каскаду) і власні цитокіни клітини нерідко змінюють характер взаємодії інших цитокінів на ту ж саму клітину. Ця взаємодія може бути синергічною, додатковою, інгібуючою або навіть призводити до формування нового ефекту, невластивого для жодного з окремо взятих цитокінів [9; 15; 22].

Класифікація цитокінів. Первинна класифікація цитокінів будувалася за домінуючою біологічною дією (5 великих класів): 1) запальні; 2) антизапальні; 3) фактори, що викликають ріст і диференціювання лімфоцитів; 4) гемопоетичні колонієстимулювальні фактори; 5) фактори, що спричинюють ріст мезенхімальних клітин [22].

У подальшому за проявленням активності цитокіни стали розділяти на такі групи як *інтерлейкіни* (фактори взаємодії між лейкоцитами), *інтерферони* (цитокіни з противірусною активністю), *фактори некрозу пухлин* (цитокіни з цитотоксичною активністю), *колонієстимулювальні фактори* (гемопоетичні цитокіни — хемокіни). Межі між групами умовні.

За структурою виділяють кілька різновидів молекул цитокінів. Переважна більшість з них як характерний структурний елемент містить 4 α-спіралі і лише для деяких (IL-1, TNF-β, трансформуючий фактор росту) характерне переважання β-шаруватої структури.

З урахуванням продуцентів цитокінів виділяють три відносно автономні групи клітин, які характеризуються власним типом відповіді на активуючий вплив і природою активаторів, власним, хоч і значно перехрещуваним, набором продукованих ними цитокінів і тими процесами, реалізацію яких вони

забезпечують. Це лімфоцити, що виробляють лімфокіни, які забезпечують розвиток антигенспецифічної складової імунної відповіді, моноцити/макрофаги, які є продуцентами цитокінів — медіаторів запалення і стромальні сполучно-тканинні клітини, які виробляють цитокіни, відповідальні переважно за гемопоез [8; 15; 22].

Функціонування цитокінів. Без антигенної стимуляції імунної системи цитокінова сітка функціонує на мінімальному рівні. За відсутності стимуляції клітини імунної системи практично не виділяють цитокіни і зазвичай не реагують на них при екзогенному введенні. При дії на клітини імунної системи антигенів або інших стимулювальних агентів здійснюються синтез цитокінів та експресія їх рецепторів у кількості, необхідній для розвитку відповіді на фактори впливу. Винятком є гемопоетичні цитокіни, які функціонують практично постійно в обмежених компартментах, а також деякі цитокіни, що продукуються у малих кількостях спонтанно. Така особливість біосинтезу цитокінів пов'язана з характером функціонування їх генів. Практично всі ці гени є індуцибельними, тобто для їх активації потрібна дія індукторів, якими виступають транскрипційні чинники, що взаємодіють із підсилюючими послідовностями регуляторної ділянки гена. Структура промоторних ділянок, відповідальних за індукцію генів різних цитокінів та їх рецепторів, різна, хоч і містить спільні елементи.

Усі рецептори цитокінів являють собою трансмембранні глікопротеїни, у яких позаклітинна частина відповідає за зв'язування цитокінів. У складі клітинних мембран одні ланцюги реагують тільки з певним цитокіном, тоді як інші здатні формувати спільні рецептори для різних цитокінів. Наявність спільних структур у рецепторах може зумовлювати функціональну схожість деяких цитокінів. Існують також загальні групові рецептори, що сприяють усуненню надлишку цитокінів в осередку ураження. Синтез рецепторів перебігає інтенсивніше і триваліше, ніж синтез відповідних цитокінів, що зумовлює їх більш повну та швидку елімінацію з судинного русла і реалізацію біологічного ефекту в осередку ураження. Розчинні рецептори зберігають високу афінність щодо своїх лігандів і здатні нейтралізувати цитокіни, перешкоджаючи їхньому доступу до інтактних мембранних рецепторів.

Фактори індукції вироблення цитокіну й експресії його рецептора однакові, що зумовлює переважно локальний характер дії цитокінів. Локальність дії забезпечується також тим, що експресія генів рецепторів триває довше, ніж експресія генів самих цитокінів. У результаті цитокін, що секретується місцево, повністю споживається в тому мікрообсязі, у якому він проявляє свою дію. У нормі в крові присутні слідові кількості цитокінів, недостатні для прояву системних ефектів. Також це зумовлено надзвичайно швидким виведенням цитокінів із кровотоку через нирки — час напівжиття $T_{1/2}$ становить зазвичай хвилини, хоча існують винятки.

Для системи цитокінів характерна надмірність — кожен їх різновид може продукуватися різними клітинами, однак клітини одного і того ж типу можуть секретувати різні цитокіни. Цитокінова сітка характеризується високою надійністю внаслідок надмірності забезпечення основних впливів; умовою її функціонування служить активація клітин імунної системи. Цитокіни залучені до усіх ланок гуморальної та клітинної імунної відповіді, поліфункціональні, для них характерне значне перекриття функцій, однак біологічна дія деяких цитокінів є оригінальною і не дублюється. Цитокіни можуть посилювати чи пригнічувати як продукцію, так і функції один одного [15; 19; 22].

2. Функціональне значення інтерлейкінів

Інтерлейкіни (ILs) — цитокіни, відповідальні за міжклітинні взаємодії між лейкоцитами. Сьогодні відомі гени і встановлені амінокислотні послідовності більше двох десятків інтерлейкінів. Вони продукуються різними клітинами організму і є факторами взаємодії між клітинами всіх органів і систем, у багатьох випадках проявляються як фактори автокринної регуляції.

Інтерлейкін-1 (IL-1) бере участь практично в усіх етапах імунної відповіді — активує APC і CD4 лімфоцити, впливає на диференціювання Т- і В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин; IL-1 активує цитотоксичні Т-лімфоцити і NK-клітини (натуральні кілери), бере участь у регуляції продукції IL-2, 4, 6, 8, гранулоцит-макрофаг колонієстимулювального фактора (GM-CSF) та інших цитокінів. Активними інгібіторами продукції IL-1 є IL-4, 10, 12, TNF-α.

У сімейство інтерлейкіну-1 об'єднують IL-1α, IL-1β (два різних білки з практично ідентичною активністю, які мають близьку молекулярну масу (15–17 кД), але відрізняються за ізоелектричною точкою), рецепторний антагоніст IL-1 (IL-1Ra), рецептори IL-1R. Білки сімейства IL-1 є індуцибельними, уже через кілька хвилин після стимуляції моноцитів ліпополісахаридів (ЛПС) починається експресія генів IL-1, відбуваються взаємопов'язані послідовні етапи появи мРНК, внутрішньоклітинного білка і секреція біологічно активного IL-1 у навколишнє середовище. Синтезується IL-1α відразу в активній формі, функціонує здебільшого у вигляді мембранної форми, а також внутрішньоклітинного регулятора та розчинного біологічно активного

цитокіну, тривалість життя — 15 год. Основною секреторною формою є IL-1β (активний 2,5 год), попередник якого перетворюється на зрілу біологічно активну форму під впливом високоспецифічних цистеїнових протеаз — каспази-1 або IL-1β-конвертази (ICE).

Продуценти IL-1 — моноцити і макрофаги (основні), В-лімфоцити, білі відростчасті епідермоцити (клітини Лангерганса), гліальні, ендотеліальні і синовіальні клітини та деякі інші. Умовою вироблення IL-1 моноцитами і макрофагами є їх активація бактеріальними та іншими продуктами, а також адгезія, фагоцитоз. Синтез посилюється під впливом цитохалахіну В, колхіцину, а також циклогексиміду. Інгібіторами синтезу IL-1 є простагландин E_2, глюкокортикоїди та чинники, які підвищують рівень цАМФ.

Спектр клітин-мішеней IL-1 надзвичайно широкий: активовані Т- і В-клітини, макрофаги, NK-клітини, клітини ендотелію, м'язів і хряща, базофіли, плазмоцити, кровотворні клітини. Усі вони експресують рецептори 3 типів, спільні для α- і β-форм IL-1 — рецептори IL-1 I і II типу й акцесорний білок рецептора IL-1, які не мають аналогів серед інших цитокінів та унікальні за своєю структурою. Біологічна дія IL-1 реалізується після зв'язування з цими специфічними мембранними рецепторами.

Біологічні ефекти IL-1 можна умовно розділити на імунологічні, запальні, кровотворні та міжсистемні. Відомо, що IL-1 причетний до запуску початкових ланок імунної відповіді, зокрема до залучення в неї Т-хелперів. Мембранний IL-1 бере участь у контактній взаємодії Т-клітин із макрофагами. Поряд з іншими цитокінами IL-1 спричинює проліферацію активованих В-клітин і їх диференціювання у плазматичні клітини. Введення IL-1β разом з антигеном сприяє стимуляції антитілоутворення.

Також IL-1 стимулює мієлопоез і ранні етапи еритропоезу. Дія IL-1 значною мірою пов'язана з підвищенням виживаності клітин, що розвиваються. З дією на кровотворення пов'язаний радіозахисний ефект IL-1, що виявляється при його введенні до опромінення та підсилюється при введенні через 5 діб після опромінення.

Відомий IL-1 і як прозапальний агент. Він здатний індукувати більшу частину місцевих і загальних проявів запальної реакції. Це досягається шляхом підвищення адгезивності ендотелію судин для клітин крові, збільшення прокоагулянтної активності клітин. Також IL-1 підвищує рухливість нейтрофілів, є хемоатрактантом, у вогнищі запалення сприяє активації клітин і посиленню продукції ними інших цитокінів, а крім того, простагландинів, стимулює фагоцитоз, генерацію супероксид-радикалів, викликає дегрануляцію тучних клітин. Усе це сприяє розвитку ексудативної та проліферативної складових запальної реакції.

Рецепторний антагоніст IL-1 (IL-1ra) являє собою олігопептид із молекулярною масою 18–22 кД. Він продукується макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, фібробластами й епітеліальними клітинами та пригнічує біологічну активність IL-1α і IL-1β, конкуруючи з ними за зв'язування з клітинним рецептором. Продукцію IL-1ra стимулюють деякі цитокіни, вірусні продукти та білки гострої фази, він може активно експресуватися у вогнищах запалення при багатьох хронічних захворюваннях, у тому числі при ішемічних ураженнях головного мозку.

Таким чином, представники сімейства IL-1 (IL-1α, IL-1β і IL-1ra) є цитокінами широкого спектра дії, що продукуються переважно макрофагами та зумовлюють пускові реакції імунітету, розвиток запалення, беруть участь у регуляції гемопоезу, є медіаторами взаємодій між імунною і нервовою системами.

Інтерлейкін-2 (IL-2) має виражену здатність індукувати активність практично всіх клонів цитотоксичних клітин. Він був першим IL, у якого була виявлена ця здатність (був застосований Стівеном А. Розенбергом і співробітниками для імунотерапії раку). Він підвищує цитолітичну функцію Т-кілерів і NK-клітин, збільшує продукцію перфоринів і IFN-γ цими клітинами, активує моноцити і макрофаги, які підвищують синтез і секрецію TNF-α, IL-1β, IL-6, 8, G-CSF, GM-CSF.

Секреція IL-2 виявляється через 3–4 год після стимуляції, досягає піку через 8–12 год (раніше, ніж секреція інших лімфокінів) і припиняється через 24 год. *In vivo* синтез IL-2 досягає максимуму через 1–3 доби після імунізації та зберігається протягом 12 діб. Основними продуцентами IL-2 є активовані Т-хелпери 1-го класу. Продукцію IL-2 пригнічують глюкокортикоїди, оксисечовина, азатіоприн, гангліозиди, дезоксиаденозин, а також простагландини й інші чинники, що підвищують рівень цАМФ.

У IL-2 відносно вузький спектр мішеней і біологічних ефектів. Основними його клітинами-мішенями є активовані Т- і В-лімфоцити і NK-клітини; IL-2 індукує проліферацію Т-лімфоцитів, охороняє активовані клітини від апоптозу, служить чинником диференціювання для Т-кілерів, перешкоджає розвитку імунологічної толерантності і навіть усуває її.

Таким чином, IL-2 являє собою фактор росту і диференціювання Т-лімфоцитів і NK-клітин, меншою мірою В-лімфоцитів, що продукуються активованими Т-хелперами. Він є найважливішим медіатором імунітету (особливо клітинного) і бере участь у реалізації імунного захисту та протипухлинної резистентності.

Інформація щодо інших ILs наводиться в табл. 1 [5; 15; 19; 22].

3. Інтерлейкіни і розвиток цереброваскулярних захворювань

Цереброваскулярні захворювання — складна медико-соціальна проблема. Найважливіше місце серед цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) належить гострим порушенням мозкового кровообігу — це гострий церебральний інсульт (ГЦІ) і транзиторні ішемічні атаки [1; 32; 35]. До групи церебральних інсультів входять ішемічні інсульти, внутрішньомозкові та субарахноїдальні крововиливи, що становлять відповідно 75, 20 і 5 % випадків. Ішемічний інсульт (ІшІ, інфаркт мозку, гостра церебральна ішемія) — найчастіший вид ГЦІ.

У патогенезі ІшІ важливу роль відіграють взаємопов'язані компоненти імунної та інших систем, а саме: прозапальні цитокіни, продукти перекисного окиснення ліпідів і білків, оксид азоту, ендотелін-1 і чинники апоптозу [7; 23]. Встановлено тісний кореляційний зв'язок рівнів деяких IL із тяжкістю клінічних проявів і з активністю нейрогуморального фону хворих із цереброваскулярними захворюваннями.

ЦВХ — IL — ішемія/гіпоксія. Гіпоксичні стани є основою або супровідним фактором патогенезу багатьох захворювань, у тому числі ЦВХ. При цьому доставка кисню до тканин знижується до рівня, недостатнього для підтримання метаболізму, структури та функції клітин. Ішемічне ушкодження нейронів — складний біохімічний процес. На думку N. Bornstein (2008), вогнище ураження складається з ядра (клітин, які загинули протягом кількох хвилин або годин від моменту розвитку інсульту) та зони іше-

Таблиця 1

Структурно-функціональна класифікація ILs

Сімейство цитокінів	Представники ILs	Цитокіни інших підгруп/ліганди	Основні біологічні функції
Інтерферони I типу	IL-28, IL-29 (IFN-λ)	IFN-α, β, κ, ω, τ	Противірусна активність, антипроліферативна, імуностимулювальна дія
Фактори росту гемопоетичних клітин	IL-7, IL-11	Фактори стовбурових клітин (kit-ligand), fit-3 ligand, G-CSF, M-CSF	Стимуляція проліферації та диференціювання різних типів клітин-попередників у кістковому мозку, активація кровотворення
	Ліганди gp 140: IL-3, IL-5	Еритропоетин, тромбопоетин	
Суперсімейство IL-1 та фактори росту фібробластів	Сімейство IL-1 (F1-11): IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, 33 та ін.	—	Прозапальна дія, активація специфічного імунітету
	—	Сімейство FGF: кислий і основний FGF, FGF3-FGF23	Активація проліферації фібробластів і епітеліальних клітин
Сімейство IL-6	Ліганди gp 130: IL-6, IL-11, IL-31	Онкостатин-М, кардіотропін-1, leukemia inhibitory factor, ciliary neurotrophic factor	Прозапальна й імунорегулювальна дія
Хемокіни	IL-8 (CXC)	CC, CX3C, C	Регуляція хемотаксису різних типів лейкоцитів
Сімейство IL-10	IL-10, 19, 20, 24, 26	—	Імунодепресивна дія
Сімейство IL-12	IL-12, 23, 27	—	Регуляція диференціювання Т-лімфоцитів хелперів
Цитокіни Т-хелперних клонів і регулювальні функції лімфоцитів	Т-хелпери 1-го типу: IL-2, 15, 21	IFN-γ	Активація клітинного імунітету
	Т-хелпери 2-го типу: IL-4, 5, 10, 13	—	Активація гуморального імунітету, імуномодулювальна дія
	Ліганди γ-ланцюга рецептора IL-2: IL-2, 4, 7, 9, 13, 15, 21	TSLP	Стимуляція диференціювання, проліферації та функціональних якостей різних типів лімфоцитів, дендритних клітин, NK-клітин, макрофагів та ін.
Сімейство IL-17	IL-17A, B, C, D, E, F	—	Активація синтезу прозапальних цитокінів

мічної півтіні (пенумбри), яка перебуває в зоні підвищеного ризику, але може бути збережена у разі своєчасно розпочатого лікування. Через 30 хв після інсульту нервові клітини у зоні пенумбри ще життєздатні, однак через 3 год живих клітин у ній не виявляється. На фоні наростаючої ішемії зниження кровотоку супроводжується формуванням мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту, розвитком глутамат-кальцієвого каскаду і дестабілізацією клітинних мембран. Ступінь виразності функціонально-метаболічних змін у тканині головного мозку, прогресуючи, зменшується від центра до периферії ушкодження і пов'язана з агресивним впливом активізованих ішемією клітин глії на життєздатні нейрони пенумбри шляхом вторинного ушкодження мозку. Доведено, що навіть у віддалених від ішемічного ядра ділянках виявляють вторинні зміни мозкового кровотоку й енергетичного метаболізму мозку, тобто неврологічні депресії [7; 13].

Особливе значення серед механізмів вторинного ушкодження тканини мозку мають реакції локального запалення навколо зони ядра інфаркту, а саме, різкий підйом рівнів прозапальних цитокінів, які визначають ступінь виразності запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу і розміри остаточного постішемічного дефекту мозку. Першим із прозапальних цитокінів у зоні ішемії мікроглія продукує IL-1 [5; 8]. При взаємодії IL-1 із рецепторами активуються ядерні фактори транскрипції AP-1 і NK-kF, що змінює поведінку клітин-мішеней і призводить до розвитку гострофазової клітинної відповіді, метаболічної дисфункції й експресії генів раннього реагування. Продукція IL-1 — основний активуючий сигнал для індукції інших прозапальних цитокінів і стимуляції астроцитів до продукції потенційних нейротоксичних речовин (NO, метаболіти арахідонової кислоти). Розвивається трофічна дизрегуляція, що призводить до біохімічної та функціональної дедиференціації нейронів і запуску патобіохімічних каскадів некрозу/апоптозу [5; 16].

Одним із механізмів ушкодження та загибелі нейронів є вільнорадикальний. Для головного мозку розвиток окиснювального стресу становить потенційну небезпеку, оскільки процеси окисного метаболізму в мозку надзвичайно інтенсивні, він містить величезну кількість ліпідів і значну кількість аскорбату, що зумовлює можливу активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). При цьому в мозку значно нижча, ніж в інших тканинах, активність ферментних антиоксидантів. Ці фактори підвищують ризик розвитку в головному мозку окисного стресу з утворенням активних форм кисню (АФК), які ініціюють процеси ПОЛ мембран, прямої деструкції нуклеїнових кислот і окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [16; 21]. У ланцюзі реакцій окиснення ліпідів утворюються нестійкі гідропероксиди, їх розпад супроводжується утворенням вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ (ТК, ДК, МДА), які ушкоджують мембрани і клітинні структури. Підвищення рівнів АФК стимулює синтез транскрипційного чинника, індукованого при гіпоксії (HIF), активацію HIF-1-залежних генів, синтез прозапальних цитокінів — IL-1 та інших, що формує хибне коло вторинних ушкоджень [2; 14].

Важливою ланкою постішемічного ушкодження мозку є активація системи оксиду азоту, яка бере участь у розвитку і регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів організму, у тому числі нейродеструкції. Оксид азоту утворюється шляхом окиснення L-аргініну в присутності ферменту NO-синтази (NOS) — нейрональної (nNOS), індуцибельної (iNOS) або ендотеліальної (eNOS). За активністю iNOS в сотні разів перевищує eNOS і спричинює гіперпродукцію оксиду азоту до цитотоксичних рівнів протягом кількох днів від моменту індукції [30]. Гіпоксія при Iшl впливає на експресію генів NOS, індукуючи фактори транскрипції — HIF-1, HIF-2 і NFkB, що стимулює активність і експресію всіх трьох ізоформ NOS. Безпосередньо IL-1β активує експресію iNOS, що призводить до гіперпродукції NO і токсичного ефекту його надлишку [11; 31]. Концентрація NO збільшується з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1-шу–3-тю добу як в ядрі ішемії, так і в зоні пенумбри. У початковому періоді ішемії NO бере участь у непрямих механізмах загибелі нейрона — активації фосфоліпаз, посиленні утворення гідроксил-радикала, модуляції активності NMDA рецепторів. У відстроченому постішемічному періоді головний механізм токсичної дії NO — реакція з супероксидом з утворенням у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриту, нітрозонію, нітроксилу і діазоттриоксиду, які є основними чинниками реалізації нітрозуючого стресу [1; 2]. Внаслідок цього відбувається пряма взаємодія NO з металами активних центрів ферментів і непряма взаємодія нітрозонію з білками і ДНК, що призводить до пригнічення активності мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до падіння заряду мітохондрій, енергетичного дефіциту та може ініціювати загибель клітин шляхом некрозу або апоптозу [10; 29].

Таким чином, за умов церебральної гіпоксії різкий підйом рівнів прозапальних цитокінів (у першу чергу IL-1) забезпечує послідовне розгортання цитокінового каскаду, продукцію нейротоксичних ре-

човин, призводить до розвитку гострофазової клітинної відповіді, активації окиснювального і нітрозуючого стресів, метаболічної дисфункції й експресії генів раннього реагування, що зумовлює нейродеструкцію та постінсультні неврологічні дефіцити.

ЦВХ — IL — запалення. Загально визнана роль запалення у розвитку багатьох неврологічних захворювань, у тому числі при церебральній ішемії. У формуванні каскаду біохімічних та імунологічних процесів запалення «цитокінова сітка» розглядається як саморегулювальна система, у функціонуванні якої беруть участь цитокіни, антагоністи їх рецепторів, розчинні рецептори цитокінів, антитіла до цитокінів, інгібіторні білки та ін. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді й особливості розвитку запалення при ЦВХ залежать від переважної активації субпопуляцій Т-лімфоцитів і синтезу ними цитокінів різних типів [12; 20].

Імунокомпетентним компартментом у ЦНС є мікроглія, яка після активації ішемією продукує прозапальні речовини, навіть незначне підвищення рівнів яких призводить до прогресування атерогенезу і хронізації церебральної ішемії з формуванням енцефалопатії. При ІшІ концентрації прозапальних цитокінів (IL-1, 6, 8) підвищуються різко, що супроводжується активним розвитком локального запалення в ядрі ішемічного ушкодження, та залишаються підвищеними протягом кількох днів. У госпіталізованих через 6–12 год від початку інсульту пацієнтів спостерігаються вищі рівні IL-1β і TNF-α, при цьому порушені неврологічні функції клінічно відновлюються гірше, ніж у пацієнтів, які почали лікування в перші 2–5 год ІшІ [8; 16].

Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при ІшІ є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелію та індукція на його поверхні молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1). Потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії є IL-1β і TNF-α, які активують IL-8 та відіграють вирішальну роль у запуску міграції лейкоцитів із судинного просвіту в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Дослідження з радіоактивною міткою виявили велику кількість поліморфноядерних лейкоцитів у ділянках мозку зі зниженою перфузією вже через 6–12 год після дебюту інсульту. При патологоанатомічному дослідженні описана інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація паренхіми мозку на 2–3-й добі інсульту. Лейкоцити, які надійшли з системного кровообігу (нейтрофіли, потім моноцити), посилюють руйнування мозкових клітин своїми токсичними продуктами, фагоцитарною дією й імунними реакціями [3; 20; 33].

Ендотелій зазнає істотних змін — структурні ушкодження (розрив, зморщування і коагуляційний некроз), функціональна перебудова (продукція молекул адгезії, TNF-α, тромбоксану, вазоконстрикторів), набуття гемостатичних прокоагуляційних властивостей, збільшення проникності базальної мембрани і трансендотеліальних контактів для нейтрофілів і рідини на фоні пригнічення абсорбції. Це сприяє формуванню цитотоксичного набряку глії і нейронів, проникненню токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину на фоні триваючих оксидантних і прокоагуляційних реакцій, що призводить до загибелі життєво важливих нейронів із формуванням ядра інсульту. Крім того, під впливом IL-1α і IL-1β ендотеліальні клітини секретують поліпептиди, подібні до тромбоцитарного фактора росту, які можуть стимулювати клітинну міграцію, проліферацію, спричинити вивільнення судинних медіаторів запалення та призвести до дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Експериментально доведено, що введення в шлуночки мозку щурів рекомбінантного людського IL-1β після оборотної часової оклюзії середніх мозкових артерій дозозалежно збільшувало набряк мозку, розмір ядра інфаркту та кількість нейтрофілів у зоні ішемії [2; 19].

Інтерлейкіни є ключовими факторами формування при ІшІ локальної запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини в зоні пенумбри — активації ендотелію з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, індукції молекул міжклітинної адгезії, інтенсивної лейкоцитарної інфільтрації, що сприяє формуванню цитотоксичного набряку глії та нейронів і проникненню токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину.

ЦВХ — IL — некроз/апоптоз. За умов дефіциту кисню при ІшІ енергетичний дефіцит і окиснювальний стрес активують строкові регуляторні компенсаторні механізми, індукують експресію генів раннього реагування й активують механізми патологічної клітинної смерті (некроз) або програмованої загибелі клітин (апоптоз). Некроз призводить до пасивної смерті клітин без витрати енергії, при цьому вивільнення клітинного вмісту сприяє загибелі інших клітин, супроводжується продукцією прозапальних цитокінів і розвитком вторинного запалення [9; 26]. Апоптоз відіграє позитивну фізіологічну роль, уражує клітини індивідуально, як правило, не активує запалення, проте патологічні процеси, що асоціюються з інсультом, вкрай негативні, оскільки пов'язані з ексайтотоксичністю і запаленням [2; 4]. C. Wiesser і співавт. навели спостереження, що свідчать про участь апоптозу у відстроченій нейрональній смерті при тран-

зиторній ішемії переднього мозку щура, а R. Sadoul і співавт. зареєстрували апоптоз у ядрі фокальної ішемії мозку. Сучасні методи діагностики дозволили встановити, що «доформування» ішемічного інсульту триває 48–72 год від моменту розвитку інсульту (можливо, і довше) з урахуванням функціонуючих механізмів апоптозу та місцевого запалення на фоні набряку мозку, що зберігається [4; 26]. Таким чином, апоптоз як генетично запрограмований універсальний механізм загибелі клітин бере участь у гострій і відстроченій загибелі нейронів при церебральній ішемії.

На ранніх стадіях ішемії мозку різні механізми ушкодження клітини, у тому числі надмірне підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, включають неспецифічну реакцію геному нейрона, що спричинює експресію генів раннього реагування [3; 7]. У присутності нейротрофінів генна програма розгортається за антиапоптозними механізмами, спрямованими на виживання клітини. За умов дефіциту нейротрофінів і порушення білкового синтезу активуються апоптозні гени, що реалізують суїцидну програму. Таким чином, в організмі існує баланс між генетичними програмами виживання і смерті, регуляція якого здійснюється передусім системою трофічного забезпечення мозку [17; 34]. За умов гострої мозкової гіпоксії підвищення продукції IL-1 із наступним формуванням цитокінового каскаду супроводжується надмірною продукцією вільних радикалів, що додатково погіршує трофічний стан нейронів у ділянці ішемічного ушкодження. Безпосередньо IL-1 експресує у гліальних клітинах iNOS, що веде до гіперпродукції NO, інгібування білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, виснаження запасів НАД і АТФ і загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу. Крім того, порушення кисневого режиму тканин, трансмітерний автокоїдоз, порушення акумуляції Ca^{2+} мітохондріями, ушкодження мембрани мітохондрій надлишковими рівнями NO і АФК посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з ушкоджених мітохондрій [1; 29].

У геномі будь-якої клітини присутні гени, що реагують на дію індукторів та інгібіторів апоптозу й є активаторами або блокаторами цього процесу. Генами-активаторами апоптозу при ЦВХ є p53, Bax, Bcl-xS, c-fos, c-jun, p75NGFR та активовані внутрішньоклітинні протеази (каспази) [28]. У нормі каспази перебувають у неактивному стані у вигляді проензимів, як тригери виступають глутамат і вільні радикали, які запускають реакції автокаталізу (самоактивації) каспаз. Розщеплюючи ядерні та цитоплазматичні білкові структури нейрона, каспази (зокрема IL-1β-конвертована протеаза (ICE) або каспаза-1) беруть участь в ефекторній і деградаційній фазах апоптозу, що є основним фактором ушкодження при церебральній ішемії [24; 27]. Тому вважають, що прозапальні ILs, TNFs і IFNs мають апоптозстимулювальну дію [19; 25]. Значення ILs в індукуванні процесів некрозу/апоптозу та прогресуванні постінсультних неврологічних дефіцитів неоднозначне і потребує подальшого вивчення.

Сьогодні ІшІ розглядається не як локальний церебральний процес, а системна патологія серцево-судинної системи, у розвитку якої важливу роль відіграють цитокіни та, зокрема, ILs [3; 6; 18]. Прозапальні інтерлейкіни, у першу чергу IL-1, беруть участь у формуванні всього ланцюга молекулярних і патобіохімічних змін за умов церебральної гіпоксії, а саме: розвитку цитокінового каскаду, локальної запальної реакції, первинного і вторинного ушкодження мозкової тканини з активацією ендотелію, метаболічної дисфункції, експресії генів раннього реагування та загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу. Розуміння особливостей функціонування цитокінової сітки, а саме інтерлейкінів, дозволить модулювати їх ефекти і забезпечити ефективну нейропротекцію шляхом переривання ланцюга постішемічної нейродеструкції на більш ранніх етапах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Рациональная* нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник [и др.] – Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с.

2. *Беридзе М. З.* Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаришвили // Инсульт. – 2001. – № 3. – С. 35–40.

3. *Виленский Б. С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б. С. Виленский. – СПб. : Фолиант, 2002. – 397 с.

4. *Владимирская Е. Б.* Механизмы апоптической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. – 2002. – Т. 42, № 2. – С. 35–40.

5. *Герасимова М. М.* Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта / М. М. Герасимова, Г. Н. Жданов // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.

6. *Гусев Е. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.

7. *Механизмы* повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Е. Ю. Журавлева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 5. – С. 55–61.

8. *Жданов Г. Н.* Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27–30.

9. *Завалишин И. А.* Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова. // Вестник РАМН. – 2000. – № 2. – С. 28–33.

10. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.

11. *Защищающие* и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 27–33.

12. *Мурешану Д. Ф.* Нейропротекция и нейропластичность — целостный подход и перспективы / Д. Ф. Мурешану // Journal of the Neurological Sciences. – 2007. – Vol. 257. – P. 38–43.

13. *Путилина М. В.* Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 28–39.

14. *Фактор* транскрипции HIF-1α, белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишкина, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 17–25.

15. *Симбирцев А. С.* Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.

16. *Скворцова В. И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20–22.

17. *Фильченков А. А.* Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов / А. А. Фильченков, В. Н. Залесский // Нейрофизиология. – 2002. – № 6. – С. 468–484.

18. *Bacigaluppi M.* New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D. M. Hermann // Scientific World J. – 2008. – Vol. 13 (8). – P. 698–712.

19. *Blum A.* Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.

20. *Chamorro A.* Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – Vol. 17 (Suppl. 3). – P. 1–5.

21. *Dhar-Mascareno M.* Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in humsn endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Cacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, N 10. – P. 1548–1554.

22. *Dinarello C. A.* Clinical relevance of interleukin-1 and its multiple biological activities / C. A. Dinarello // Bull. Inst. Pasteur. – 1987. – N 3. – P. 267–285.

23. *Donnan G. A.* A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture / G. A. Donnan // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 242–251.

24. *Attenuation* of delayed neuronal death after mild focal ischemia in mice by inhibition of the caspase family / M. Endres, S. Natura, M. Shimizu-Sasamata [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1998. – Vol. 18. – P. 238–247.

25. *Green A. R.* Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly / A. R. Green // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153 (Suppl. 1). – P. 325–338.

26. *Iadecola C.* Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola // Cerebral ischemia. – New Jersey : Humana Press, 1999. – P. 3–33.

27. *Imyanitov E.* Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition / E. Imyanitov, K. Hanson, B. Zhivotovsky // Cell Death Differ. – 2005. – Vol. 12. – P. 1004–1107.

28. *Differential* regulation of Bax, Bcl-2 and Bcl-x proteins in focal cortical ischemia in the rat / S. Isenmman, G. Stoll, M. Scholter [et al.] // Brain Pathol. – 1998. – Vol. 8. – P. 49–63.

29. *Kehrer J. P.* Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / J. P. Kehrer // Teratology. – 2000. – Vol. 62. – P. 235–246.

30. *Kleinert H.* Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P. Schwarz, U. Forstermann // Biol. Chem. – 2003. – Vol. 384, N 10–11. – P. 1343–1364.

31. *Moncada S.* Nitric oxide: physiology, patho physiology and pharmacology / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109–142.

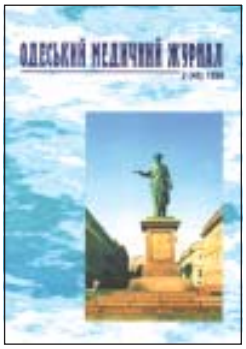
32. *Consensus* document on European brain research / J. Olesen, M. G. Baker, T. Freund [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2006. – Vol. 77. – P. 1–49.

33. *Pachter J. S.* The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / J. S. Pachter, H. E. de Vries, Z. Fabry // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 62. – P. 593–604.

34. *Neuroprotecnion* by the inhibition of apoptosis / G. S. Robertson, S. J. Crocker, D. W. Nicolson, J. B. Schulz // Brain Pathol. – 2000. – Vol. 10. – P. 283–292.

35. *Rosamond W.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 25–146.

Передплачуйте і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ***Теорія і експеримент***
- ***Клінічна практика***
- ***Профілактика, реабілітація, валеологія***
- ***Новітні технології***
- ***Огляди, рецензії, дискусії***

УДК [577.127:543.393]:615.356

В. М. Бобирьов, Я. А. Цвєткова, Г. Ю. Островська

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ ПЕСТИЦИДІВ ПРООКСИДАНТНОЇ ДІЇ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Забруднення навколишнього середовища речовинами антропогенного походження створює реальну загрозу здоров'ю населення та довкіллю. Це викликає необхідність пошуку нових засобів фармакологічного захисту людини від дії несприятливих екологічних чинників. Не останнє місце серед екологічних забруднювачів посідають засоби хімічного захисту сільськогосподарських культур: щорічна кількість пестицидів, використовуваних в Україні, становить близько 270 найменувань [10; 12]. Пестициди — єдині небезпечні речовини, які свідомо вносяться людиною до навколишнього середовища; їх нагромадження у продовольчих продуктах пов'язане з техногенним забрудненням довкілля, зниженою агротехнічною культурою та порушенням агрохімічних технологій [5].

Серед пестицидів, які найчастіше спричинюють гострі та хронічні отруєння, особливе місце належить прооксидантам — це похідні феноксикислот і дитіокарбаматів. Більшість пестицидів цих груп — малотоксичні засоби із середньовираженими кумулятивними властивостями [9; 13], але при тривалому контакті з ними, особливо при порушенні техніки безпеки та недотриманні заходів індивідуального захисту, можуть виникати морфофункціональні зміни різних органів і систем [4; 11]. Це, на думку деяких авторів, зумовлено активацією вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів. Отже, для профілактики та лікування можливих небажаних ефектів найоптимальнішим є застосування препаратів, здатних гальмувати процес пероксидації ліпідів — препаратів з антиоксидантною дією.

Мета даної роботи — вивчення впливу вітчизняного препарату — антиоксиданта (АО) тіотриазоліну на показники ВРПО ліпідів та активність антиоксидантних ферментів (АФ) у щурів при хронічному надходженні пестицидів — амінної солі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-ДА) та N,N-діетилдитіокарбамату натрію (ДЕДТК).

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 5 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–200 г. Усі дослідження на щурах проводилися під наглядом комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава (протокол № 74 від 15.09.09 р.). Інтактну групу утворили 20 щурів, які протягом експерименту утримувалися в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група). Групи 2 і 4 включали по 10 щурів-самців, яким протягом 30 діб вводили внутрішньошлунково 2,4-ДА дозою 120 мг/кг. Група 4 додатково отримувала тіотриазолін дозою 100 мг/кг внутрішньошлунково. Щурам-самцям груп 3 і 5 (по 10 тварин) вводили внутрішньошлунково ДЕДТК дозою 20 мг/кг один раз на дві доби протягом 50 днів; тваринам

5-ї групи додатково вводили тіотриазолін у вищезазначеній дозі.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводили оцінку загальносоматичних показників: маси, стану шерсті, рухливості та дослідження біохімічних показників. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували фізико-хімічні властивості еритроцитів при інкубації в фосфатному буфері (pH 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Зареєстроване рожеве забарвлення, зумовлене гемоглобіном еритроцитів, внаслідок перекисного окиснення фосфоліпідів мембран, що дозволяє судити про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними антиоксидантами [14]. Рівень ВРПО ліпідів оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів [8], принцип методу базується на їхній властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовій ділянці спектра. У тканинах печінки досліджували рівень продуктів, які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [3]. Принцип грунтується на здатності малонового діальдегіду реагувати із ТБК з утворенням триметинового комплексу, що має рожеве забарвлення, інтенсивність якого пропорціональна концентрації ТБК-реактантів. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за здатністю адреналіну самоокиснюватися в лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикала; у присутності СОД швидкість реакції знижується [1]. У сироватці визначали активність церулоплазміну за реакцією окиснення п-фенілендіаміну, яка відбувається за його присутності [6]. Активність каталази печінки досліджували за здатністю перекису водню утворювати с солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [7]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Хронічне надходження прооксидантів до експериментальних тварин зумовило зміни загальносоматичних і біохімічних показників крові та тканин. Тварини 2-ї та 3-ї груп повільно набирали масу (від 180,0 до 189,0 г, $p<0,1$), у них знизився апетит, спостерігались агресивність, кволість, шерсть була тьмяною, вологою. Аналіз біохімічних показників свідчить, що у тварин цих груп вірогідно зріс рівень проміжних продуктів ВРПО ліпідів: рівень дієнових кон'югатів становив (10,06±±1,02) ммоль/л у тварин 2-ї групи ($p_{1-2}<0,001$) та (19,8±±2,8) ммоль/л — у тварин 3-ї групи ($p_{1-3}<0,001$), в інтактній групі — (3,80±0,56) ммоль/л; рівень ТБК-реактантів у тканинах печінки був (191,0±±18,4) нмоль/г ($p_{1-2}<0,001$) та (183,2±15,1) нмоль/г ($p_{1-3}<0,001$) відповідно, тоді як у інтактних тварин він дорівнював (79,5±±5,7) нмоль/г. Знизилася забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними АО: СГЕ у 2-й групі дорівнює (23,6±±2,8) % ($p_{1-2}<0,001$), у 3-й — (19,8±2,8) % ($p_{1-3}<0,001$) порівняно з показниками інтактних тварин — (7,2±1,9) %.

Вивчення активності АФ у крові та тканинах печінки показало, що при хронічному надходженні прооксидантів у тварин 2-ї і 3-ї груп вірогідно знизилась активність досліджуваних ферментів — СОД, каталази та церулоплазміну порівняно з інтактними тваринами, лише в печінці спостерігалася тенденція до зниження активності каталази (табл. 1).

Тварини 4-ї та 5-ї груп на тлі тривалого введення пестицидів (відповідно 2,4-ДА та ДЕДТК) додатково отримували тіотриазолін. Вони добре переносили введення препарату, за час експерименту зросла маса тварин (середня маса до експерименту — (174,3±3,3) г; наприкінці — (189,2±3,1) г ($p<0,002$)). На тлі введення препарату рівень дієнових кон'югатів у тварин цих груп вірогідно знизився ($p_{2-4}<0,001$) та ($p_{3-5}<0,001$), у тканинах печінки також знизився рівень ТБК-реактантів ($p_{2-4}<0,002$) та ($p_{3-5}<0,002$) порівняно з даними тварин контрольних груп; зафіксовано гальмування падіння антиоксидантної забезпеченості еритроцитарних мембран — рівень СГЕ у щурів 4-ї та 5-ї груп наближався до показників інтактних тварин ($p<0,25$). Також спостерігалася нормалізація активності досліджуваних АФ — церулоплазміну в крові ($p<0,25$), СОД у тканинах печінки ($p_5<0,25$) та каталази у печінці ($p<0,5$) порівняно з показниками інтактних тварин, а активність СОД у

Таблиця 1

Вплив прооксидантів на біохімічні показники активності антиоксидантних ферментів у крові і тканинах щурів та їх корекція тіотриазоліном

Біохімічний показник		Інтактні (група 1)	Введення 2,4-ДА (група 2)	Введення ДЕДТК (група 3)
СОД, % гальмування	кров	78,9±3,2	57,3±3,7 $p_{1-2}<0,001$	55,1±2,9 $p_{1-3}<0,001$
	печінка	71,2±3,5	58,5±2,6 $p_{1-2}<0,002$	53,5±2,0 $p_{1-3}<0,002$
Церулоплазмін, од/мл		56,7±3,1	34,5±2,4 $p_{1-2}<0,001$	32,5±1,8 $p_{1-3}<0,001$
Каталаза, ммоль/(хв·г), печінка		2,01±0,32	1,37±0,10 $p_{1-2}<0,05$	1,33±0,15 $p_{1-3}<0,002$

Таблиця 2

Вплив тіотриазоліну на біохімічні показники в крові і тканинах щурів на тлі введення пестицидів

Біохімічний показник		Інтактні (група 1)	Введення 2,4-ДА (група 2)	Введення ДЕДТК (група 3)	Введення 2,4-ДА + тіотриазолін (група 4)	Введення ДЕДТК + тіотриазолін (група 5)
СГЕ, %		7,2±1,9	23,6±2,8 p_{1-2}<0,001	19,8±2,8 p_{1-3}<0,001	10,80±0,89 p_{1-4}<0,25 p_{2-4}<0,001	9,3±1,8 p_{1-5}<0,25 p_{3-5}<0,001
Дієнові кон'югати, ммоль/л		3,80±0,56	10,06±1,02 p_{1-2}<0,001	11,2±1,1 p_{1-3}<0,001	5,7±1,2 p_{1-4}<0,1 p_{2-4}<0,01	6,1±1,2 p_{1-5}<0,1 p_{3-5}<0,01
ТБК-реактанти, нмоль/г, печінка		79,5±5,7	191,0±18,4 p_{1-2}<0,001	183,2±15,1 p_{1-3}<0,001	106,8±9,5 p_{1-4}<0,05 p_{2-4}<0,002	106,8±9,5 p_{1-5}<0,05 p_{3-5}<0,002
Церулоплазмін, од/мл		56,7±3,1	39,8±2,4	32,5±1,8 p_{1-3}<0,001	51,80±2,02 p_{1-4}<0,25 p_{2-4}<0,01	50,40±1,92 p_{1-5}<0,25 p_{3-5}<0,02
СОД, % гальмування	кров	78,9±3,2	57,3±3,7 p_{1-2}<0,001	55,1±2,9 p_{1-3}<0,001	67,05±1,90 p_{1-4}<0,01 p_{2-4}<0,05	64,05±1,20 p_{1-5}<0,01 p_{3-5}<0,05
	печінка	71,2±3,5	57,5±2,6 p_{1-2}<0,01	53,5±2,0 p_{1-3}<0,002	68,5±2,1 p_{1-4}<0,25 p_{2-4}<0,01	62,2±1,8 p_{1-5}<0,25 p_{3-5}<0,01
Каталаза, ммоль/(хв·г), печінка		2,01±0,32	1,37±0,10 p_{1-2}<0,05	1,33±0,15 p_{1-3}<0,05	1,80±0,04 p_{1-4}<0,25 p_{2-4}<0,001	1,71±0,03 p_{1-5}<0,25 p_{3-5}<0,001

крові ($p<0,05$) вірогідно вища за показники тварин контрольної групи (табл. 2).

Таким чином, у експериментальних тварин при хронічному надходженні пестицидів 2,4-ДА і ДЕДТК спостерігається наростання інтенсивності ВРПО ліпідів, що може бути зумовлено розбігом процесів окисного фосфорилування з наступним порушенням енергетичного обміну та переведенням його на вільнорадикальний шлях під впливом прооксидантів, що призводить до посилення β-окиснення жирних кислот і підвищення ВРПО ліпідів [15; 16]. Зрештою, це сприяло зниженню антиоксидантної забезпеченості, на що вказує підвищення рівня СГЕ. Зв'язуючи важкі метали, які входять до активних центрів ферментів, прооксиданти пригнічують активність оксидаз і внаслідок цього знижують елімінацію $O_2^{\bullet}$ і $^{\bullet}OH$. Недостатність ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту (САЗ) посилює процеси автоокиснення, що спричинює підвищене навантаження на антирадикальний ланцюг антиоксидантів прямої та непрямої дії, зумовлюючи його виснаження. Вірогідне підвищення продуктів автоокиснення може бути зумовлене і метаболізмом токсиканта у печінці з генерацією вільних радикалів, що викликає інтенсифікацію ВРПО ліпідів у тканинах, зниження антиоксидантної забезпеченості організму та пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Це призводить до продукції вільних радикалів, пригнічення САЗ та зниження дезінтоксикаційної функції печінки, що, у свою чергу, спричинює сукупність функціональних і біохімічних змін.

Захисні властивості тіотриазоліну за умов надходження прооксидантів зумовлені його здатністю відновлювати активність АФ — СОД, каталази та церулоплазміну, що сприяє більшій ефективності функціонування ферментативного ланцюга САЗ [2].

Отримані результати підтверджують дані щодо антиоксидантних властивостей тіотриазоліну і дають можливість рекомендувати застосування препарату для фармакологічної корекції показників ВРПО ліпідів та активності АФ при надходженні пестицидів різних хімічних груп.

Висновки

1. Хронічне надходження пестицидів 2,4-ДА та ДЕДТК призвело до активації процесів ВРПО ліпідів у крові та тканинах, зниження антиоксидантної забезпеченості та пригнічення активності АФ.

2. Введення тіотриазоліну за умов хронічного надходження пестицидів різних хімічних груп чинить нормалізуючий вплив

на метаболічні зміни в організмі експериментальних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Брусов О. С.* Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33–35.

2. *Влияние* тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели активности антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2007. – № 4. – С. 13–17.

3. *Гаврилов В. Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 188–122.

4. *Грищук М. І.* Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки / М. І. Грищук // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – Вип. 3. – С. 63–66.

5. *Забруднення* питної води залишками пестицидів, нормування, методи контролю, оцінка ризику / М. Г. Проданчук, О. П. Кравчук, І. В. Лепьошкін [та ін.] // Проблеми харчування. – 2007. – № 2. – С. 12–21.

6. *Колб В. Г.* Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 311 с.

7. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

8. *Методы* диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противоатеросклеротических средств : метод. рекомендации / О. М. Воскресенский, В. А. Дельва, М. А. Дудченко [и др.]. – Полтава : ПМСИ, 1982. – 26 с.

9. *Муфазалова Н. А.* Корректирующее влияние токоферола на изменения показателей защитной активности фагоцитов при воздействии гербицида 2,4-ДА / Н. А. Муфазалова, Ю. А. Медведев, Н. К. Басырова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 61–63.

10. *Онищенко Г. Г.* Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2003. – № 3. – С. 3–6.

11. *Острое* групповое отравление гербицидом Диканит-600 на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и меры профилактики / Г. М. Балан, С. Г. Сергеев, Т. В. Мымренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 3. – С. 52–58.

12. *Острые* и хронические интоксикации пестицидами, оценка интенсивности реализованного профессионального риска и прогнозирование характера течения : II Національний з'їзд токсикологів України (Київ, 12–14 жовтня 2004 р.) : тези доп. / МОЗ України, АМН України, Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя, Тов-во Токсикологів України. – К., 2004. – С. 74.

13. *Проданчук М. Г.* Методологічні підходи до оперативної екогігієнічної оцінки асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві / М. Г. Проданчук, В. І. Великий, Ю. А. Кучак // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 2. – С. 75–78.

14. *Ракитский В. Н.* К вопросу о патогенезе воздействия феноксисоединений на организм теплокровных / В. Н. Ракитский, Е. Г. Чхвиркия, Е. Б. Попова // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124, № 5. – С. 461–467.

15. *Спиричев В. В.* Витамин Е / В. В. Спиричев, И. И. Матиус, Л. М. Кронштейн // Экспериментальная витаминология. – Минск : Наука и техника, 1979. – С. 18–57.

16. *Watt B. E.* Cllorphenozy herbicides — mechanisms of toxicity / B. E. Watt, S. M. Bradberry, J. A. Vale // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1999. – Vol. 37, N 3. – P. 357–358.

УДК 61:614.2:34(ББК51(4УКР).Д58

М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, Т. М. Краснянська, В. В. Трохимчук, О. П. Шматенко, О. М. Горбань, І. В. Клименко, Є. С. Бочерікова, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, О. М. Безугла, М. В. Сятиня

НООФАРМАЦЕВТИЧНЕ, НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРАЦІВНИКІВ НОВОВВЕДЕНИХ ПОСАД НА РИНКУ ПРАЦІ УКРАЇНИ З ЕМЕРДЖЕНТНИХ І НООЕТИЧНИХ ПОЗИЦІЙ. НООФАРМАЦІЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Актуальність теми

У 2010 р. термін «ноофармація» вперше внесено до Фармацевтичної енциклопедії, і відтоді його слід вважати визнаним галузевим термінологічним стандартом, введеним, таким чином, до професійного глосарія.

Зокрема, ноофармація, як зазначається в енциклопедії, містить у собі відбитки позитиву, традицій минулого, сучасного та перспективи майбутнього

розвитку галузі. Отже, ноофармація — це система, що базується на збереженні основних фундаментальних принципів, емерджентних властивостей ефективного її функціонування (взаємозв'язків функціональної системи з підсистемами, компонентами, елементами цієї системи — структури). Відмирання деяких функцій і поява нових властивостей створюють нову якість взаємоутворювальних факторів, які трансформуються в ноофармацію [22]. Ноофармація потребує системного й критичного переосмислення, усвідомлення досвіду поколінь із сучасних позицій, з точки зору сучасної комплаєнтності щодо усвідомленого сприйняття й безкомпромісного виконання стандартів GMP, GLP, GDP, GPP, GRP та інших належних практик і міжнародних настанов щодо якості при виробництві та реалізації лікарських засобів і вимог до персоналу: «професійна якість персоналу — якість продукції». Комплексний, системний підхід до розв'язання будь-яких задач — єдиний шлях у їх вирішенні, у тому числі адміністрування та морально-етичної регуляції й самоконтролю. Комплексний етичний контроль інтелектуальної діяльності людини у соціумі є предметом нової науки — нооетики [3; 8; 9; 22; 24; 26–36].

На початку третього тисячоліття Україна переживає черговий складний етап свого розвитку, суспільство перебуває в духовних пошуках. Духовне, біотичне виховання людини передбачає моральне ставлення до професійних обов'язків у будь-якій сфері діяльності. У кожної людини, як вважає професор Арнольдо Панграці з Папського міжнародного богословського інституту душ пастирства у сфері охорони здоров'я, розташованого у Римі, є біографія фізична, біографія почуттів, біографія родини, біографія професійна або суспільна, а також біографія духовності [14]. Якщо етика (нооетика) як система моральних норм і цінностей є характерною й невід'ємною складовою для певної релігійної, культурної, соціальної спільноти, то кваліфікаційні характеристики — це певна канва формування морально-етичних засад як на старті професійної діяльності, так і протягом усього життя [1; 2; 12; 17–22; 24; 25].

Природа, як навчав Арістотель, дала людині в руки могутню зброю — інтелектуальну, моральну силу, але використати цю зброю можна по-різному, оскільки людина без моральних норм є створінням нечестивим і диким [14]. Саме тому в нашому дослідженні при створенні довідників кваліфікаційних характеристик особливу увагу було звернуто на питання формування принципів нооетики [4–7; 10–17].

Науково-технічний детермінізм постіндустріального періоду поступово став обтяжливим моральним наслідком (спадком) технократизації й кризи духовності — наркоманія, алкоголізм, релігійне сектантство, біотероризм, агресивна реклама ліків, популізм, антинаукові й інші настрої в різних прошарках суспільства переважають над духовними цінностями. На жаль, беруть верх матеріальні, комерційні інтереси, що й призвело до духовної кризи в суспільстві. «Першопричина кризи — одвічний конфлікт матеріального і духовного в людині», — вважав В. І. Вернадський, тобто добра, зла, моралі, біоетики (нооетики). Звичні поняття добра і моральних норм, якими людина послуговується в повсякденні, часто вважаються недостатніми, формуються вони під впливом моральної та культурної традиції життєвого середовища [14].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячено дану статтю

Починаючи з 70-х і до 90-х років XX ст., активно проводилася науково-дослідна робота з розробки науково-теоретичних й інструктивно-методичних чинників щодо регламентації діяльності аптечних працівників, зокрема визначення статусу, обов'язків, відповідальності, професійно-посадових стандартів, меж їх компетентності тощо.

Однак розпад колишнього Радянського Союзу, на жаль, відкинув започатковану роботу щодо науково обґрунтованих теоретичних і практичних розробок формування й використання кадрового фармацевтичного персоналу. Зокрема, була призупинена діяльність із подальшої розробки та створення прототипів кваліфікаційних характеристик, а саме: професіограм, моделі спеціаліста, методів кваліметрії тощо. Разом із тим, кожен етап суспільно-економічної формації стимулює його розвиток, висуває нові вимоги до кадрів. Поява нових професій, напрямів, спеціальностей потребує підготовки відповідних кваліфікаційних характеристик нового покоління для існуючих посад і на заміну тих, які відмирають. Так, у фармацевтичному секторі не стало посад і спеціальностей гезелів, помічників провізора, рецептарів, сигнарантів.

Наразі відбувається процес перегляду та трансформації провізора, фармацевта у бакалавра, магістра фармації. Уже введені нові доповнення до номенклатури посад: клінічного провізора, провізора-косметолога, провізора (інженера) з промислової фармації, «уповноваженої особи». На деякі з цих посад розроблені кваліфікаційні характеристики, що внесені до Класифікатора професій ДК 003:2010. На окремі посади необхідно розробити відповідні кваліфікаційні характеристики для надання їм юридично-правового статусу. Особливої актуальності це набуває у період реформування фармацевтичної галузі, яка потребує комплексного підходу в її реалізації відповідно до сучас-

них вимог щодо персоналу та його знань.

Метою нашого дослідження було науково-теоретичне обґрунтування ролі морально-етичного компонента в діяльності персоналу в загальному комплексі рішення виробничих проблем з емерджентних і ноотетичних позицій.

Основний матеріал дослідження з обґрунтуванням отриманих наукових даних

Розглядаючи проблему з емерджентних позицій, слід пов'язувати її не лише з абстрагованими позиціями морально-етичної чистоти кадрового корпусу, але й з факторами, які стимулюють мотивацію в оплаті праці за належне здійснення своїх посадових обов'язків і наявність відповідних знань для їх виконання.

На жаль, протягом останніх років діяла система стимулювання й оплати праці без «прив'язування» до конкретних функціонально-посадових вимог, складності, наявності досвіду, зазначених у кваліфікаційних характеристиках працівників як бюджетної, так і не бюджетної сфери діяльності, та адаптувалася в неналежний спосіб.

До цього часу заробітна плата зростала у результаті запровадження додаткових видів виплат, що призводило до розбалансування її структури. Надтарифна частина заробітної плати окремих категорій працівників значно перевищувала її тарифну частину, а посадові оклади не виконували основної функції оцінки результатів праці. Отже, рівень заробітної плати та міжпосадові співвідношення в оплаті праці не забезпечували належної мотивації. Серед інших проблем у Концепції Кабінету Міністрів України щодо удосконалення оплати праці працівників бюджетної сфери (схвалена КМ України 19.01.2011 р.) [2] зазначається відсутність єдиного підходу до визначення додаткових видів оплати праці; недостатня обґрунтованість тарифних коефіцієнтів між розрядами Єдиної тарифної сітки, яка є, до речі, відправною стартовою базою у визначенні посадових окладів не лише у бюджетній сфері, а й споріднених професій персоналу як аптечних працівників (оптової, роздрібної ланки), так і підприємств з виробництва лікарських засобів незалежно від їх форм власності; відсутність довідників кваліфікаційних характеристик професій (посад) працівників бюджетної сфери (персоналу промислової фармації — *авт.*) за окремими напрямами діяльності, що призводить до необ'єктивного оцінювання посад для подальшого їх віднесення до розрядів Єдиної тарифної сітки, нераціонального розподілу обов'язків працівників і необґрунтованості кваліфікаційних вимог до добору кадрів [2; 23].

Метою реалізації Концепції є вдосконалення оплати праці працівників бюджетної сфери та створення належних умов для підвищення ефективності праці; визначення на основі удосконаленої Єдиної тарифної сітки розмірів посадових окладів працівникам бюджетної сфери залежно від їх кваліфікації, складності виконуваних робіт та умов праці. Концепцією передбачені й інші шляхи і способи розв'язання зазначених проблем, у тому числі й забезпечення віднесення професій (посад) працівників до розрядів Єдиної тарифної сітки з урахуванням вимог довідників кваліфікаційних характеристик професій (посад) працівників бюджетної сфери із застосуванням єдиної методики; розроблення й удосконалення довідників кваліфікаційних характеристик професій (посад) працівників окремих галузей бюджетної сфери [2]. Такі вимоги є обов'язковою умовою адаптації нормативно-правової стандартної уніфікації відповідно до GMP, GDP, GPP, GLP, GRP та інших настанов [27–29; 32] і вимог Європейського Союзу (ЄС).

Загальнодержавні принципи розробки стандартних форматів кваліфікаційних характеристик згідно з вимогами та настановами GMP, GDP та GPP

Поетапне входження України до ЄС пов'язане з виконанням низки вимог. Зокрема, одним із першочергових завдань входження до ЄС є гармонізація нормативно-правової бази України, адаптованої до стандартів і вимог ЄС. Основні принципи виробництва ліків для людини сформульовані у Правилах належної виробничої практики лікарських засобів (НВП) — Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ES (GMP ES), глава II якої повністю присвячена персоналу. У даному розділі викладені принципи, загальні вимоги до перепідготовки, навчання й удосконалення знань персоналу: керівників, професіоналів, фахівців, технічних службовців, умови й обов'язки при перепідготовці, удосконаленні персоналу всіх ланок виробництва. Окремо і докладно визначені службові обов'язки «уповноваженої особи (осіб)» фармацевтичного підприємства. Такі «уповноважені особи» за професійними якостями повинні відповідати кваліфікаційним вимогам (ст. 23 Директиви 75/319 ЄС) [27–29; 32].

Юридично-правовим і законодавчим підґрунтям формування кадрів і юридичного визначення нововведених посад в Україні є Національний класифікатор професій ДК 003:2010 р., який на підставі кваліфікаційних характеристик набрав чинності з листопада 2010 р. [16].

Кваліфікаційні характеристики посад, професій, інноваційних напрямів робіт для ефективного використання та формування кадрового потенціалу широко висвітлено нами й обговорено професіонала-

ми з практики, науковцями, громадськістю.

Теоретичне обґрунтування, розробку методологічних засад при створенні кваліфікаційних характеристик окремих професійних угруповань нами здійснено відповідно до Міжнародної стандартної класифікації професій 1988 р. (ISCO-88: International Standard Classification of Occupations/ ILO, Geneva) за єдиним форматом, який покладено в основу архітектоніки ДК 003:2010. Кодифікація окремих посад, спеціальностей, напрямів здійснена відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 04.05.1993 р. № 326 «Про концепцію перебудови національної статистики України та Державну програму переходу на міжнародну систему обліку і статистики» та держстандарту (ДСТУ-3739-98), що також ґрунтується на концепціях ISCO-88 при побудові Національного Класифікатора України і є органічною складовою частиною державної системи класифікації та кодування відповідної інформації, глосарія та термінології, у тому числі й тимчасового глосарія, розробленого нами у 2010 р. та рекомендованого МОН України та МОЗ України для використання у практиці [16; 22].

Попередньо слід підкреслити, що до цього часу тривають гострі дискусії щодо деяких важливих термінів та їх інтерпретації, тлумачень, а саме: робота, професія, кваліфікація, спеціальність (субспеціальність), фах, спеціаліст тощо. З деяких позицій дискусії припинено у зв'язку з випуском Фармацевтичної енциклопедії у 2010 р. [22].

Отже, наше теоретичне обґрунтування і розробка методологічних засад при створенні кваліфікаційних характеристик окремих угруповань працюючих у сфері виробництва, реалізації та контролю якості лікарських засобів базувалися на основі гармонізації принципів, стандартів і вимог GMP ЄС до персоналу та відповідного глосарія, що містить стандарти термінів, застосовуваних у вітчизняній та міжнародній практиці. Зокрема: *робота* — певні завдання та обов'язки, що виконані або мають бути виконані однією особою. Робота є статистичною одиницею, що класифікується відповідно до кваліфікації, необхідної для її виконання; *спеціаліст* — працівник у галузі певної відповідної спеціальності (спеціаліст з внутрішніх хвороб; вузький спеціаліст; спеціаліст з маркетингу лікарських засобів; спеціаліст з менеджменту якості лікарських засобів; спеціаліст організації фармацевтичної справи); *спеціальність* — окрема галузь науки, техніки, майстерності чи мистецтва, у якій хтось працює. Наприклад, обрати своєю спеціальністю фармацію, історію. По суті, спеціальність те ж саме, що професія; *професія* — здатність виконувати подібні роботи, які вимагають від особи певної кваліфікації; *кваліфікація* — здатність виконувати завдання та обов'язки щодо відповідної роботи. У дипломі спеціаліста після закінчення вищого (середнього спеціального закладу, коледжу) або іншому документі професійна підготовка визначається через назву професії (лікар, провізор, інженер-хімік, економіст тощо) [15].

Узагальнюючи ці твердження, встановлено, що професія, спеціальність визначає основний вид трудової діяльності, а спеціалізація — набуття певних знань певної спеціальності. Отже, спеціаліст є суб'єктом у галузі конкретної спеціальності, здатний виконувати роботу відповідно до своєї кваліфікації, необхідної для її виконання. Однак слід окремо зазначити, що спеціальність — це окрема галузь, де особа працює, а кваліфікація — це професійна здатність особи, яка працює за певною спеціальністю. Взагалі професія (лат. *profession* — офіційно визначене заняття, спеціальність, від *profiteer* — оголошую своєю справою). Енциклопедично це визначається як вид трудової діяльності (занять) людини, яка володіє комплексом теоретичних знань і практичних навичок, набутих у результаті спеціальної підготовки та досвіду роботи. Найменування професії визначається характером та змістом роботи чи службових функцій (обов'язків), а також знаряддям і предметами праці, які при цьому застосовуються [17].

У результаті (у міру) науково-технічного розвитку виробничих сил суспільства, застосування більш вдосконалених знарядь праці, технологій виробництва, появи нових видів виробництва і навіть галузей науки поглиблюється розподіл праці.

У зв'язку з цим, у межах професій, встановлених за виробничою ознакою — лікар, провізор, інженер-хімік, апаратник тощо, — виділяються більш вузькоспеціалізовані професії: провізор-консультант сімейної фармації, медичний або фармацевтичний представник, провізор-інженер промислової фармації, апаратник з аерозольного виробництва ГЛФ тощо.

Як зазначалося, з науково-технічним прогресом, втіленням GMP, GDP, GPP пов'язаний і процес відмирання деяких професій і виникнення нових. Через це у галузі медицини та фармації деякі професії підрозділяються на спеціальності: апаратник з ампульного виробництва, апаратник з виробництва м'яких лікарських засобів, лікар-хірург, лікар-терапевт, провізор-організатор, провізор клінічний. Нами запропоновані кваліфікаційні характеристики посад: медичний, фармацевтичний представник «уповноважена особа», провізор-консультант і багато інших кваліфікаційних характеристик [10; 11; 21].

Сьогодні, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.08.1998 р. № 231 «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів», затверджена номенклатура провізорських спеціальностей: фармація (провізор-організатор; провізор; провізор-аналітик; провізор загального профілю), клінічна фармація (провізор клінічний), технологія парфумерно-косметичних засобів (провізор-косметолог). Однак зазначений наказ потребує перегляду внаслідок змін, які відбулися у трансформації обов'язків і вимог до фармацевтичного персоналу.

Слід наголосити, що у наведеному наказі зазначається «Номенклатура провізорських спеціальностей» замість «Номенклатури провізорських, фармацевтичних посад в аптеках, аптечних складах (базах)» або «Перелік фармацевтичних, провізорських посад за спеціальностями: фармація, клінічна фармація, технологія парфумерно-косметичних засобів».

Перелік провізорських посад включено до Національного Класифікатора Професій ДК 003:2010 і передбачає таке. Керівники — завідувач аптеки (аптечного закладу); завідувач бази аптечної; завідувач відділу (аптеки, бази); завідувач лабораторії (контрольно-аналітичної). Професіонали — провізор; провізор-аналітик; провізор клінічний; провізор-косметолог; провізор-токсиколог. Фахівці — лаборант (фармація); провізор-інтерн; фармацевт. Робітники — фасувальник медичних виробів. До ДК 003:2010 внесені деякі, але незначні зміни та доповнення посад, робіт працівників галузі [17].

Саме тому нами вперше в Україні розроблені кваліфікаційні характеристики для окремих угруповань персоналу підприємств, аптек, аптечних складів (баз) фармацевтичної галузі та направлені до Міністерства охорони здоров'я України як доповнення до Державного Класифікатора ДК 003-95 та ДК 003:2010.

Водночас слід підкреслити, що під будь-які новостворені посади, спеціальності та такі, що уже існують за тимчасовими чинниками на ринку праці України, необхідно відповідно і своєчасно розробляти навчальні плани та програми для підготовки, перепідготовки кадрів, але без узгодження цих питань процес втілення інноваційних напрямів буде проблематичним.

Висновки

Запропоновані ноофармацевтичні підходи щодо науково-практичних обґрунтувань створення кваліфікаційних характеристик працівників нововведених посад на ринку праці України з емерджентних і нооетичних позицій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аронов И. З.* О выборе системы управления / И. З. Аронов, В. Г. Версан // Методы менеджмента качества. – 2003. – № 2. – С. 10–12.

2. *Про схвалення* Концепції удосконалення оплати праці працівників бюджетної сфери : розпорядження Кабінету Міністрів України № 29-р від 19.01.2011 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://document.ua

3. *Громовик Б. П.* Фармацевтичний маркетинг: теоретичні основи та прикладні засади / Б. П. Громовик. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 464 с.

4. *Довідник* кваліфікаційних характеристик професій працівників: вип. 78 «Охорона здоров'я» / М-во охорони здоров'я України ; М-во праці та соціал. політики України. – К., 2002. – 372 с.

5. *Довідник* кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 1. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності / уклад. Н. Павленко [та ін.]. – 3-тє вид., перероб. і доп. – Х. : Фактор, 2004. – 360 с.

6. *Довідник* кваліфікаційних характеристик професій працівників. Розділ 2. Професій керівників, професіоналів, спеціалістів та технічних службовців, які є загальними для всіх видів економічної діяльності / уклад. Н. Павленко [та ін.]. – 3-тє вид., перероб. і доп. – Х. : Фактор, 2004. – 370 с.

7. *Дорохова Л. П.* Нечітко множинна модель SWOT-аналізу виробничо-комерційної діяльності фармацевтичного підприємства / Л. П. Дорохова // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6. – С. 27–30.

8. *ДСТУ* ISO 9001-2001. Системи управління якістю. Вимоги. – К. : Держстандарт України, 2001. – 23 с.

9. *ДСТУ* ISO/NR 10013:2003. Настанови з розроблення документації системи управління якістю. – К. : Держспоживстандарт України, 2004. – 11 с.

10. *Довідник* кваліфікаційних характеристик професій працівників / В. А. Загорій, М. С. Пономаренко, Т. М. Краснянська [та ін.]. – К. : Прінт Квік, 2007. – 136 с.

11. *Абетковий* довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників / В. А. Загорій, М. С. Пономаренко, Т. М. Краснянська [та ін.]. – К. : Прінт Квік, 2007. – 137 с.

12. *Запорожан В. Н.* Путь к ноотике / В. Н. Запорожан. – О. : Одес. гос. мед. ун.-т, 2008. – 284 с.

13. *Зміни* та доповнення до Класифікатора професій ДК 003-95 : доп. № 5 / уклад. С. Мельник [та ін.]. – К. : Соцінформ, 2003. – 120 с.

14. *Етична* декларація поведінки фахівців у сфері створення, виробництва, обігу, промоції та реклами лікарських засобів (аптеки, ЛПЗ) / О. М. Гриценко, М. С. Пономаренко, А. А. Бабський [та ін.]. – К. : Прінт Квік, 2007. – 12 с.

15. *Класифікатор* професій ДК 003-95 : Держстандарт України. – К. : Соцінформ, 2001. – 384 с.

16. *Класифікатор* професій ДК 003:2010 / Держ. установа наук.-досл. ін-т соціал.-труд. відносин М-ва праці та соціал. політики України ; Ін-т укр. мови НАН України ; Держкомстат. України. – К. : Соцінформ, 2010. – 745 с.

17. *Краснянська Т. М.* Наукове обґрунтування організаційно-методичного забезпечення ефективної діяльності персоналу підприємств фармацевтичної галузі : дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Т. М. Краснянська. – К., 2006. – С. 54–55.

18. *Лысенко Г. И.* Вопросы медицинского обучения и просвещения пациентов в общеврачебной практике / Г. И. Лысенко, С. В. Данилюк // Медичний всесвіт. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 124–127.

19. *Пелещук А. П.* Актуальні проблеми медичної деонтології / А. П. Пе-

лещук, А. С. Свінціцький // Там же. – С. 18–19.

20. *Пестун І. В.* Маркетингові дослідження в управлінні маркетингом фармацевтичних оптових підприємств / І. В. Пестун, З. М. Мнушко // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 9. – С. 12–17.

21. *Збірник* Положень кваліфікаційних характеристик, посадових інструкцій персоналу підприємств фармації : інструктивно-методичні рекомендації / М. С. Пономаренко, В. М. Толочко, А. А. Бабський [та ін.]. – Х. : Вид-во НФаУ, 2009. – 152 с.

22. *Пономаренко М. С.* Ноофармація / М. С. Пономаренко // Фармацевтична енциклопедія / М. С. Пономаренко ; під ред. В. П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К. : МОРІОН, 2010. – С. 1003.

23. *Посадові* інструкції працівників організацій з оптової реалізації лікарських засобів / В. М. Толочко, Л. В. Галій, М. В. Зарічкова [та ін.]. – Х. : Вид-во НФаУ, 2009. – 59 с.

24. *Управління* трудовим потенціалом фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості : монографія / О. В. Посилкіна, О. В. Доровський, Ю. С. Братішко, М. І. Сидоренко ; за ред. проф. О. В. Посилкіної. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – 416 с.

25. *Чащин Н. А.* Опыт работы Национального комитета по биоэтике при президиуме НАН Украины / Н. А. Чащин // Медичний всесвіт. – 2001. – Том. 1, № 1. – С. 16.

26. *Bugnon O.* Overcoming the barriers in pharmaceutical care research : Reports 5th PCNE Working Conference, Geneva, 21–24 February 2007. – Geneva, 2007. – P. 18–19.

27. *Good* manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Annex 11. Computerized Systems / Commission of the European Communities. – 1992, January.

28. *Good* manufacturing practices for pharmaceutical products // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations : Thirty-second Report. – Geneva : World Health Organization, 1992. – (WHO Technical Report Series, N 823). – P. 14–79.

29. *Good* manufacturing practices for pharmaceutical products. Draft. // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-second Report. – Geneva : World Health Organization, 1992. – (WHO Technical Report Series, N 823). – P. 90–129.

30. *Draft* Guidance for Concerning Quality Systems Approach to Pharmaceutical current Good Manufacturing Practice Regulations [Electronic source]. – US FDA, September 2004. – Режим доступу : http:fda.gov/cder/guidance/index.htm.

31. *Quality* assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd ed. Good manufacturing practices and inspection // World Health Organization, 2007. – P. 407.

32. *Good* Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. – World Health Organization technical Report Series. – 2003. – N 908.

33. *Guide* to the Project Management Body of Knowledge. 3-rd ed. / An American National Standart ANSI/PMI ISO 9001-2004. – Project Management Institute, 2004. – P. 390.

34. *ISO* 15378:2006 Primary packaging for medicinal products – Particular requirements for the application of ISO 9001:2000, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) [Electronic source]. – Режим доступу : http://www.iso.org.

35. *Kaune S. B.* Pharmacy Business Management / S. B. Kaune. – London : A Book Company LLC, 2005. – 367 p.

36. *Final* Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005 [Електронний ресурс]. – ICH SC, 10 November 2005. – Режим доступу : // http://www.ish.org.

УДК 616.248-003.9

І. М. Григус

ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ НА ІНТЕРМІТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Міжнародний економіко-гуманітарний університет
імені академіка Степана Дем'янчука, Рівне

Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших захворювань органів дихання, на яке страждає до 8 % дорослого населення [5; 6]. Поява та подальше прогресування БА призводить до суттєвих порушень функції органів дихання, а потім — функціональних можливостей усього організму (фізичних, психічних), що в цілому виявляться у зниженні якості життя хворих. Це визначає БА важливою соціально-медичною проблемою і потребує удосконалення діагностики, розробки та впровадження комплексних програм профілактики, лікування і реабілітації [1; 5; 6].

Медична реабілітація (МР) має істотне значення у відновленні функціональних, фізичних і психічних можливостей та у підвищенні якості життя хворих на БА [2; 3]. Чільне місце в МР посідає фізична реабілітація, яка використовує для відновлення порушених функцій організму лікувальні фізичні чинники [1]. Формування ефективного лікувально-реабілітаційного комплексу можливе за умови наявності точної оцінки функціональних можливостей хворого. Це потребує застосування як спеціальних (для системи чи органа), так і загальних методів оцінки функціонального стану хворого.

Мета дослідження — вивчити функціональні зміни хворих на інтермітуючу БА при загостренні на тлі застосування програми медичної реабілітації.

Матеріали та методи дослідження

У Рівненській обласній клінічній лікарні проведено обстеження 70 хворих на інтермітуючу БА. Усі хворі надійшли до стаціонару у фазі загострення. Термін спостереження за кожним пацієнтом в умовах стаціонару становив не менше 20 днів. Усім хворим було проведено комплексне обстеження в передбаченому для таких випадків обсязі [4]. Окрім стандартного обстеження, здійснена оцінка функціонального стану за простими та доступними методами. Так, стан кардіореспіраторної системи оцінювали за такими показниками, як індекс Скібінські (СкібІ), проба Штанге і проба Генчі. Оцінку фізичних можливостей проводили методом непрямої оцінки працездатності за допомогою 6-хвилинного крокового тесту (6ХКТ) та функціональної проби Руф'є. Загальна оцінка рівня фізичного здоров'я (ЗОФЗ) проведена за Г. Л. Апанасенком.

Групи хворих формувалися методом рандомізації і були порівнянні за статтю та віком, за складом лікування та реабілітаційних заходів: застосування лише медикаментозного лікування (МЛ) — контроль МЛ (n=20), застосування медикаментозного лікування і традиційних методів лікувальної фізичної культури (ЛФК) — контроль ЛФК (n=22) та застосування МЛ і модифікованих методів ЛФК — основна група (n=28).

Хворим контрольної групи за МЛ призначали лише лікарські препарати. Хворим контрольної групи з традиційними методами ЛФК у лікування включали лікарські препарати, ультрафіолетове опромінення грудної клітки, галоаерозольтерапію, лікувальний класичний масаж і традиційну лікувальну гімнастику. Хворим основної групи призначали лікарські препарати, ультрафіолетове опромінення грудної клітки, галоаерозольтерапію, модифікований лікувальний комбінований масаж, модифіковану лікувальну гімнастику і циклічні тренувальні вправи (дозована ходьба сходами, дозована ходьба по прямій місцевості), спеціальні маніпуляційні фізичні втручання та інші складові програми МР.

Медикаментозне лікування всіх хворих проводилося згідно з наказами МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. і № 128 від 19.03.2007 р. [4]. Усім хворим на БА було реко-

мендоване базове лікування з обов'язковим прийомом інгаляційних глюкокортикостероїдів і бета$_2$-агоністів довготривалої дії. Для статистичного опису вибірок використані стандартні методи оцінки варіаційних рядів. При виконанні обчислень використано програмний продукт STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчена динаміка функціональних можливостей хворих на інтермітуючу БА (70 пацієнтів, чоловіків — 40 (57,14 %) і жінок — 30 (42,86 %), середній вік хворих — (25,85±±0,87) року) при загостренні на тлі застосування програм МР. Застосування програми МР в основній групі привело до нарощування їх функціональних можливостей, що виразилося збільшенням дихальних функціональних проб (проби Штанге з (36,46±1,16) до (54,69±1,05) с (p<0,001) і проби Генчі з (18,62±±1,25) до (27,00±1,11) с (p<<0,001) та індексу Скібінські з (22,46±1,35) до (39,31±1,25) ум. од. (p<0,001) (табл. 1)). Подібні зміни сталися й у хворих контрольної групи з застосуванням традиційних методів ЛФК, у яких зареєстровано збільшення проби Штанге з (35,86±1,64) до (46,62±1,42) с (p<0,001), проби Генчі — з (18,12±1,83) до (23,19±1,26) с (p<0,05) та індексу Скібінські з (20,95±1,72) до (32,47±1,77) ум. од. (p<0,001). Лікування лише лікарськими препаратами також привело до деяких позитивних змін цих показників: індекс Скібінські зріс із (21,34±1,93) до (28,81±1,58) ум. од. (p<0,01), проба Штанге — з (36,81±1,76) до (41,96±±1,63) с (p<0,05). За індексом Скібінські, який опосередковано визначає стан забезпечення організму киснем, вийшло, що у хворих із застосуванням програми МР і традиційних методів ЛФК стан забезпечення організму киснем став добрим, а при застосуванні лише лікарських препаратів — задовільним.

Динаміка показників фізичних можливостей і ЗОФЗ вивчена окремо у чоловіків і жінок. Чоловіки основної групи, хворі на інтермітуючу БА, після завершення лікування за 6 хв стали проходити дистанцію довжиною (578,80±53,25) м, а до лікування — (402,80±55,14) м (p<0,05). Індекс Руф'є у цих чоловіків знизився з (10,31±±0,85) до (4,91±0,42) ум. од. (p<0,001), що вказувало на покращання фізичних можливостей до «доброго» рівня (на початку лікування — «задовільний» рівень). Подібні зміни, хоча і не такі значні, сталися з фізичними можливостями чоловіків при лікуванні їх із застосуванням традиційних методів ЛФК. Так, у них 6ХКТ зріс із (396,80±63,12) до (491,8±±66,10) м (p<0,05). За індексом Руф'є фізичні можливості цих чоловіків хоча трохи і покращилися, але залишилися на рівні «середніх» (зниження з (9,83±±1,13) до (7,28±1,14) ум. од.). У хворих чоловіків, що лікувалися лише лікарськими препаратами суттєвих змін фізичних можливостей не сталося. За індексом Руф'є фізичні можливості цих чоловіків залишилися на рівні «середніх» — (9,20±±1,14) ум. од.

Аналіз фізичного здоров'я за методикою Г. Л. Апанасенка показав його суттєве та статистично значуще покращання у чоловіків основної групи при застосуванні програми МР з рівня (7,01±0,73) до (13,81±±0,48) балів (p<0,001), при лікуванні з використанням традиційних методів ЛФК (контроль ЛФК) ЗОФЗ зросла з

Таблиця 1

Динаміка функціональних показників у хворих на бронхіальну астму інтермітуючого перебігу, M±m

Показник	Група хворих					
	Контроль МЛ		Контроль ЛФК		Основна (програма МР)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Проба Штанге, с	36,81±1,76	41,96±1,63*	35,86±1,64	46,62±1,42*	36,46±1,16	54,69±1,05**
Проба Генчі, с	17,94±2,06	20,45±2,13	18,12±1,83	23,19±1,26*	18,62±1,25	27,00±1,11**
СкібІ, ум. од.	21,34±1,93	28,81±1,58*	20,95±1,72	32,47±1,77*	22,46±1,35	39,31±1,25**
Чоловіки						
6ХКТ, м	410,60±67,57	468,80±62,34	396,80±63,12	491,80±66,10	402,80±55,14	578,80±53,25
РуфІ, ум. од.	11,96±1,34	9,20±1,14	9,83±1,13	7,28±1,14	10,31±0,85	4,91±0,42***
ЗОФЗ, бали	7,84±1,33	8,94±1,22	6,92±0,94	9,41±0,90	7,01±0,73	13,81±0,48*
Жінки						
6ХКТ, м	396,30±68,21	451,70±62,22	372,50±65,31	461,90±63,24	380,60±58,15	545,20±54,45*
РуфІ, ум. од.	12,73±1,32	10,11±1,22	11,88±1,11	9,43±0,93	12,07±0,74	7,26±0,70***
ЗОФЗ, бали	7,12±1,21	8,12±1,11	6,74±1,05	8,36±0,74	7,01±0,82	9,67±0,64*

Примітка. Статистично значущі відмінності порівняно зі значеннями до лікування: * — p<0,05; ** — p<0,01, *** — p<0,001.

(6,92±0,94) до (9,41±0,90) бала, тільки лікарських препаратів (контроль МЛ) — з (7,84±±1,33) до (8,94±1,22) бала.

У свою чергу, жінки, хворі на інтермітуючу БА, після застосування програми МР за 6 хв стали проходити дистанцію довжиною (545,20±54,45) м, до лікування — (380,60±58,15) м ($p<0,05$) (див. табл. 1). Індекс Руф'є у цих жінок знизився з (12,07±0,74) до (7,26±0,70) ум. од. ($p<0,001$), що вказувало на покращання фізичних можливостей до «середнього» рівня (на початку лікування — «задовільний» рівень). Суттєвих змін фізичних можливостей у жінок, які лікувалися методами традиційної ЛФК, не сталося. Про це свідчить зростання 6ХКТ з (372,50±65,31) до (461,90±63,24) м і зниження індексу Руф'є з (11,88±1,11) до (9,43±0,93) ум. од. Про таке ж можна сказати і відносно жінок, що лікувалися лише медичними препаратами: 6ХКТ зріс з (396,30±68,21) до (451,70±62,22) м, а індекс Руф'є знизився з (12,73±1,32) до (10,11±1,22) ум. од.

За індексом Руф'є фізичні можливості жінок, що застосовували методи ЛФК, покращилися з «задовільного» до «середнього» рівня, а у жінок, які лікувалися лише лікарськими препаратами, не змінилися і залишилися «задовільними». В обох групах хворих зміни вказаних показників були статистично незначущими.

Оцінка фізичного здоров'я за методикою Г. Л. Апанасенка показала його суттєве і статистично значуще покращання у жінок при застосуванні програми МР з рівня (7,01±0,82) до (9,67±0,64) бала ($p<0,05$), трохи гірші показники — при застосуванні традиційних методів ЛФК — з (6,74±1,05) до (8,36±0,74) бала і медикаментозної терапії — з (7,12±1,21) до (8,12±1,11) бала.

Висновки

Функціональний стан хворих на бронхіальну астму під час загострення суттєво порушується, про що свідчили значні зміни показників функції дихання, рухових можливостей та загальна оцінка фізичного здоров'я хворих. Застосування програми медичної реабілітації, що включала модифікований лікувальний комбінований масаж, модифіковану лікувальну гімнастику, циклічні тренувальні вправи, спеціальні маніпуляційні фізичні втручання, освітні заходи, суттєво і більш значуще покращувало функціональний стан хворих на інтермітуючу бронхіальну астму порівняно з використанням традиційних методів ЛФК і лише лікарських препаратів за однакових умов базового лікарського і фізіотерапевтичного лікування.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні віддалених наслідків проведеної медичної реабілітації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Григус І. М.* Фізична реабілітація хворих на бронхіальну астму : монографія / І. М. Григус. – Рівне, 2008. – 240 с.

2. *Малявин А. Г.* Респираторная медицинская реабилитация : [практ. рук. для врачей] / А. Г. Малявин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 416 с.

3. *Медицинская* реабилитация : руководство. Том III / ред. В. М. Боголюбов. – М., 2007. – 584 с.

4. *Наказ* Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"» № 128 від 19.03.2007 р.

5. *Фещенко Ю. И.* Достижение контроля – современная стратегия ведения бронхиальной астмы / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія. – 2007. – № 1/2. – С. 5–9.

6. *Global* Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2007. – Mode of access : http://www.ginasthma.org (last accessed 25 March 2008).

УДК 618.36-06:616.98:578.828.6]-076

А. І. Даниленко, Е. С. Бурячківський

ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛІДУ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Найважливішим напрямом сучасного акушерства є проведення профілактичних заходів, що запобігають ускладненням вагітності та пологів, поліпшуючи їх наслідки для матері і плода. Проблема розвитку плацентарної недостатності залишається в центрі уваги акушерів, неонатологів, морфологів, що пов'язане з великою кількістю акушерських ускладнень, високою перинатальною захворюваністю, однаково несприятливими для здоров'я матері і дитини. Серед причин, що викликають розвиток плацентарної недостатності, переважають гострі та хронічні інфекції матері, найактуальнішою з яких є ВІЛ-інфекція [1].

Негативний вплив ВІЛ-інфекції на вагітність очевидний. По-перше, дитина може заразитися під час вагітності, у пологах або під час годування грудьми. По-друге, вагітність при ВІЛ-

інфекції становить ризик не тільки для плода, але і для жінки у зв'язку з високою небезпекою розвитку ускладнень під час вагітності, у пологах і післяпологовому періоді [2; 3]. Цей ризик особливо зростає на пізніх стадіях захворювання і (або) в поєднанні з іншими шкідливими чинниками або патологічними процесами, які часто спостерігаються у ВІЛ-інфікованих (наркоманія, супровідні інфекції та ін.). Рівень вертикальної трансмісії вірусу імунодефіциту від матері до плода становить за одними даними 21–40 %, за іншими — 24–28 %, якщо не проводилася специфічна профілактика антиретровірусними препаратами [4; 5].

Таким чином, вивчення морфофункціонального стану посліду при ВІЛ-інфекції сприяє виявленню причин і механізмів розвитку плацентарної недостатності, успішного проведення патогенетичної терапії та профілактики ускладнень вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Мета роботи — провести морфометричне дослідження тканини послідів при ВІЛ-інфекції та визначити ступінь вираженості патологічних процесів у них.

Об'єктами дослідження є історії вагітності та пологів, історії розвитку немовлят, тканини плацент, оболонок і пуповини (55 спостережень). При цьому зібраний матеріал розподілили на такі групи:

1. Контрольна група (10 послідів).

2. Посліди від жінок з ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів), що не отримували специфічного противірусного лікування (20 послідів).

3. Посліди від жінок з ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів), що отримували специфічне противірусне лікування (15 послідів).

4. Посліди від жінок з ВІЛ-інфекцією (неін'єкційний спосіб зараження) (10 послідів).

При дослідженні використовувалися такі методи:

— макроскопічні: вимірювання розмірів, маси, площі, об'єму і товщини плацент, довжини і діаметра пупкового канатика;

— мікроскопічні: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (гематоксилін-еозин, аргірофільні волокна за Футом, колагенові волокна за ван Гізон і Малорі, фібрин за Шуєніновим). Для цього попередньо шматочки тканини плацент вирізали з краєвої, середньої та центральної частин, а також з патологічно змінених ділянок. У пуповинах брали шматочки з материнського та плодового кінців, з оболонок вирізали тонкі стрічки 0,5 × 5 см. Матеріал додатково фіксували в суміші Ліллі, 10 % нейтральному формаліні та заливали в парафін;

— гістохімічні: забарвлення і вивчення гістологічних препаратів (PAS-реакція за А. Л. Шабадашем з використанням найбільш поширених методик контролю, забарвлення толуїдиновим і альціановим синіми на кислі глікозаміноглікани з контролем шляхом постановки реакції м'якого та жорсткого метилування та деметилування з наступною реакцією метахромазії, кальцій за Косса) [6]. Ступінь інтенсивності гістохімічних реакцій оцінювали візуально та порівнювали з контролем.

Стереометричним методом за допомогою мікроскопа "Olympus" BX-41 і програмного забезпечення BioStat на препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, визначали відносні об'єми основних структурних компонентів плаценти. Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики. Статистичний аналіз проведений за допомогою стандартного пакета програм Statgraphics.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі вагітні піддослідних груп знаходилися в активному репродуктивному віці, що становив у середньому (23,7±2,3) року.

Перебіг вагітності у жінок другої та третьої груп ускладнювався раннім токсикозом у 13 (37,1 %) випадках, загрозою переривання в різні терміни у 6 (17,1 %). Анемію різного ступеня тяжкості було діагностовано в 100 % випадків. Патологію навколоплідних вод діагностовано в 8 (22,8 %) випадках, котрі поділилися порівну — по 4 спостереження маловоддя та багатоводдя (по 11,4 %). Несвоєчасний розрив плодових оболонок трапився у 8 (22,8 %) випадках, у 5 (14,2 %) випадках — раннє відходження навколоплідних вод, а у 2 (11,4 %) — передчасне. Жінки з другої та третьої груп нерегулярно вживали заборонені препарати протягом більш ніж 1 рік.

Перебіг вагітності у жінок четвертої групи ускладнювався раннім токсикозом у 4 (40 %) випадках, загрозою переривання в різні терміни в 1 (10 %). Анемію різного ступеня тяжкості було діагностовано в 100 % випадків. Патологію навколоплідних вод діагностовано в 2 (20 %) випадках, обидва спостереження — маловоддя. Несвоєчасний розрив плодових оболонок відбувся в 2 (20 %) випадках, в 1 (10 %) випадку раннє відходження навколоплідних вод, а в 1 (10 %) — передчасне.

Вагітність і пологи у жінок контрольної групи не ускладнювалися.

У жінок усіх груп пологи відбулися природними пологовими шляхами.

Під час макро- та мікроскопічного дослідження тканин плацент і оболонок спостерігалися зміни, які можна поділити на кілька груп: ознаки пато-

логічної незрілості плаценти, гемодинамічні розлади, компенсаторно-пристосувальні й інволютивно-дистрофічні процеси, а також запальні зміни. Отримані результати значно відрізнялися між собою залежно від групи.

Макроскопічні зміни, крім незначного збільшення маси, об'єму та товщини плацент, були представлені в основному гемодинамічними розладами: дифузна або осередкова гіперемія тканини плацент у поєднанні з ретроплацентарними гематомами й ішемічними інфарктами. При огляді плодових оболонок спостерігається їх ущільнення, колір сірувато-білуватий, а в деяких випадках жовтуватий. Відзначається слабо виражений їх набряк. В усіх випадках присутній набряк пуповини. Ці розлади домінували в спостереженнях другої групи, були менш вираженими у третій і незначними у четвертій.

При мікроскопічному дослідженні матеріалу відзначається той чи інший ступінь порушення дозрівання ворсин плаценти, частіше з осередковою дисоціацією їх розвитку. У деяких випадках мікроскопічні зміни можна трактувати як варіант проміжних незрілих ворсин. Вищезазначені зміни найбільш виражені у тканині плацент другої групи, як при передчасних пологах, так і пологах у термін.

Гемодинамічні розлади представлені у вигляді значного повнокров'я судин термінальних і стовбурових ворсин зі стазом у них, осередкових крововиливів у міжворсинчастий простір, масивних скупчень фібриноїду у міжворсинчастому просторі, крововиливів у строму ворсин, тромбозів міжворсинчастого простору, крововиливів у пуповину та в оболонки. У всіх випадках наявний дифузний набряк вартонових драглів пуповини у поєднанні з осередковим набряком оболонок.

Ступінь вираженості та частота зустрічальності вказаних гемодинамічних розладів у тканині послідів змінюється від найвищих у другій групі до найнижчих у четвертій.

Компенсаторно-пристосувальні процеси в плацентах проявляються гіперплазією термінальних ворсин як у краєвій, так і в центральній зонах плацент. Однак гіперплазія має осередковий характер, а кількість судин, що формують синцитіокапілярні мембрани у ворсинах, украй недостатня. Гіперплазія синцитію термінальних ворсин також осередкова, причому синцитіальні вузлики, що утворюються при цьому, в основному функціонально не активні. Ці зміни більш виражені у другій групі спостережень.

Інволютивно-дистрофічні зміни в плацентах другої і третьої груп мають значний ступінь вираженості та проявляються у вигляді гіпераргірії, нерівномірного потовщення та фрагментації аргірофільних волокон у стромі термінальних ворсин. Спостерігається осередковий фіброз строми термінальних і стовбурових ворсин у краєвій та центральній зонах плацент. Поодинокі великоосередкові та множинні дрібноосередкові петрифікати трапляються в основному в крайовій зоні плацент.

Частота виявлення запальних процесів у тканині послідів піддослідних груп істотно відрізняється. У другій групі вони спостерігаються частіше у вигляді амніоніту — 8 (40 %) спостережень, базального децидуїту — 1 (5 %) спостереження, інтервілузиту — 1 (5 %) спостереження, фунікуліту — 1 (5 %) спостереження. У третій групі амніоніт наявний лише у 3 (20 %) спостереженнях. У четвертій групі запальний процес (амніоніт) спостерігається у 2 (20 %) випадках. Запальний інфільтрат в основному складається з лімфоцитів і плазматичних клітин.

Під час гістохімічного дослідження в послідах піддослідних груп спостерігалися такі зміни. У синцитії, стромі термінальних ворсин і в функціонально активних синцитіальних вузликах як центральної, так і крайової зон виявляється незначний ступінь інтенсивності забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин. Значно більший ступінь інтенсивності PAS-реакції спостерігається у стінках кровоносних судин і навколо них, особливо в стовбурових ворсинах. Глибчасті PAS-позитивні речовини визначаються в окремих децидуальних клітинах базальної пластинки плаценти. Помірний ступінь інтенсивності забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин визначається в сполучнотканинній стромі оболонок. У стромі термінальних, особливо стовбурових ворсин, спостерігається незначний ступінь метахроматичного забарвлення, кислі глікозаміноглікани визначаються переважно у волокнистих структурах, цитоплазмі фібробластів, навколо кровоносних судин строми.

Вищевказані гістологічні особливості підтверджуються даними стереометричного дослідження порівняно з відповідними показниками плаценти від фізіологічної доношеної вагітності та відображені в табл. 1.

Аналіз морфометричних даних свідчить про таке. Міжворсинчастий простір у всіх основних групах звужений унаслідок гемодинамічних розладів, нагромадження фібриноїду та запальної інфільтрації, що найбільш виражено у другій групі дослідження (28,95± ±0,41).

Відносний об'єм материнського й плодового фібриноїду зростає у всіх групах, максимальний об'єм обох типів фібриноїду виявлений у другій групі дослідження — (3,15±0,25) та (3,50±0,24) відповідно.

Таблиця 1

Відносні об'єми (%) основних структурних компонентів плаценти порівнюваних груп, M±m

Відносні об'єми основних структурних компонентів плаценти	Контроль, перша група	ВІЛ-інфекція (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів) без лікування, друга група	ВІЛ-інфекція (ін'єкційний спосіб зараження під час прийому заборонених препаратів) з лікуванням, третя група	ВІЛ-інфекція (неін'єкційний спосіб зараження), четверта група
Базальна пластинка	8,50±0,31	7,65±0,22*	8,86±0,26*	8,7±0,3*
Міжворсинчастий простір	36,60±0,48	28,95±0,41*	33,4±0,5*	34,50±0,34*
Материнський фібриноїд	1,40±0,16	3,15±0,25*	2,40±0,23*	2,40±0,22*
Плодовий фібриноїд	1,70±0,26	3,50±0,24*	2,70±0,22*	2,30±0,26*
Строма ворсин	17,30±0,63	18,25±0,22*	19,00±0,49*	18,30±0,34*
Судини ворсин, крововиливи в міжворсинчастий простір і строму ворсин	9,10±0,23	14,40±0,23*	10,50±0,29*	9,90±0,38*
Синцитіальний епітелій	8,70±0,21	5,85 ±0,21*	7,20±0,28*	8,00±0,26*
Синцитіальні вузлики	1,40±0,22	1,05±0,13*	1,40±0,21*	1,8±0,2*
Незрілі ворсини	Немає	7,00±0,20*	4,00±0,26*	2,4±0,3*
Ворсини, склеєні фібриноїдом	2,7±0,3	3,70±0,20*	3,20±0,22*	3,40±0,27*
Інфаркти	0,20±0,16	0,45±0,11*	0,46±0,13*	0,40±0,02*
Кальциноз	0,40±0,17	0,75±0,09*	0,67±0,12*	0,70±0,15*
Запальний інфільтрат	0,19±0,10	0,60±0,11*	0,26±0,15*	0,50±0,22*
Хоріальна пластинка	5,40±0,27	3,10±0,16*	4,00±0,23*	5,20±0,35

Примітка. * — P<0,05 порівняно з контролем.

У всіх групах виявляється тенденція до збільшення відносного об'єму строми ворсин, ймовірно, як прояв компенсаторно-пристосувальної реакції строми у вигляді гіперплазії стромальних клітин у ворсинах дрібного й середнього калібру, з одного боку, і як наслідок посиленого колагеноутворення у стромі ворсин із подальшими склеротичними змінами — з другого.

Збільшення відносного об'єму судинного компонента ворсинчастого хоріона, максимально виражене у другій групі (14,40±0,23), менш виражене у третій групі (10,50±0,29) й мінімально зростає у четвертій групі (9,90±0,38), що обумовлено, у першу чергу, гемодинамічними розладами у вигляді розширення судин і переповнення їх кров'ю. Крім того, у другій групі відзначаються ознаки неоангіогенезу у ворсинах середнього й дрібного калібру, що також сприяє збільшенню судинного компонента ворсинчастого хоріона.

У всіх основних групах зменшується відносний об'єм синцитіального епітелію, при цьому мінімальний зареєстрований у другій групі (5,85±0,21), досить низьким він виявився і в третій групі (7,20±0,28), тимчасом як у четвертій групі цей показник незначно відрізнявся від контрольного. Зменшення відносного об'єму синцитіального епітелію може бути обумовлене як фібриноїдним його перетворенням, так і дескваматівними змінами на тлі невиражених проліферативних процесів. Останнє підтверджується невираженими компенсаторно-адаптаційними процесами, зокрема відносним об'ємом синцитіальних вузликів.

Максимальне порушення дозрівання ворсинчастого хоріона виявлено у другій групі у вигляді значно збільшеного показника відносного об'єму незрілих ворсин (7,00±0,20). Досить велика кількість незрілих ворсин виявлена і в третій групі (4,00±0,26), тимчасом як мінімально зріс показник відносної кількості незрілих ворсин у четвертій групі (2,4±0,3).

Інволютивні процеси у вигляді інфарктів, кальцинозу ворсин, склеєних фібриноїдом, вірогідно зростають у всіх основних групах (другій, третій, четвертій).

Запальна інфільтрація максимально виражена у другій групі (0,60±0,11), потім у четвертій групі (0,50±0,22) й мінімально виражена порівняно з попередніми групами — у третій групі (0,26±0,15). Очевидно, це є результатом специфічного лікування, що одержували пацієнти третьої групи.

Вищевказані зміни негативно позначилися на стані плода. Судячи з історій вагітності та пологів, діти народжувались у стані гіпоксії легкого чи середнього ступенів тяжкості за шкалою Апгар.

Висновки

1. ВІЛ-інфекція негативно впливає на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. У тканині послідів розвиваються гемодинамічні, інволютивно-дистрофічні, компенсаторно-пристосувальні та запальні процеси, ступінь вираженості яких різний у піддослідних групах.

2. У другій піддослідній групі значно виражені гемодинамічні порушення, компенсаторно-пристосувальні процеси й інволютивно-дистрофічні зміни у тканині плацент і оболонок. Запальні зміни послідів трапляються у більшості (55 %) випадків. Згідно з морфометричними даними, звуження міжворсинчастого простору, збільшення відносного об'єму материнського й плодового фібриноїду, зростання відносного об'єму судинного компонента, зменшення відносного об'єму синцитіального епітелію, порушення дозрівання ворсинчастого хоріона та запальні інфільтрації у цій групі досягають максимальних значень.

3. Третя піддослідна група характеризується помірно вираженими гемодинамічними порушеннями, компенсаторно-пристосувальними процесами й інволютивно-дистрофічними змінами, що мають осередковий характер. Запальні процеси виявлені у 20 % випадків. Вищеперераховані морфометричні зміни теж мають помірний ступінь вираженості. Слід звернути увагу, що у цій групі мінімально виражена запальна інфільтрація, що, очевидно, є результатом специфічного антиретровірусного лікування.

4. Найнижчий рівень гемодинамічних порушень, компенсаторно-пристосувальних процесів та інволютивно-дистрофічних змін спостерігається у четвертій піддослідній групі. Відповідно й звуження міжворсинчастого простору, збільшення відносного об'єму материнського й плодового фібриноїду, збільшення відносного об'єму судинного компонента, зменшення відносного об'єму синцитіального епітелію, порушення дозрівання ворсинчастого хоріона у цій групі найнижчі серед усіх спостережень. Запальні зміни трапляються у 20 % випадків, але відносний об'єм запальних інфільтратів досить високий.

5. Морфометричне дослідження патологічних процесів у тканині плацент і оболонок при ВІЛ-інфекції дозволяє об'єктивізувати ступінь їх вираженості та провести порівняльний аналіз між спостережуваними групами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Милованов А. П.* Патология системы мать–плацента–плод / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – С. 219–238.

2. *Запорожан В. Н.* Современные аспекты профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Н. В. Котова // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 6–9.

3. *Цинзерлинг В. А.* Перинатальные инфекции / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб. : Элби СПб., 2002. – С. 79–82.

4. *Дегтярь О. Ю.* Морфология плаценты при ВИЧ-инфекции / О. Ю. Дегтярь // Судинні й онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз : матеріали 6-го конгр. патологів України. – Вінниця, 1998. – С. 182–183.

5. *Pathology* of placenta in HIV-1 infection / S. Chandwani, M. A. Greco, K. Krasinski, W. Borkovski. – Prog. AIDS patol. – 1992. – Vol. 3 (1). – P. 66–69.

6. *Луппа Х.* Основы гистохимии / Х. Луппа. – М. : Мир, 1980. – 343 с.

УДК 616.316-008.8-02:[616.329-002:616.33-008.17+616.721-002.77]

А. А. Заздравнов

САЛІВАТОРНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ — ПІДГРУНТЯ ДЛЯ ВИНИКНЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Харківський національний медичний університет

Анкілозивний спондилоартрит (АС) — ревматичне захворювання невідомої етіології, яке характеризується обов'язковим ураженням крижово-клубових суглобів (сакроілеїт) і хребта (спондиліт). Крім того, у хворих на АС виявляються в різних поєднаннях ентезити, периферичний артрит, міокардит, ураження нирок та інших внутрішніх органів [1]. Не є винятком й ураження травної системи. Найбільш поширеною сьогодні гастроентерологічною патологією є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка часто супроводжує

перебіг ревматичних захворювань [2]. За даними власних досліджень, симптоми ГЕРХ спостерігаються у трьох чвертей хворих на АС, що значно перевищує середньопопуляційний рівень поширеності ГЕРХ [3]. Отже, при АС логічно припустити наявність певних, притаманних саме цьому захворюванню сполучної тканини, патогенетичних механізмів розвитку ГЕРХ.

У системі езофагопротекції важливе місце посідає кліренс слини, завдяки якому відбувається «промивання» стравоходу, ініціюється його перистальтика. Загальний об'єм слини, органічні та неорганічні сполуки забезпечують її протективні властивості в преепітеліальному захисті стравоходу. Особливу роль відіграє білковий компонент. Білки слини формують поверхневий шар на епітелії, запобігають його травматизації при пасажі їжі, сприяють регенерації ушкоджених ділянок слизової оболонки, справляють буферну дію при змінах внутрішньостравохідного pH.

Гіпосалівація характерна для хворих із ревматичною патологією, вона часто трапляється при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, склеродермії [4; 5]. Синдром Шегрена, що ускладнює перебіг багатьох автоімунних захворювань і є найбільш вираженою формою салівацій-ної дисфункції, майже завжди супроводжується ураженням стравоходу. Однак при ревматичних хворобах не можна виключити й наявність згладжених проявів недостатності слинних залоз, адже симптоматична ксеростомія виявляється при зниженні салівації не менш ніж на 50 % [6]. Усе вищевказане дало можливість припустити, що одним із чинників розвитку ГЕРХ у хворих на АС може бути порушення секреції слини.

Мета роботи: оцінити стан салівації та вміст білка в слині у хворих на АС із супровідною ГЕРХ і без такої.

Матеріали та методи дослідження

Діагностика АС базувалася на модифікованих Нью-Йоркських критеріях, діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з вимогами Монреальського консенсусу 2006 р. Обстежено 51 хворого на АС із супровідною ГЕРХ, із них 37 чоловіків і 14 жінок. Тривалість АС становила (18,0± ±5,9) року. В усіх випадках ГЕРХ була діагностована через кілька років від дебюту АС. Групу порівняння утворили 20 пацієнтів з АС, у яких ураження стравоходу виявлено не було. За основними ознаками (вік, стать, ступінь активності тощо) та характером терапії група порівняння була репрезентативною до основної. Хворі, що приймали глюкокортикоїди, пацієнти із синдромом Шегрена, а також особи, що палять або зловживають алкоголем, у дослідження не включалися.

Поряд із загальноклінічним обстеженням проводили дослідження вмісту загального білка слини (біуретова реакція), а також сіалометрію. Стан базальної салівації досліджувався вранці, натщесерце. Обстежуваний у положенні сидячи зковтував наявну слину, після чого впродовж 15 хв збирав слину, що пасивно секретувалася. Стимульована салівація досліджувалася шляхом механічної стимуляції при жуванні парафіну впродовж 2 хв. Отримані результати порівнювали з ідентичними показниками, що були одержані при обстеженні 20 практично здорових осіб. Статистичну обробку проводили методами параметричної статистики, вірогідність розбіжностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеризуючи результати загального опитування хворих на АС, як із супровідною ГЕРХ, так і в разі ізольованого АС, слід вказати, що у жодному випадку скарги на сухість у роті не домінували. Але при поглибленому опитуванні подібні скарги виявлялись у 21 (41 %) хворого основної групи та у 5 (25 %) пацієнтів групи порівняння. Зазвичай, ксеростомія була інтермітуючою й турбувала при хвилюванні, несприятливих кліматичних умовах (спекотлива, морозна, нестійка погода), фізичному навантаженні, тривалій розмові тощо. Характерною для обстежених осіб була потреба в рідині для запивання під час їди. При огляді ротової порожнини усі пацієнти основної групи не мали повного зубного ряду, у групі порівняння аналогічний показник сягав 80 % (16 хворих). Ознаки глоситу та/або стоматиту спостерігались у 41 (80 %) пацієнта основної групи та у 7 (35 %) хворих групи порівняння.

Оцінюючи стан салівацій-ної функції за даними сіалометрії, як базальної, так і стимульованої, спостерігали вірогідне зменшення секреції слини як в основній групі ($p<0,001$), так і в групі хворих на АС без супровідної ГЕРХ ($p<0,05$) порівняно зі здоровими особами (табл. 1). Крім того, у пацієнтів з АС та супровідною ГЕРХ салівація була вірогідно меншою ($p<0,05$), ніж у хворих групи порівняння. Ще більш разюча картина спостерігалася при дослідженні стимульованої салівації. Якщо у здорових осіб співвідношення стимульована салівація / базальна салівація становило 8,1, то у хворих на АС: 4,0 в основній групі та 5,9 — у групі порівняння. Відмінності сіалометричних даних в абсолютних цифрах були вірогідні при порівнянні аналогічних показників між обома групами хворих ($p<0,001$) і здоровими особами, а також між пацієнтами основної групи та групи порівняння ($p<0,02$). Слід зауважити, що в жодному випадку у пацієнтів із ГЕРХ на тлі РА зменшення стимульованої секреції слини не досягало показника, характерного для

Таблиця 1

Результати сіалометрії та вміст білка у слині обстежених осіб, M±m

Група обстежених	Базальна салівація, мл/хв	Стимульована салівація, мл/хв	Вміст білка, г/л
Основна група, n=28	0,280±0,011*, **	1,12±0,20*, **	0,82±0,09*
Група порівняння, n=33	0,320±0,014*	1,89±0,23*	0,86±0,12*
Здорові особи, n=20	0,370±0,017	3,01±0,22	1,25±0,13

Примітка. * — відмінності достовірні порівняно з аналогічним показником у здорових осіб; ** — відмінності достовірні порівняно з аналогічним показником у хворих групи порівняння.

синдрому Шегрена — 1,5 мл за 15 хв [7].

Дослідження вмісту загального білка у стимульованій слині показало, що в обох групах хворих на РА відзначалося його вірогідне ($p<0,05$) зменшення порівняно зі здоровими особами. Вірогідних розбіжностей між вмістом загального білка в основній групі та групі порівняння виявлено не було, хоча й спостерігалася тенденція до зменшення даного показника у пацієнтів з АС із супровідною ГЕРХ.

Висновки

1. У хворих на АС відзначається пригнічення саліваторної функції порівняно зі здоровими особами. У пацієнтів із ГЕРХ на тлі АС стимульована й базальна секреція слини вірогідно зменшена порівняно з хворими на АС без ураження стравоходу.

2. У хворих на АС вміст загального білка в слині вірогідно зменшений порівняно зі здоровими особами.

3. Дефіцит об'єму слини при АС потенціюється якісною (функційною) неповноцінністю даного секрету. Гіпосалівація найбільш виражена у хворих на ГЕРХ на тлі АС.

У подальшому планується розглянути інші етіопатогенетичні механізми виникнення та перебігу ГЕРХ у хворих на АС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бочкова А. Г.* Анкилозирующий спондилит / А. Г. Бочкова // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 5. – С. 43–48.

2. *Поширеність* гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В. І. Вдовиченко, А. В. Острогляд, Я. С. Денисюк [та ін.] // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 4. – С. 65–67.

3. *Заздравнов А. А.* Клініко-патогенетична характеристика уражень стравоходу у хворих на анкілозуючий спондилоартрит / А. А. Заздравнов // Крымский терапевтический журнал. – 2006. – № 3. – С. 70–72.

4. *Aspects* of xerostomia prevalence and treatment among rheumatic in patients / Z. Cuobis, N. Baseviciene, P. Paipaliene [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2008. – Vol. 44 (12). – P. 960–968.

5. *Nederfors T.* Xerostomia and hyposalivation / T. Nederfors // Adv. Dent. Res. – 2000. – Vol. 14. – P. 48–56.

6. *Mathews S. A.* Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome / S. A. Mathews, B. T. Kurien, R. H. Scofield //Journal of Dental Research. – 2008. – Vol. 87, N 4. – P. 308–318.

7. *Ревматичні* хвороби та синдроми / А. С. Свінцицький, О. Б. Яременко, О. Б. Пузанова, Н. І. Хомченкова. – К. : Книга-плюс, 2006. – 680 с.

УДК 616.14-007.64-007.271:615.849-08

С. В. Кадочников

КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И КОМПРЕССИОННОЙ СКЛЕРООБЛИТЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Институт пластической хирургии «Виртус», Одесса

Вступление

Проблема лечения варикозно измененных вен нижних конечностей является весьма актуальной в связи с высокой распространенностью данной патологии — различные формы и стадии этого заболевания встречаются у 26–38 % женщин и у 10–20 % мужчин, а также недостаточной эффективностью существующих методов хирургической его коррекции [1; 8; 9]. Варикозная болезнь сопровождается появлениями дефектов косметического, функционального и органического характера, существенно ухудшая качество жизни больных. Большое чис-

ло пациентов отказывается от оперативного лечения, опасаясь на длительный срок стать нетрудоспособными, а пациенты молодого возраста (особенно женщины) опасаются появления связанных с операцией косметических дефектов — видимых рубцов, гиперпигментации и др. Именно в связи с этим все более широкое применение находит лечение варикозной болезни ранних стадий с применением малоинвазивных технологий [2; 7]. Кроме того, своевременная диагностика и лечение этой патологии необходимы для предотвращения таких осложнений, как отек, гиперпигментация, экзема, трофические «венозные» язвы [4]. Многолетние исследования патогенеза данного заболевания показали, что в его основе лежит формирование высоких и низких вено-венозных сбросов [2] и их устранение является залогом отсутствия рецидива варикозной болезни в дальнейшем. Однако степень значимости для пациентов молодого возраста косметического дефекта, обусловленного наличием варикозного синдрома, гораздо больше, чем будущие функциональные и органические нарушения, и высокие требования к эстетическому результату лечения у пациентов этой категории находятся на первом месте, а страх перед возможными косметическими дефектами может привести к отказу от лечения [3; 5].

Указанные обстоятельства диктуют необходимость разработки и внедрения в повседневную клиническую практику новых методов лечения варикозной болезни, которые не оказывают значительного влияния на трудоспособность, а также предполагают получение хорошего клинического и эстетического эффекта, т. е. устраняют основные патогенетические механизмы развития варикозной болезни — вертикальный и горизонтальный рефлюксы крови — и ликвидируют варикозный синдром без косметических дефектов [6].

Материалы и методы исследования

Предложен оригинальный способ комбинированного лечения варикозной болезни с использованием стволовой эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) и интраоперационной одномоментной склеротерапии пенной формой склерозанта [8].

Технология проведения: перед операцией в вертикальном положении маркируются все варикозно расширенные притоки. Непосредственно на операционном столе, после обработки, выполняются пункции варикозно расширенных притоков и установка в просвет вен интравенозных катетеров диаметром 0,3–0,5 мм, имеющих запирающий кран. Катетеры устанавливаются в дистальные отделы варикозно расширенных притоков. В павильон катетера вводится небольшое количество физиологического раствора для предотвращения тромбообразования, затем краны катетеров закрываются и катетеры фиксируются к коже стерильным пластырем.

Далее выполняется процедура ЭВЛК. Под УЗ-контролем выполняется пункция большой подкожной вены (БПВ) на границе верхней и средней трети голени, после чего в просвет вены вводится проводник в оболочке, который проводится до сафено-феморального соустья. Проводник извлекается, в оболочку вводится световод, проводится до сафено-феморального соустья и устанавливается на расстоянии 1–1,5 см до места впадения БПВ в бедренную вену, выполняется УЗ-контроль его положения. Нагнетанием охлажденного физиологического раствора в клетчатку вокруг БПВ создается «водяная термическая подушка», способствующая рассеиванию образующегося при ЭВЛК тепла. Проводится ЭВЛК, мощность излучения 10–14 Вт, режим прерывистый — 1 с через 1 с, скорость тракции световода из вены — 3–5 мм/с. Общее количество импульсов — 100–140. В качестве источника лазерного излучения использовался диодный лазер фирмы Asclepion (Германия) с длиной волны 980 нм, световоды диаметром 0,4 и 0,6 см.

После выполнения ЭВЛК следует приготовление пенной формы склерозанта (раствор полидоканола — «Склеровейн») по методике Tessari. Выполняется введение пенной формы склерозанта в просвет вен, начиная с самого дистально установленного катетера из расчета 1–1,5 мл препарата на 10–12 см длины сосуда. После введения раствора катетер извлекается из вены, на место прокола накладывается стерильная пластырная наклейка и проводится эластическое бинтование ноги до уровня постановки следующего катетера, после чего процедура введения склерозанта повторяется и выполняется дальнейшее бинтование конечности.

В послеоперационном периоде пациенты находились на амбулаторном режиме. Первую перевязку выполняли на 3-и сутки в горизонтальном положении с поднятой ногой. Обязательным условием являлась постоянная эластическая компрессия бинтами в течение 2 нед. В последующем пациентам рекомендовали ношение эластичных чулок 2-го компрессионного класса до 2 мес. в дневное время.

В период 2007–2010 гг. под наблюдением находились 44 пациента в возрасте от 18 до 48 лет, которым было проведено комбинированное лечение варикозной болезни с использованием ЭВЛК и интраоперационной склеротерапии. По степени венозной недостаточности, в соответствии с

классификацией CEAP, пациенты распределились следующим образом: С2 — у 29 пациентов, С3 — у 15. Всем пациентам в предоперационном периоде проводили дуплексное ангиосканирование с цветовым кодированием кровотока и допплерографическим анализом. При этом оценивали степень эктазии подкожных вен, состояние сафено-феморального и сафено-поплитеального соустьев, наличие патологического рефлюкса по глубоким венам, локализацию и диаметр несостоятельных перфорантных вен. У всех пациентов выявили несостоятельность клапана сафенофеморального соустья с различной протяженностью рефлюкса по стволу большой подкожной вены и ее притокам. Критериями отбора пациентов для проведения комбинированного лечения являлись наличие варикозной болезни с вертикальным рефлюксом крови по БПВ и варикозным синдромом, при этом диаметр БПВ в вертикальном положении не должен превышать 12 мм, отсутствие напряженного наполнения притоков в горизонтальном положении, отсутствие полиперфорантной недостаточности.

Группу сравнения составляли 25 пациентов с аналогичной ультразвуковой картиной варикозной болезни ног, перенесших оперативное лечение в виде флебэктомии по Троянову — Тренделенбургу — Бэбкоку — Нарату.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-е сутки после операции пациенты отмечали умеренную болезненность по ходу облитерированных вен. На 2-е сутки 86 % больных оценивали выраженность боли как незначительную. Умеренная отечность, гиперемия и уплотнение по ходу ствола вены в нижней трети бедра имели место у 9 (22,4 %) пациентов с невыраженной подкожной клетчаткой. Воспалительных инфильтратов по ходу коагулированной вены или развития тромбофлебита в глубокой венозной системе мы не отметили. Также не было признаков тромбофлебита склерозированных притоков. Через 6 дней у 91,3 % больных отсутствовали какие-либо жалобы и они расценивали результат лечения как хороший. У остальных пациентов болезненность сохранялась в течение 2 нед. У 5 (11,2 %) пациентов развилась умеренная гиперпигментация кожи в проекции вен, исчезнувшая в сроки от 1 до 4 мес. без специального лечения.

Важным для успешности лечения варикозной болезни является полная облитерация просвета БПВ. Для контроля над этим процессом был проведен ультразвуковой морфометрический мониторинг структурных изменений стенки больших подкожных вен до операции и после нее в сроки 7, 30, 120 дней. При этом измеряли толщину стенки вены, ее диаметр, оценивали эхогенность просвета сосуда, эффективность облитерации вены (табл. 1).

На 7-й день после операции ствол БПВ на бедре увеличился в диаметре в 1,2 раза, а толщина стенки — в 2,1 раза. При этом адвентиция сохранялась полностью, а субинтимальный слой выглядел неоднородным — исчезал его линейный характер, сегменты были дезинтегрированы, отделены от стенки и обращены в просвет вены. Последний был гипоэхогенен, при компрессии не сжимался и не заполнялся при цветовом допплеровском кодировании. К 21-му дню диаметр ствола на бедре и голени уменьшался в 1,3 раза, к 120-му дню — в 1,4 раза.

Частичная реканализация БПВ на протяжении 3–5 см наблюдалась у 3 пациентов. Место реканализации было одинаковым — чуть выше или на уровне коленного сустава, что, по-видимому, было связано с неадекватной компрессией в этой функционально активной зоне. Все случаи реканализации были устранены за счет повторной локальной ЭВЛК в сроки от 3 до 6 нед. после первичной процедуры. Ни в одном случае окклюзированные стволы не подвергались полной реканализации в течение всего срока наблюдения.

В табл. 2 приведено сравнение количества осложнений в контрольной и исследуемой группах.

Травматичность и риск осложнений при комбинированной флебэктомии в основном связаны с удалением подкожных вен с помощью зондов. Поэтому большой интерес вызывает развитие флебосклерозирующих методик, лазерной и радиочастотной облитерации вен.

Появление современных склерозирующих препаратов и совершенствование техники склеротерапии значительно повысили эффективность склерооблитерации в лечении вари-

Таблица 1

Ультразвуковая динамика изменений состояния большой подкожной вены после эндовенозной лазерной коагуляции

УЗ-критерий	До операции	После операции		
		7-й день	30-й день	120-й день
Толщина стенки ствола, мм	1,1±0,2	2,4±0,4	1,8±0,2	0,9±0,1
Диаметр вены (нижняя треть бедра)	6,5±0,4	7,9±0,2	6,2±0,3	4,6±0,2
Эхогенность просвета вены	Анэхогенный	Гипоэхогенный	Анэхогенный	Анэхогенный

Таблица 2

Сравнительная характеристика осложнений хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей, %

Осложнения	Флебэктомия по Троянову — Тренделенбургу — Бэбкоку — Нарату	Комбинированное лечение — ЭВЛК + интраоперационная катетерная склеротерапия
Повреждения лимфатических путей, подкожных нервов	18	0
Образование гематомы в ложе вены	75	0
Развитие флебита, перифлебита	0	4
Аллергические, ваговазальные реакции	0	4
Пигментация кожи	2	12
Реканализация вены	0	6

козной болезни. Введенный в просвет вены склерозирующий препарат, взаимодействуя с сосудистым эндотелием, оказывает детергентное воздействие на белки клеточной стенки с последующей реакцией субинтимальных слоев, что вызывает гибель эндотелия и тромбоз. В условиях постоянной эластической компрессии происходит замещение тромба соединительнотканными элементами, и вена облитерируется. Метод нетравматичен, хорошо переносится пациентами, аллергические реакции на препарат редки, что позволяет выполнять вмешательство в амбулаторных условиях. Вместе с тем, химическое повреждение эндотелия не во всех случаях заканчивается надежной облитерацией вены из-за недостаточного контакта склерозанта со стенкой сосуда, особенно при выраженной варикозной трансформации вены, что приводит как к частичной, так и к полной ее реканализации, достигающей, по данным разных авторов, 25 %.

Применение высокоэнергетических лазеров — одно из последних достижений в лечении варикозной болезни. Чаще всего ЭВЛК используется как малотравматичная альтернатива зондовому удалению большой или малой подкожной вены. Эндовазальное применение лазера заданной мощности приводит к равномерному воздействию тепловой энергии на всю внутреннюю поверхность вены, в результате чего происходит повреждение стенок вен с образованием асептического тромбоза [8; 10]. В последующем при соблюдении правил компрессионной терапии вена полностью и равномерно замещается рубцовой тканью.

Сравнение группы пациентов с традиционной комбинированной флебэктомией с группой пациентов, которым вместо зондового удаления БПВ выполнена ЭВЛК, показало существенное снижение травматичности вмешательства, что способствовало более легкому течению послеоперационного периода за счет уменьшения болевого синдрома, отсутствия внутриканальной гематомы и снижения частоты раневых осложнений.

Удобство выполнения интраоперационной склеротерапии при помощи заранее установленных катетеров обусловлено тем, что катетеры вводятся в наполненные кровью вены, что облегчает их постановку и снижает риск прокола вены и, в дальнейшем, экстравазации склерозанта. При проведении ЭВЛК как первого этапа операции достигается спазм БПВ и, соответственно, устьев впадающих в нее варикозно расширенных притоков, что способствует более длительному нахождению склерозанта в сосуде и действию на эндотелий вены. Извитость, малый и неравномерный диаметр варикозно расширенных притоков не позволяют провести их эндовенозную лазерную коагуляцию даже при использовании световодов малого диаметра — пенная форма склерозанта в этом случае служит более «гибким» инструментом для облитерации просвета вен.

Выводы

Приоритетным способом ликвидации вертикального рефлюкса по магистральным подкожным венам нижних конечностей у пациентов, предъявляющих высокие требования к эстетичности проведенного лечения, служит ЭВЛК. Склеротерапия также является альтернативой хирургическому лечению варикозного синдрома, сочетающей в себе малотравматичность и хороший косметический результат. Оригинальное комбинирование этих методик позволяет максимально оптимизировать лечение пациентов с варикозной болезнью за счет малотравматичности процедуры, амбулаторного ее проведения, не теряя функционального результата, что, однозначно, улучшает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Эндовазальная* лазерная облитерация большой подкожной вены при варикозной болезни / В. Ю. Богачев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 93–100.

2. *Богачев В. Ю.* Компрессионная склеротерапия варикозной болезни и телеангиэктазий (опыт применения препарата ФиброВейн и техники

микросклеротерапии) / В. Ю. Богачев, А. И. Кириенко, И. А. Золотухин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. – Т. 4. – С. 27–32.

3. *Хирургические* технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей / С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов, М. Ю. Аверьянов, П. Я. Оренбуров // Хирургия. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

4. *Кириенко А. И.* Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян, И. А. Золотухин // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 361–366.

5. *Опыт* применения эндовазальной лазерной коагуляции подкожных вен при варикозной болезни нижних конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях / Н. Н. Лебедев, В. Т. Карташов, И. А. Бородин [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

6. *Савельев В. С.* Варикозная болезнь — современное состояние старой хирургической проблемы / В. С. Савельев // Анналы хирургии. – 1999. – № 2. – С. 45–55.

7. *Серажетдинов А. Ш.* Оптимизация техники интраоперационной склеротерапии варикозно расширенных вен нижних конечностей / А. Ш. Серажетдинов, А. А. Фокин, Л. А. Орехова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – № 1. – С. 28–33.

8. *Пат.* 38281 Україна, МПК (2006): A61B17/00 Спосіб малоінвазивного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок / Кадочніков С. В. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – опубл. 25.12.08, Бюл. № 24. – С. 18.

9. *The epidemiology* of varicose veins: the Framingham study / F. N. Brand, A. L. Dannenberg, R. D. Abbott [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 1988. – Vol. 4. – P. 99–101.

10. *Prevalence* of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population / C. J. Evans, F. G. R. Fowkes, C. V. Ruckley, A. J. Lee // J. Epidemiol. Comm. Health. – 1999. – Vol. 53. – P. 149–153.

УДК 618.3-06:616.8-009.24]:616-036

В. Г. Марічереда

ЗНАЧУЩІСТЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ЯК МАРКЕРА ПРОГНОЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Прееклампсія (ПЕ) є одним з найбільш поширених ускладнень вагітності, що сягає 15–17 % акушерської патології [1; 2]. Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, єдиної думки про патогенез ПЕ немає, у зв'язку з чим доклінічна діагностика цього стану ускладнена. Натомість, особливого значення набуває пошук маркерів діагностики ранніх стадій і прогнозу клінічного перебігу ПЕ. Вважається, що одне з провідних місць в етіології ПЕ посідає ендотеліальна дисфункція (ЕД) [3]. До потенційних факторів ризику ЕД зараховують підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ), який має цитотоксичні властивості [3; 4]. Механізми клітинного захисту сприяють виведенню надлишку ГЦ з клітин у циркуляторне русло, де основною мішенню цієї речовини стає ендотелій [4]. Підвищення загального рівня ГЦ — гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) — призводить до інгібування ефектів оксиду азоту, знижує його біодоступність, впливає на тромбогенез [4–7].

Таким чином, ГГЦ має несприятливий вплив як на механізми регуляції судинного тонусу, так і коагуляційного каскаду й антикоагуляційного захисту (рис. 1), що клінічно проявляється під час вагітності як ПЕ [8; 9]. Рівень ГЦ залежить від вмісту ферментів, що беруть участь у метаболізмі його попередника — метіоніну (метилентетрагідрофолатредуктаза — МТФР), і коферментів — фолієвої кислоти (ФК), вітамінів В6, В12 [10; 11]. Причиною ГГЦ можуть бути харчовий де-

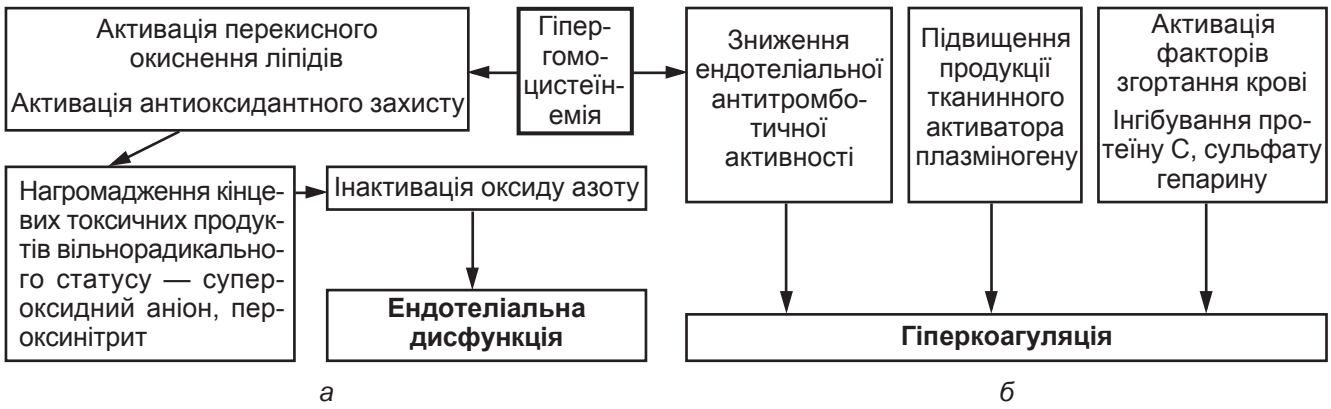


Рис. 1. Схема дії гіпергомоцистеїнемії на системному *(а)* та судинному *(б)* рівнях

фіцит фолатів і вітамінів групи В, системні захворювання, а також генетичні аномалії — мутації в генах ферменту *MTHFR*, що клінічно проявляється втратою активності МТФР до 50 % [10]. Згідно з дослідженнями, ГГЦ визначається у 22 % випадків у пацієнток з вагітністю, ускладненою плацентарною недостатністю, синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), антенатальною загибеллю плода [5; 6]. Існують дані, що ГГЦ також корелює з несприятливим прогнозом клінічного перебігу ПЕ [3], проте єдиної думки про роль ГЦ як маркера перинатальної патології в літературі немає.

Метою цієї роботи було комплексне дослідження рівнів ГЦ, ФК, вітамінів В12 і В6 у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості, а також, на підставі отриманих даних, визначення значущості цих показників для прогнозування клінічного перебігу ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебували вагітні жінки зі встановленою ПЕ (основна група, n=172) і вагітні жінки без патології (контрольна група, n=95) у терміні гестації 20–39 тиж. (табл. 1). У всіх жінок ретельно вивчали анамнез, проводили загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження, інструментальні обстеження. Діагноз ПЕ визначали згідно з клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.) на підставі діагностичних критеріїв, клінічних і лабораторних даних. В основній групі легкий ступінь ПЕ було встановлено у 45 % жінок, середній ступінь — у 41 % і тяжку ПЕ — у 14 %. Для оцінки стану плода проводили УЗД, допплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК), кардіотокографію. Рівні ГЦ і вітаміну В6 у плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії; вміст фолату і вітаміну В12 у сироватці та фолату еритроцитів — методом імунохемілюмінесценції [11]. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакетів Statistica 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі клінічних й анамнестичних даних вагітних із ПЕ статистично вірогідні відмінності ($p<0,001$) зареєстровані для таких показників: діастолічний артеріальний тиск, протеїнурія, вміст тромбоцитів (рис. 2). В основній групі було виявлено екстрагенітальну патологію у 69 % вагітних (n=54), що становило 1,27 захворювань на 1 жінку та перевищувало цей показник у контрольній групі — 51 % (n=40); 1,1 захворювань на 1 жінку. При аналізі результатів вагітності та пологів у основній групі виявлено ЗВУР (n=9; 5,23 %) і плацентарну дисфункцію (n=17; 9,9 %).

Рівень ГЦ в основній групі був значно вищий, ніж у контрольній (рис. 3). Статистичну

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні показники, M±m

Показники	Прееклампсія, n=172	Контрольна група, n=95
Вік матері, роки	30,0±3,3	28,0±3,3
Індекс маси тіла матері	24,00±2,12	24,0±2,7
Термін пологів, тижні гестації	33,0±0,6*	37,0±0,5
Маса дитини при народженні, г	2330,0±8,7*	3275,0±11,6
Оцінка за шкалою Апгар, бали	6,42±0,30*	8,13±0,15

Примітка. * — $p<0,05$.

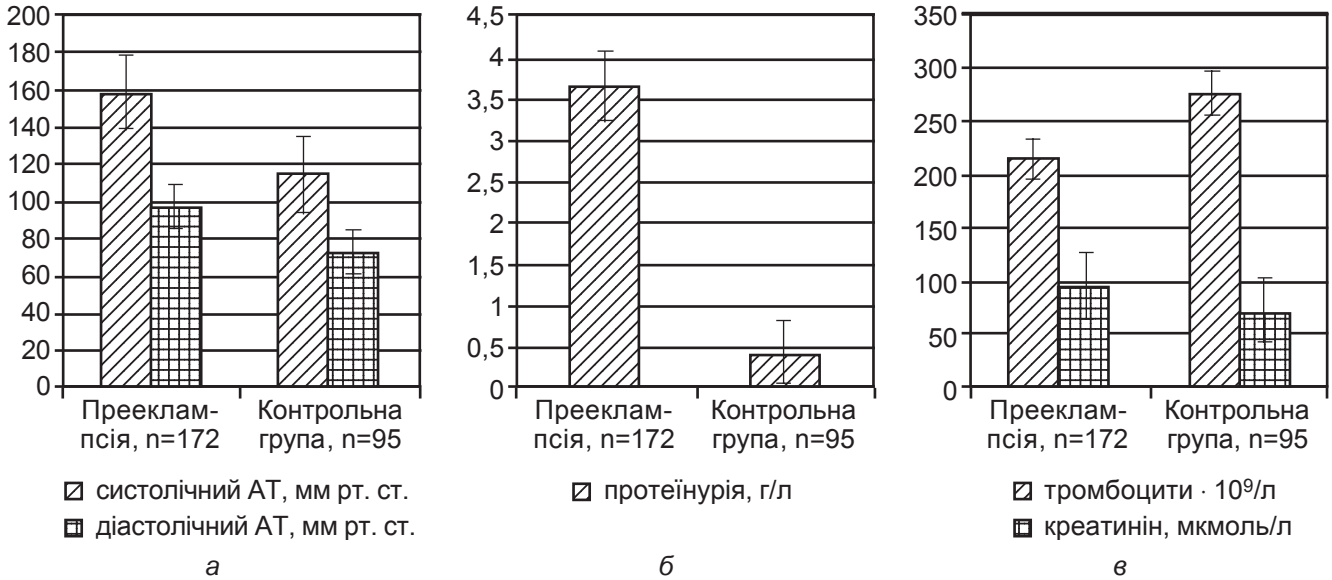


Рис. 2. Порівняння середніх значень діагностичних критеріїв прееклампсії у межах ±2γ:
а — $p<0,05$; *б* — $p<0,001$; *в* — $p_{тромбоцити}<0,05$

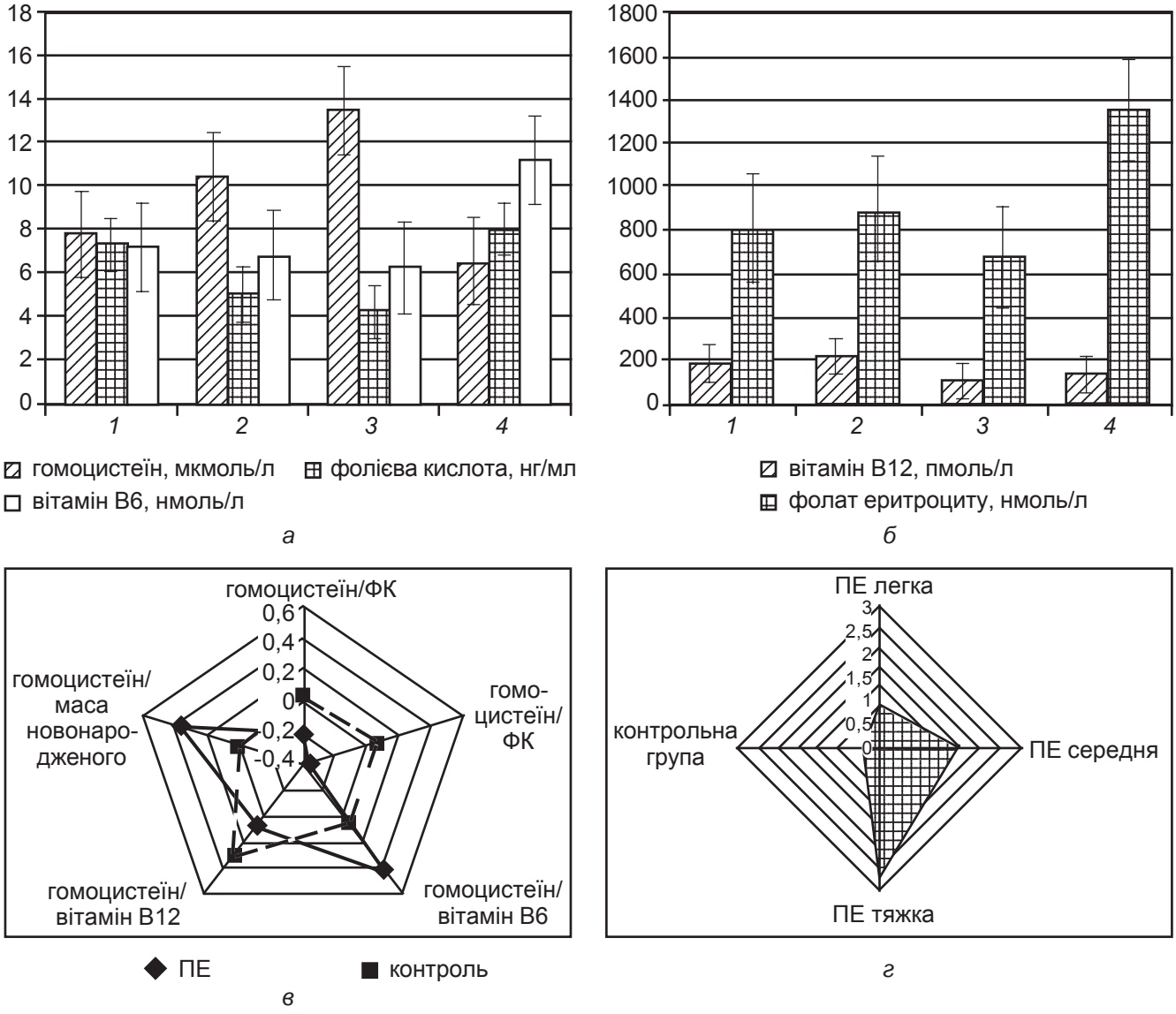


Рис. 3. Порівняння рівня гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну В6 у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості у межах 2γ *(а)*; вітаміну В12 і фолату еритроцитів у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості у межах 2γ *(б)*; кореляція рівня гомоцистеїну, коферментів МТФР у вагітних із ПЕ різного ступеня тяжкості *(в)*; індекс ГЦ/ФК у хворих із ПЕ різного ступеня тяжкості *(г)*; *1* — ПЕ легкого ступеня, n=86; *2* — ПЕ середнього ступеня, n=62; *3* — ПЕ тяжкого ступеня, n=24; *4* — контрольна група, n=95

відмінність значення ГЦ встановлено у підгрупі з тяжкою ПЕ порівняно з підгрупою ПЕ легкого ступеня (див. рис. 2). Концентрація ГЦ у плазмі крові в групі ПЕ була підвищеною у 88,4 % вагітних — (10,56± ±1,40) мкмоль/л, у контрольній групі — (6,54±1,31) мкмоль/л ($p<0,05$). У пацієнток зі ЗВУР на фоні ПЕ концентрація ГЦ становила (12,5±±2,0) мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від загального показника групи ПЕ. Чутливість ГЦ для ПЕ, згідно з ROC-аналізом, сягала 95,65 %, специфічність — 93,33 %.

Плазмовий рівень ФК і вітаміну В6 був вірогідно нижчим у загальній групі ПЕ порівняно з контрольною групою (див. рис. 3). Статистично вірогідне підвищення рівня ГЦ, зниження ФК і вітаміну В6 було виявлене в підгрупах із ПЕ середнього і тяжкого ступеня (див. рис. 3). Зміна концентрації вітаміну В12 у сироватці крові вагітних із ПЕ не мала статистичної значущості порівняно з контрольною групою (див. рис. 3). Виявлено кореляцію між рівнями ГЦ і вітаміну В6 ($r=0,41$), ГЦ і ФК ($r=0,36$) у основній підгрупі. У вагітних жінок без патології зареєстрована кореляція між рівнем ГЦ і вітаміну В12 (див. рис. 3). Встановлена також залежність між рівнем ГЦ і масою тіла дитини при народженні ($r=0,35$).

У результаті аналізу показників допплерометрії МППК були встановлені порушення у 68 (39,5 %) вагітних у групі ПЕ. Із них порушення МППК збігалися з випадками ГГЦ у 60 (34,9 %) вагітних. Порушення МППК II б ступеня встановлено в групі ПЕ у 27 (15,7 %). Порушення кровообігу II а сту-

пеня у підгрупі тяжкої ПЕ відзначалося частіше, ніж у підгрупах середнього та легкого ступенів ПЕ. У вагітних із ГГЦ на тлі ПЕ синдром ЗВУР плода виявлено у 7,35 % випадків.

Таким чином, у проведеному нами дослідженні встановлено, що у вагітних жінок з ПЕ концентрація ГЦ у крові вірогідно підвищена. За даними літератури, у першому триместрі при неускладненій вагітності концентрація ГЦ у крові знижується порівняно з невагітними жінками і становить 3–4 мкмоль/л [9; 10]. Середнє значення концентрації кофакторів метаболізму метіоніну — ФК — знижене в плазмі так само, як і в еритроцитах. Враховуючи те, що в еритроцитах концентрація ФК може бути зменшеною також внаслідок дефіциту вітаміну В12, проведено дослідження і цього показника, яке не виявило вірогідної зміни порівняно з контрольною групою, на що вказують і інші джерела літератури [9]. Натомість, згідно з отриманими даними, зниження концентрації вітаміну В6 у вагітних жінок із ПЕ є вірогідним, що відповідає даним інших досліджень [11]. Виявлена вірогідна відмінність ступеня ГГЦ, дефіциту ФК і вітаміну В6 між підгрупами ПЕ легкого/тяжкого ступеня, середнього/тяжкого, а також встановлена тенденція до більш значної залежності рівня ГЦ від концентрації вітаміну В6, ніж ФК. Відомо, що дефіцит вітаміну В6 тісно пов'язаний з рівнем магнію, споживання якого значно підвищується наприкінці вагітності і досягає критично низьких значень в умовах розвитку ПЕ [2], що підтверджується отриманими нами результатами. Виявлена кореляція між рівнями ГЦ і вітаміну В12 у здорових вагітних може пояснюватися особливостями реакції перетворення ГЦ у метіонін [7]. У цій реакції метильна група 5-метилтетрагідрофолату — основної форми фолату в плазмі — спочатку переноситься на кобаламін (форма вітаміну В12), перетворюючи його на метилкобаламін, який потім віддає метильну групу ГЦ, утворюючи метіонін за допомогою ферменту метіонінсинтази.

Встановлена переважна залежність рівня ГГЦ від концентрації вітаміну В6 потребує патогенетично обґрунтованого лікування та профілактики ГГЦ з урахуванням індивідуальних коливань кофакторів МТФР — ФК і вітаміну В6. Виявлено також, що співвідношення гомоцистеїн/фолат має діагностичне значення (див. рис. 3). Такі статистичні показники, як відношення шансів (ВШ) щодо розвитку ПЕ при 95 % довірчому інтервалі (ДІ), були обчислені для оцінки атрибутивного ризику (АР) при різних рівнях гомоцистеїну і коферментів метаболізму метіоніну. Підвищення вмісту гомоцистеїну більше ніж 10 мкмоль/л є фактором ризику розвитку ПЕ з ВШ 8,4 (3,3; 21,43; 95 % ДІ) в групі ПЕ; 4,3 (1,2; 17,3; 95 % ДІ) — у підгрупі вдруге народжуючих; 3,6 (1,2; 12,7; 95 % ДІ) — у підгрупі першороділей. Для концентрацій фолату сироватки крові менше ніж 7,3 нмоль/л ВШ становило 3,2 (1,3; 8,1; 95 % ДІ) для підгрупи ПЕ тяжкого ступеня; 2,7 (1,0; 7,8; 95 % ДІ) — для підгрупи ПЕ середньої тяжкості; 2,1 (0,9; 4,8; 95 % ДІ) — для підгрупи ПЕ легкого ступеня. Отримані дані свідчать про те, що підвищення вмісту ГЦ і зменшення рівня ФК були асоційовані зі збільшенням АР розвитку ПЕ у вдруге народжуючих жінок. Наявність вагітності та пологів у анамнезі жінок цієї групи підтверджує існування у них метаболічних порушень, можливо, генетично детермінованих, і дозволяє виключити вплив чинників довкілля.

Отже, проведене комплексне дослідження факторів ризику розвитку ЕД у вагітних із ПЕ — гомоцистеїну і коферментів метаболізму метіоніну — підтверджує роль ГЦ у патогенезі ПЕ і дозволяє розглядати його як фактор ризику та патофізіологічний маркер прогнозування її клінічного перебігу. Застосування цього біомаркера у клінічній практиці надасть можливість удосконалити діагностику й індивідуальну профілактику, дозволить вчасно призначити патогенетично обґрунтоване лікування, а також знизити материнську і перинатальну захворюваність і смертність у результаті ПЕ. Отримані дані дозволяють зробити такі **висновки**:

1. У вагітних із ПЕ вірогідно підвищений рівень ГЦ у плазмі крові, що дозволяє розглядати ГЦ як вірогідний фактор ризику ПЕ : ВШ — 8,4 (3,3; 21,43) і 4,3 (1,2; 17,3) у вдруге народжуючих; 3,6 (1,2; 12,7) — у першороділей; чутливість ГЦ становить 95,65 %, специфічність — 93,33 %.

2. Плазмовий рівень ГЦ корелює з дефіцитом вітаміну В6 і ФК у вагітних з ПЕ; концентрація вітаміну В12 у сироватці не має тісного зв'язку з ГГЦ у вагітних з ПЕ; концентрація ФК не має переважної статистичної значущості при ГГЦ порівняно з вмістом ФК у цьому дослідженні.

3. Рівень ГГЦ корелює із ступенем тяжкості ПЕ і може бути запропонований як патофізіологічний маркер прогнозу ПЕ.

4. Визначення концентрації ГЦ, ФК і вітаміну В6 у крові може бути рекомендоване на ранніх термінах вагітності для патогенетично обґрунтованої профілактики ускладнень ГГЦ у групі жінок з високим ризиком розвитку ПЕ.

5. При виявленні ГГЦ, що не супроводжується вираженим дефіцитом кофакторів метаболізму метіоніну, необхідно проводити дослідження поліморфізму гена *MTHFR*.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Венцковский Б. М.* Гестозы : рук. для врачей / Б. М. Венцковский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М. : МИА, 2005. – 312 с.

2. *Галич С. Р.* Целесообразность базового применения препарата «Магне-В6» в схемах профилактики преэклампсии / С. Р. Галич, И. В. Шпак, М. И. Щурко // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 53–57.

3. *Gurbuz A.* Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia / A. Gurbuz, A. Karateke, M. Mengulluoglu // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2004. – Vol. 87. – P. 165–166.

4. *Запорожан В. М.* Набуті та генетичні форми тромбофілій в патогенезі акушерської патології / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 2 (8). – С. 3–7.

5. *Роль* гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 105–109.

6. *Hasanzadeh M.* Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia / M. Hasanzadeh, H. Ayatollahi, M. Farzadnia [et al.] // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P. 875–878.

7. *Methionine* metabolism in human pregnancy / J. Dasarathy, L. L. Gruca, C. Bennett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010, February 1. – Vol. 91, N 2. – P. 357–365.

8. *Жук С. І.* Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності / С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14–16.

9. *Comparative* study of folate and vitamin B12 serum levels in preeclamptic versus normotensive pregnant women in correlation with uterine and umbilical artery Doppler findings and pregnancy outcome / A. Mahmoud, E. A. Elkattan, A. A. Eldaly [et al.] // Journal of Turkish-German Gynecology Association. – 2009. – N 10. – P. 152–157.

10. *Ingec M.* Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia / M. Ingec, B. Borekci, S. Kadanali // Tohoku J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 206 (3). – P. 225–231.

11. *Homocysteine*, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology / R. De Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 107. – P. 125–134.

УДК 616.1-008.93:577.125-08

О. В. Соломко

ФІБРАТИ У КОРЕКЦІЇ ТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ

Одеський національний медичний університет

Представлені у звітах European Heart Network та Європейського товариства кардіологів відомості фіксують той факт, що саме серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті від хвороб у Європейському регіоні [1]. У представлених даних відзначаються характерні значення рівня смертності від ССЗ для країн Західної Європи, а саме 100–200 на 100 тис. мешканців з динамікою зниження 40–60 % за останні 15 років. При цьому Україна характеризується не тільки аномально високим рівнем захворюваності на ССЗ — 12–14 % у місті та 5–10 % у сільській місцевості, але й демонструє не властиву для інших країн регіону негативну динаміку цього показника — зростання понад 20 % за останні 15 років [1; 2].

Таким чином, міжнародні та національні дослідження підтверджують актуальність проблеми поширення ССЗ в Україні, необхідність розробки нових методів їх лікування та профілактики.

Найважливішими біохімічними ознаками, які спостерігаються у 80–90 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), є підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які містять велику кількість холестерину; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які містять велику кількість тригліцеридів (ТГ), а також низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [3]. Загальноприйнятим є те, що вплив відповідних показників на розвиток ССЗ не тільки різний, але в деяких варіантах протилежний. Так, ЛПДНЩ і ЛПНЩ є атерогенними, тимчасом як ЛПВЩ — антиатерогенні. Внаслідок цього рівень ЛПНЩ пропорційний кардіометаболічному ризику, і навпаки, підвищення рівня ЛПВЩ зменшує ризик атеросклерозу судин [4]. Отже, фактором ризику є не власне гіперліпідемія, зокрема, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а несприятливий ліпідний профіль у цілому.

Значні зусилля були докладені для вірогідної ідентифікації рівня ТГ як маркера ІХС. Ця тематика була предметом численних досліджень — Фремінгемського, Копенгагенського, Гельсінкського, CLAS, MARS та інших [5–9]. Результати більшості з них підтверджують кореляцію ризику ІХС з концентрацією ТГ [5; 6], проте наголошується, що ступінь кореляції значною мірою залежить від інших факторів, зокрема рівня ЛПВЩ. Крім того, варіація рівня ТГ дуже значна у більшості пацієнтів, що ускладнює оцінку вірогідності при проведенні статистичних досліджень [10].

Оцінку високого рівня ТГ як незалежного фактора ІХС також ускладнює гетерогенність ліпопротеїдів, багатих на ТГ, і тих, що містять апопротеїн В.

Розвивається підхід до цієї проблеми на основі уявлення про два види гіпертригліцеридемії за аналогією з типами холестерину (ХС) ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [11]. При цьому деякі випадки гіпертригліцеридемії асоціюються з високим ризиком ІХС, а інші — ні. Наприклад, при гіпертригліцеридемії, зумовленій хіломікронами, внаслідок великого розміру частинок і неможливості їх проникнення у стінку судини ризик формування атеросклеротичної бляшки є незначним [11]. Також з низьким ризиком ІХС асоціюється гіпертригліцеридемія, викликана зловживанням алкоголю, прийомом естрогенів і деякими сімейними формами гіпертригліцеридемії [11]. На противагу цьому особи з гіпертригліцеридемією за рахунок високої концентрації дрібних ліпопротеїдів дуже низької та проміжної щільності мають високий ризик ІХС.

Є повідомлення, що ТГ впливають на протяжність ураження коронарних артерій (навіть при стенозах менше 50 % від діаметра просвіту коронарних судин), збільшення товщини комплексу інтим-медіа загальної сонної артерії [12]. Механізм впливу ТГ на ступінь атеросклеротичного ураження судин і, відповідно, ризик розвитку ССЗ обумовлений каталітичними ефектами ліпопротеїдів з високим вмістом ТГ на кисневі вільнорадикальні реакції, які можуть сприяти дестабілізації та розриву атеросклеротичних бляшок. Крім того, ТГ опосередковано впливають на процес гіперплазії гладком'язових клітин і потовщення м'язового шару судин (ремоделювання) [12].

У цілому, за результатами останніх досліджень прийнято, що рівень ТГ є незалежним фактором ризику ССЗ, а рівні модифікованих ліпопротеїдів з високим вмістом ТГ корелюють з тяжкістю перебігу ССЗ [9; 12].

Отримані дані дозволяють сформувати варіанти ефективної терапії цих захворювань, засновані на корекції (зниженні) рівнів ТГ і зміні компонентного складу загального ХС.

Одними з найбільш потужних гіполіпідемічних препаратів для корекції рівнів ТГ і ЛПВЩ вважаються похідні фіброєвої кислоти. Детальний біохімічний опис їх дії досить складний, подробиці його на цей час з'ясовані не до кінця. Основні механізми дії фібратів обумовлені властивостями фенофіброєвої кислоти, що забезпечує первинні фармакодинамічні ефекти — зниження рівнів загального ХС (виведення його з жовчю), ЛПНЩ (пригнічення синтезу), ТГ, ЛПДНЩ (інтенсифікація катаболізму); підвищення рівнів ЛПВЩ, аполіпопротеїнів (Апо) А-І і А-ІІ [13; 14].

Довгий час вважалося, що дія фібратів полягає лише в активації ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ) і гепатичних ліпаз. Подальші дослідження [15] виявили принципово нові молекулярні механізми дії фібратів. Встановлено, що цей клас препаратів активує фактори транскрипції генів PPAR-a, що локалізуються в тканинах, які метаболізують жирні кислоти (печінка, нирки, серце, м'язи). Фібрати зв'язуються з рецепторами, що приводить до низки метаболічних ефектів. Зокрема, фібрати активують ЛПЛ і знижують синтез апобілка Апо СІІІ, що приводить до виведення частинок, які містять ТГ. Дія фібратів через гормональні нуклеарні рецептори PPAR–a приводить до підвищення активності ацетилкоензим А-синтетази, яка прискорює внутрішньоклітинний транспорт ХС і знижує концентрацію жирних кислот. Важливий аспект дії фібратів — підвищення концентрації апобілка Апо А-І шляхом прямого впливу на промоторну частину генів Апо А-І і Апо А-ІІ. Цей ефект дозволяє підвищити рівень ЛПВЩ на 10–30 % залежно від початкового рівня та вихідної концентрації ТГ [16].

Дослідження підтверджують вплив фібратів на ЛПНЩ, ТГ, ЛПВЩ [16]. Фібрати не впливають на продукцію, але підсилюють катаболізм ТГ. Фібрати не впливають на експресію ЛПНЩ-рецепторів у гепатоцитах, але підсилюють як продукцію, так і катаболізм ЛПНЩ. Кінетичні дослідження з використанням стабільних ізотопів дозволили встановити, що фібрати істотно збільшують продукцію Апо А-І і Апо А-ІІ, але не впливають на катаболізм ЛПВЩ. Відомо, що безафібрат покращує інсулінорезистентність шляхом впливу на активність D-5-десатурази і збільшення кількості поліненасичених жирних кислот у скелетних м'язах [17].

Крім впливу на компоненти ліпідного спектра, для фібратів характерні деякі позитивні плейотропні ефекти. Активація ними рецепторів PPAR-a дозволяє знизити активність маркерів запалення, яка опосередковується через інгібування транскрипції фактора каппа — NF-kB [15; 18]. Фібрати можуть знижувати рівень декількох маркерів запалення, включаючи С-реактивний білок, деякі простагландини, інтерлейкін-6 і фібриноген. Фібрати також сприяють посиленню фібринолізу, знижують агрегацію тромбоцитів у пацієнтів із гіперхолестеринемією [15].

У клінічній практиці для профілактики та лікування атеросклерозу фібрати застосовуються з кінця 50-х років (клофібрат, Великобританія) [17; 19]. Була показана їх висока гіполіпідемічна ефективність, втім, також відзначені істотні побічні ефекти, зокрема стимуляція утворення жовчних каменів, міозит [17; 19]. Це стимулювало введення в клінічну практику нових препаратів цієї групи, таких як безафібрат, гемфіброзил, ципрофібрат і фенофібрат.

Безафібрат показав, у середньому, більш високу ступінь зниження ХС і ТГ, ймовір-

но, внаслідок впливу на активність не тільки ЛПЛ жирової тканини, але і печінкової ЛПЛ. При цьому істотної стимуляції холелітіазу не відзначалося [20].

Також з метою зниження токсичності при тривалій терапії застосовується негалогенований аналог клофібрату — гемфіброзил. Встановлено, що дія гемфіброзилу асиметрична — він ефективніше, ніж клофібрат, знижує рівень тригліцеридів, але менш ефективний при впливі на рівень ЛПНЩ [7]. Гемфіброзил, як і безафібрат, приводить до менших, ніж клофібрат, побічних дій (холелітіаз) і при цьому значно швидше, ніж безафібрат, виводиться з організму [7].

Сьогодні клофібрат і безафібрат не набули широкого застосування у повсякденній практиці, їх призначають лише обмеженій кількості пацієнтів, а ципрофібрат, який має високу гіполіпідемічну ефективність, недостатньо вивчений у клінічних дослідженнях.

Фенофібрат — синтетичний препарат з максимальним, порівняно з іншими речовинами цієї групи, ефектом зниження рівня ЛПНЩ. Перші варіанти препарату використовувалися з 1975 р. [21]. Слід відзначити також таку особливість фенофібрату, як здатність знижувати рівень сечової кислоти [22]. У результаті нині саме фенофібрат у сучасних мікронізованих формах є одним із найбільш перспективних і широко застосовуваних препаратів групи фібратів.

За минулі 40 років проведено 8 клінічних досліджень з фібратами за участі понад 18 000 чоловік. Найбільш відомі з них — HHS, VA-HIT, BIP, DAIS і FIELD [7; 20; 23; 24].

У дослідженні Helsinki Heart Study (HHS, 1987 р.) протягом 5 років оцінювалася можливість первинної профілактики ІХС за допомогою гемфіброзилу у 4081 осіб із гіперхолестеринемією, які не мали клінічних проявів ІХС [7]. Результати показали зниження смертності у зв'язку з ІХС та випадків виникнення інфаркту міокарда на 34 %, що супроводжувалося зниженням рівнів ЛПНЩ і тригліцеридів у хворих на цукровий діабет (ЦД) і без нього.

У дослідженні VA-HIT (1998 р.) було вперше показано, що в осіб із початково зниженим рівнем ЛПВЩ лікування гемфіброзилом приводило до вірогідного зниження ризику серцево-судинної патології на 22 %. У цьому дослідженні гемфіброзил практично не впливав на рівень загального холестерину і ЛПНЩ.

У ході міжнародного дослідження DAIS (2000 р.) визначалася ефективність впливу мікронізованого фенофібрату на вже наявні атеросклеротичні ураження коронарних артерій у 418 хворих на ЦД 2 типу [23]. Відзначено вірогідне збільшення ЛПВЩ на 7,5 %, зниження загального ХС на 9,9 %, ЛПНЩ на 6,2 % і ТГ на 28 % ($p<0,001$). Також виявлено уповільнення прогресування атеросклерозу, при цьому серйозної побічної дії після застосування фенофібрату не виявлено.

У дослідження FIELD (2006 р.) тривалістю 5 років були включені 9795 хворих на ЦД [24], які отримували фенофібрат дозою 200 мг. Підтверджено ефект зниження основних несприятливих фіналів на 11 %, головним чином, за рахунок зниження ризику нефатальних інфарктів міокарда і частоти реваскуляризації коронарних артерій.

Враховуючи, що «золотим стандартом» гіполіпідемічної терапії є статини, а також те, що їхня дія на ТГ не досягає рівня фібратів, інтерес представляло дослідження DIACOR (2006 р.) [25], у якому вивчалася ефективність комбінації терапії симвастатином і фенофібратом. Встановлено, що при комбінованій терапії рівні ЛПНЩ знизилися більш значуще порівняно з обома варіантами монотерапії. Також на тлі комбінованої терапії відзначено вірогідно більш значуще зниження рівня ЛПДНЩ і підвищення ЛПВЩ.

У дослідженні Bezafibrate Infarction Prevention Study (1998 р., 3122 хворих на ІХС) оцінювалося зниження рівня ТГ і підвищення рівня ЛПВЩ, що досягаються при прийомі безафібрату, а також частота розвитку смертельного і несмертельного інфаркту міокарда і раптової смерті [20]. Встановлено, що у хворих з високим рівнем ТГ терапія безафібратом знижувала частоту виникнення всіх цих несприятливих наслідків.

Сучасне клінічне дослідження ACCORD (2010 р.) присвячене трьом підходам до терапії хворих на ЦД 2 типу з метою максимального запобігання серцево-судинним ускладненням, а саме інтенсивного контролю глікемії, артеріального тиску та ліпідного спектра крові [26]. Як і очікувалося, не виявлено статистичних відмінностей у загальній популяції, тому що включені в дослідження пацієнти мали початково низький рівень гіпертригліцеридемії. У зв'язку з цим, у дослідженні ACCORD була заздалегідь спланована підгрупа з підвищеним рівнем ТГ і низьким рівнем ЛПВЩ з тією ж первинною кінцевою точкою, що і в загальній популяції. У цій групі комбінація фенофібрату з симвастатином привела до зниження смертності від ССЗ на 31 %. Автори зробили висновок, що додавання фенофібрату до статину може мати переваги у пацієнтів з ЦД 2 типу й атерогенною дисліпідемією.

Таким чином, сучасні дослідження, перш за все ACCORD [26], дозволили уточнити сферу ефективного застосування фібратів не стільки як універсальних гіполіпідемічних засобів, скільки спеціалізованих препаратів для хворих із низьким рівнем ЛПВЩ, високим

рівнем ТГ і нормальним або помірно підвищеним рівнем ЛПНЩ, що характерно для хворих на ЦД 2 типу, осіб з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням та іншими проявами метаболічного синдрому. Отже, враховуючи те, що кожний хворий на ІХС, згідно з сучасними рекомендаціями, повинен отримувати статини, сьогодні фібрати використовуються для корекції гіпертригліцеридемії, як правило, на додаток до статину.

Наші власні дослідження підтвердили значне підвищення позитивного впливу даної комбінації на гіпертригліцеридемію у групи кардіологічних хворих. Обстежено 40 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження I–III функціональних класів), з середнім віком (59,43±2,14) року, усі чоловіки. Хворих розділили на дві однакові за кількістю осіб групи, репрезентативні за віком, статтю та давністю захворювання.

Перша група отримувала традиційний медикаментозний комплекс для хворих на стабільну стенокардію, до якого залучений аторвастатин дозою 20 мг.

Друга група отримувала вищезазначений комплекс з аторвастатином у зменшеній дозі — 10 мг, а також фенофібрат (трайкор) дозою 145 мг.

Середній термін лікування становив (39,13±1,13) доби. Біохімічне дослідження рівня ТГ проводилося до та після спостереження.

Аналіз результатів показав, що вміст ТГ у першій групі хворих не тільки не покращився, але й мав невелику тенденцію до підвищення — (1,73± ±0,14) ммоль/л до лікування і (2,02±0,33) ммоль/л після лікування ($p>0,05$). Навпаки, у другій групі рівень ТГ під час лікування знизився значуще — (2,05±0,18) до лікування та (1,42±0,08) ммоль/л після лікування ($p<0,05$). Таким чином, наші дослідження підтверджують отримані іншими авторами результати щодо позитивного впливу комбінованої терапії статинами та фібратами на рівень ТГ.

Визнання ефективності впливу препаратів групи фібратів на ключові для розвитку ССЗ параметри ліпідограми і, внаслідок цього, широке застосування цих засобів змушує звернути особливу увагу на побічні ефекти, характерні для фібратів. Найбільш поширені побічні ефекти, характерні для фібратів, — стимуляція розвитку холелітіазу, міозит, ризик розвитку міопатії, міалгії, некрозу скелетних м'язів [27]. Дослідники відзначали функціональні порушення роботи шлунково-кишкового тракту (нудота, анорексія, відчуття тяжкості в епігастрії, метеоризм, болі в животі) [28], печінки (транзиторне збільшення активності трансаміназ), а також підвищення рівня креатиніну, креатинфосфокінази [28; 29]. Виявлено незначну кількість випадків шкірних алергічних реакцій, головного болю, запаморочення, слабкості, алопеції, зниження лібідо [14]. Одночасно слід зауважити, що, незважаючи на достатню вивченість побічних ефектів статинів і фібратів окремо, аналіз їх небажаних реакцій при одночасному застосуванні є малодослідженим.

Для з'ясування особливостей прояву побічної дії при комбінованій терапії статинами та фібратами в межах вищезгаданого власного дослідження нами було додатково здійснене відповідне анкетування 40 хворих на стабільну стенокардію напруження I–III функціональних класів у двох групах (з моно- та комбінованою терапією). У хворих, що отримували статини, не зафіксовано випадків нудоти та шкірних проявів, тимчасом як у хворих, що отримували комбіновану терапію, нудота турбувала 10 % опитаних, а шкірні прояви — свербіння, висипання — у 5 %. Хворі групи з монотерапією статинами скаржилися на біль у животі у меншій кількості випадків (5 %) порівняно з пацієнтами (10 %) групи з комбінованою терапією. Гіркота у роті, що виникає після вживання статинів, спостерігалася нами тільки у групі з додаванням фібратів (у 10 % опитаних), а запори зафіксовані тільки у хворих, що отримували статини (перша група — 5 %, друга група — 0 %). Метеоризм спостерігався з однаковою частотою (у 5 % опитаних) в обох групах. Таким чином, для комбінованої терапії, у цілому, характерним є трохи підвищена кількість виявлених побічних дій, втім, слід зауважити, що їх вираженість була досить помірною, а зміни невірогідними. Також слід відзначити, що в умовах проведеного дослідження більша частина відомих побічних ефектів, характерних для статинів і фібратів, зокрема найбільш загрозливих (рабдоміоліз, міозит тощо), взагалі не виявлена.

Позитивною рисою фібратів і, особливо, фенофібрату, є низька природна здатність до міжлікарських взаємодій. Відомо, що фенофібрат і фенофіброєва кислота не піддаються значущому окисненню за участі цитохрому Р450 (CYP450), не є інгібіторами ізоформи цитохрому Р450 — CYP5A4, CYP2D6, CYP2E1 і CYP1A2, а є слабкими інгібіторами CYP2C19 і CYP2A6, помірними інгібіторами CYP2C9 [14]. Є дані, що фенофібрат підвищує ефективність антикоагулянтів кумаринового ряду, а секвестранти жовчних кислот знижують абсорбцію фенофібрату [14].

Незважаючи на 40-річний досвід застосування фібратів, крапку в питанні про місце цього класу препаратів та окремих його представників у профілактиці ІХС, її ускладнень ще не поставлено. Залишаються невивченими механізми позитивного впливу фенофібрату на мікросудини, що не можна пояснити динамікою рівня HbA1c

або призначенням супровідних препаратів [23; 24]. Недостатньо вивчено вплив фібратів на смертність, пов'язану з певними причинами [30]. Залишаються невирішеними питання про переваги комбінації фібратів та інших ліпідознижувальних засобів. Не розроблено рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії для груп хворих високого ризику (пацієнтів похилого віку, молодих осіб з високим кардіометаболічним ризиком, хворих з тяжкою супровідною патологією).

ЛІТЕРАТУРА

1. *European* cardiovascular disease statistics 2008 / S. Allender, P. Scarborough, V. Peto [et al.]. – Oxford : British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Health Economic Research Group, University of Oxford, 2009. – 518 p.

2. *Горбась І. М.* Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Здоровье Украины. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.

3. *Дмитренок О. В.* Липидомодифицирующая терапия: лекарственные средства, тактика и клинические руководства / О. В. Дмитренок // Практическая ангиология. – 2007. – № 6. – С. 35–39.

4. *Карташова А.* Менеджмент дислипидемий у пациентов высокого кардиометаболического риска. Консенсус ADA и ACA (2005) / А. Карташова // Medicine Review. – 2008. – № 3 (03). – С. 14–20.

5. *Kannel W. B.* Contribution of the Framingham study to preventive cardiology / W. B. Kannel // J. Amer. Col. Cardiol. – 1990. – Vol. 15 (1). – P. 206–211.

6. *Triglycerides* concentration and ischaemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study / J. Jeppesen, H. O. Hein, P. Suadicany, F. Geintellberg // Circulation. – 1998. – N 97. – P. 1029–1036.

7. *Helsinki* Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease / M. H. Frick, O. Elo, K. Haapa [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – N 317. – P. 1237–1245.

8. *Progression* of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) / S. P. Azen, W. J. Mack, L. Cashin-Hemphill [et al.] // Circulation. – 1996. – N 93. – P. 34–41.

9. *Cholesterol* Treatment Trialists Collaboration // Lancet. – 2005. – N 366. – P. 1267–1278.

10. *Brenner H.* The intraindividual variability of fasting triglyceride — a challenge for further standardization / H. Brenner, G. Heiss // Eur. Heart J. – 1990. – N 11. – P. 8.

11. *Добord жгинидзе Л. М.* Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе / Л. М. Добord жгинидзе, Н. А. Грацианский // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 7. – С. 269–272.

12. *Тактика* лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? / А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов, В. Б. Марковский [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 2–7.

13. *Vu-Dac N.* Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators / N. Vu-Dac, P. Gervois, H. Jakel // J. Biol. Chem. – 2003. – N 278. – P. 17982–17985.

14. *Keating G. M.* Micronised fenofibrate. An updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia / G. M. Keating, D. Ormrod // Drugs. – 2002. – N 62. – P. 1909–1944.

15. *Chapman M. J.* Fibrates: Therapeutic Reviev: Mechanism of Action of Fibrates / M. J. Chapman // British Journal of Diabetes and Vascular Disease. – 2006. – N 6 (1). – P. 11–18, 20.

16. *Adipose* tissue compartments and insulin resistance in overweight-obese Caucasian men / D. C. Chan, G. F. Watts, A. V. Sussekov [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2004. – Vol. 63 (2). – P. 77–85.

17. *Сусеков А. В.* Место фибратов в лечении дислипидемии / А. В. Сусеков // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 01, № 4. – С. 4–8.

18. *Chapman M. J.* Fibrates in 2003; therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives / M. J. Chapman // Atherosclerosis. – 2003. – N 171. – P. 1–13.

19. *Кудряшова О. Ю.* Есть ли основания говорить о «втором рождении» фибратов? / О. Ю. Кудряшова, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Фарматека. – 2003. – № 12 (75). – С. 3–6.

20. *Baseline* characteristics of patients participating in the Bezafibrate Infarction Prevention study / U. Goldbourt, D. Brunner, S. Behar, H. Reicher-Reiss // Eur. Heart J. – 1998. — N 19, Suppl. H. – P. H42–47.

21. *Guichard J. P.* A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets / J. P. Guichard, P. Blouquin, Y. Qing // Curr. Med. Res. Opin. – 2000. – N 16. – P. 134–138.

22. *Effect* of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1 / D. Uetake, I. Ohno, K. Ichida [et al.] // Intern. Med. – 2010. – N 49 (2). – P. 89–94.

23. *Effect* of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // Lancet. – 2001. – N 357 (9260). – P. 905–910.

24. *The FIELD* study investigators // Lancet. – 2005. – N 366 (9500). – P. 1849–1861.

25. *Muhlestein J. B.* The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combination therapy Regimen) study / J. B. Muhlestein, H. T. May, J. R. Jensen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – N 48 (2). – P. 396–401.

26. *Aalbers J.* ACCORD LIPID study results strengthen guideline approach of adding fenofibrate to therapy of dyslipidaemic type 2 diabetic patients / J. Aalbers // Cardiovasc. J. Afr. – 2010, Mar.–Apr. – N 21 (2). – P. 118–119.

27. *Fenofibrate-induced* rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism / Y. Clouatre, M. Leblanc, D. Ouimet [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – N 14. – P. 1047–1048.

28. *Kirchgassler K. U.* Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200 mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia / K. U. Kirchgassler, H. Schmitz, G. Bach // Clin. Drug Invest. – 1998. – N 15. – P. 197–204.

29. *Ritter J. L.* Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine / J. L. Ritter, S. Nabulsi // Pharmacotherapy. – 2001. – N 21. – P. 1145–1149.

30. *Effect* of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systemic review / M. Studer, M. Briel, B. Leimenstoll [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – N 165. – P. 725–730.

УДК 616.12-008:616-08-612.6

С. А. Тихонова

ПОРІВНЯННЯ П'ЯТИРІЧНОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СПАДКОВОГО АНАМНЕЗУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Проблема первинної профілактики гіпертонічної хвороби (ГХ) є актуальною для України. Поширеність ГХ за період 2005–2008 рр. зросла на 9,4 % [1]. Невирішеним остаточно є питання щодо часу початку та змісту ефективних програм профілактики розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у осіб молодого віку, значна частка яких має низький кардіоваскулярний ризик, але цей ризик може збільшуватися протягом короткого часу [2].

Середні рівні артеріального тиску (АТ) і поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок молодого і середнього віку дещо менші, ніж у чоловіків. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед чоловіків сягає 32,5 %, серед жінок — 25,3 % [1]. Аналіз показників смертності населення України за віком і статтю за 2008 р. показав, що у віковій групі 20–34 роки смертність чоловічого населення від ССЗ перевищує таку у жінок у 3,4 разу [1]. Разом із цим, саме молоді чоловіки мають найменшу схильність звертатися до лікарів амбулаторної практики по профілактичну допомогу [3].

Тому надзвичайно важливою є первинна профілактика АГ саме серед чоловіків молодого віку як частки населення з найбільш високим ризиком розвитку ССЗ у середньому віці. Для розробки цього напряму профілактичної кардіології необхідно визначитися з такими питаннями: чи є доцільним використання такого фактора ризику (ФР), якою є спадкова схильність до АГ (ССАГ), як скринінгового для початку більш поглибленого обстеження чоловіків молодого віку з метою визначення у них ризику розвитку АГ протягом короткого часу; чи можна визначити у них доклінічні предиктори виникнення АГ?

Саме оцінка ризику розвитку АГ протягом короткого часу в осіб молодого віку може стати інструментом мотивації як пацієнтів, так і лікарів щодо початку ранніх профілактичних втручань.

Мета дослідження: порівняти п'ятирічний ризик розвитку АГ у чоловіків молодого віку залежно від спадкового анамнезу з ГХ для визначення значущих предикторів розвитку захворювання.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включалися чоловіки віком 18–35 років з нормальним і високим нормальним рівнем офісного АТ (ВНАТ). Не включали пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, з вродженими та набутими вадами серця, зі стійкими порушеннями ритму та провідності серця, цукровим діабетом, онкологічними захворюваннями, осіб, які не дали письмової згоди на участь у дослідженні. Пацієнти були обстежені двічі: вперше (I) протягом 2000–2005 рр. та вдруге (II) — протягом 2006–2008 рр. Фактори ризику виявляли за допомогою анкети з програми CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme) [4]. Термін між I та II обстеженнями становив від 3 до 8 років (у середньому (4,6±1,2) року). При II обстеженні пацієнта вважали гіпертензивним, якщо його офісний систолічний АТ ($САТ_{оф}$) дорівнював або перебільшував 140 мм рт. ст., а діастолічний ($ДАТ_{оф}$) — 90 мм рт. ст. або йому вже було призначено антигіпертензивні ліки. Артеріальний тиск вимірювали згідно з рекомендаціями Робочої групи з АГ Української асоціації кардіологів [5] тричі протягом місяця 1 раз на тиждень. Усім пацієнтам проводили стандартну ехокардіографію (ЕхоКГ) із визначенням типу геометрії лівого шлуночка (ЛШ) [6].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням програми STATISTICA 5,0 [7]. Результати наведені у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення (±SD). Для оцінки вірогідності різниці між показниками (p) за кількісними ознаками при розподілі, близькому до нормального, використовували t-критерій Стьюдента. Для перевірки статистичної вірогідності різниці частотних показників використовували критерій χ^2. Різницю вважали статистично вірогідною при $p<0,05$; при $0,05<p<0,1$ констатували тенденцію до різниці.

Результати дослідження та їх обговорення

Були обстежені 366 пацієнтів — 173 із ССАГ і 193 без ССАГ із нормальним тиском та ВНАТ при I обстеженні. Встановити повторний контакт було можливо з 227 пацієнтами.

З-поміж 366 чоловіків із нормальним тиском і ВНАТ при включенні у дослідження на момент II обстеження у 77 (21,1 %) пацієнтів було діагностовано АГ. Серед чоловіків із ССАГ розвиток АГ зафіксований у 63 (36,4 %), серед 193 пацієнтів без ССАГ — у 14 (7,3 %) осіб. Усі пацієнти без ССАГ з АГ при II обстеженні на момент включення у дослідження мали ВНАТ (табл. 1). Отже, відносний ризик розвитку АГ протягом 5 років у чоловіків із ССАГ із нормальним тиском і ВНАТ був у 4,6 разу (95 % довірчий інтервал *(ДІ)* 2,66–7,81) вищим порівняно з їх однолітками з ВНАТ без спадкового анамнезу АГ (p<0,0001).

Таблиця 1

Кількість пацієнтів із розвитком артеріальної гіпертензії при повторному обстеженні залежно від спадкового анамнезу з гіпертонічної хвороби, n=366

Група пацієнтів	Вихідний рівень АТ, мм рт. ст.		
	<120/80	120–129/ 80–84	130–139/ 85–89
Пацієнти із ССАГ, n=173			
Залишилися під наглядом, n=155	19	50	86
Втрачені для нагляду, n=18	6	8	4
Пацієнти з розвитком АГ, n=63	0	14	49
Пацієнти без ССАГ, n=193			
Залишилися під наглядом, n=72	9	11	52
Втрачені для нагляду, n=121	29	31	61
Пацієнти з розвитком АГ, n=14	0	0	14

При порівнянні клінічних характеристик пацієнтів із ССАГ та без неї на момент I та II обстежень (табл. 2) виявлено, що пацієнти із ССАГ були молодші, ніж пацієнти без ССАГ. При розподілі пацієнтів із розвитком АГ за віком із кроком у 5 років (23–27 років, 28–32 роки, більше 33 років) визначено, що серед пацієнтів із ССАГ при II обстеженні найбільшу кількість — 70 чоловіків (75,2 %) становили особи віком 23–27 років, серед пацієнтів без ССАГ — 11 (78,6 %) чоловіків віком 28 і більше років (p=0,003).

При порівнянні основних ФР (див. табл. 2) виявлено, що чоловіки зі ССАГ при I обстеженні мали менші значення індексу маси тіла (ІМТ), і на момент II обстеження серед них також було менше осіб із надмірною масою тіла, ніж серед пацієнтів без ССАГ. На момент I і II обстежень серед пацієнтів із ССАГ також були виявлені особи, які надмірно вживають сіль. Серед чоловіків без ССАГ осіб, які надмірно вживають сіль, не було.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика пацієнтів при першому (I) та повторному (II) обстеженнях

Параметр	Пацієнти із ССАГ		Пацієнти без ССАГ		p_{1-2}	p_{3-4}	p_{1-3}	p_{2-4}
	I обстеження, n=155	II обстеження, n=63	I обстеження, n=72	II обстеження, n=14				
Вік, роки	21,9±4,2	26,2±5,2	25,1±7,7	31,4±6,6	0,122	0,072	0,058	0,050
$САТ_{оф}$, мм рт. ст.	126,0±10,5	143,9±9,6	128,6±4,4	142,6±13,5	0,009	0,006	0,467	0,285
$ДАТ_{оф}$, мм рт. ст.	80,2±8,4	87,1±10,1	78,2±5,6	86,8±10,2	0,093	0,104	0,389	0,483
ЧСС, уд/хв	77,1±16,3	79,5±14,1	80,2±7,9	79,4±7,9	0,377	0,494	0,389	0,564
ІМТ, кг/м^2	23,2±2,4	24,1±3,5	25,2±2,6	26,4±2,7	0,280	0,076	0,058	0,096
Кількість осіб із ІМТ ≥25,5 кг/м^2, абс. (%)	24 (15,5)	26 (41,3)	7 (9,7)	9 (64,3)	0,0001	<0,0001	0,239	0,205
Курці, абс. (%)	36 (23,2)	39 (61,9)	5 (7,0)	8 (57,1)	<0,0001	0,002	0,005	0,975
Особи, які помірно вживають алкоголь, абс. (%)	36 (23,2)	48 (76,2)	10 (13,9)	8 (57,2)	0,100	0,001	0,146	0,265
Особи, які надмірно вживають сіль, абс. (%)	36 (23,2)	28 (44,4)	0	0	0,003	—	—	—
Хворі з ремоделюванням лівого шлуночка, абс. (%)	11 (7,1)	21 (33,3)	1 (1,4)	2 (14,3)	<0,0001	0,107	0,074	0,048

Визначена різниця між частотою такого ФР, як паління: серед осіб із ССАГ при І обстеженні курців була вірогідно більшою.

На момент І і ІІ обстежень кількість осіб, які помірно вживають алкоголь, у групах пацієнтів із ССАГ та без неї була порівнюваною.

Незважаючи на зіставні рівні $АТ_{оф}$ при ІІ обстеженні в групах пацієнтів із різним сімейним анамнезом за АГ серед чоловіків із ССАГ визначено вірогідно більше осіб з ознаками ремоделювання лівого шлуночка (див. табл. 2).

Враховуючи значення таких ФР, як надмірна маса тіла і паління, для розвитку і прогресування ССЗ [8], порівнювалася частота розвитку АГ протягом 5 років у молодих чоловіків з ІМТ ≥25,5 кг/м^2, у пацієнтів, які палять, та у пацієнтів без цих ФР. Із 24 молодих чоловіків із ССАГ із нормальним АТ і ВНАТ і ІМТ ≥25,5 кг/м^2 у 15 (62,5 %) осіб розвинулася АГ, а серед 131 пацієнта з нормальною масою — у 48 (36,6 %). Різниця між частотою розвитку АГ була вірогідною (p=0,006). Відносний ризик розвитку АГ становив 1,71 (95 % *ДІ* 1,16–2,50); p=0,006. З-поміж 7 молодих чоловіків без ССАГ із ВНАТ та ІМТ>25,5 кг/м^2, у 5 (71,4 %) розвинулася АГ, а із 65 пацієнтів з нормальною масою — у 7 (10,8 %). Різниця між частотою розвитку АГ була вірогідною (p=0,0004). Відносний ризик — 6,63 (95 % *ДІ* 2,86–15,39) (p<0,0001). Якщо порівняти частоту розвитку АГ протягом 5 років у пацієнтів з ІМТ >25,5 кг/м^2 із ССАГ та без неї, то відносний ризик становить 0,667 (95 % *ДІ* 0,106–4,18), p=0,665. Отже, у молодих чоловіків, залучених до дослідження, надмірна маса тіла й ожиріння є впливовими факторами розвитку АГ протягом 5 років незалежно від спадкового анамнезу.

У всіх 36 (100 %) чоловіків із ССАГ із нормальним АТ і ВНАТ, які палили на момент І обстеження, зафіксовано розвиток АГ через 5 років спостереження, а із 119 пацієнтів, які не палили, — у 57 (47,9 %). Різниця між частотою розвитку АГ була вірогідною (p<0,0001). Відносний ризик — 2,06 (95 % *ДІ* 1,70–2,49), p<0,0001. Із 5 молодих чоловіків без ССАГ із ВНАТ, які палили на момент І обстеження, у 3 (60 %) розвинулася АГ, а із 67 пацієнтів, які не палили, — у 7 (10,4 %). Різниця між частотою розвитку АГ була вірогідною (p=0,016). Відносний ризик — 5,74 (95 % *ДІ* 2,11–15,64), p=0,0006. Різниця між частотою розвитку АГ протягом 5 років у пацієнтів, які палять, із ССАГ та без неї була вірогідною (p=0,016). Отже, поєднання двох таких ФР, як паління та спадковість, призводить до збільшення частоти розвитку АГ протягом 5 років у 2,4 разу.

Було оцінено залежність між віком і кількістю ФР у пацієнтів із ССАГ та без неї при І обстеженні та виявленням АГ протягом 5 років за методом Kaplan — Meier. У молодих чоловіків без спадкового анамнезу з ВНАТ при І обстеженні вірогідність розвитку АГ протягом 5 років збільшується у тих осіб, які при І обстеженні були у віці ≥ 25 років та мали 2 і більше ФР (табл. 3). Водночас, у чоловіків молодого віку із ССАГ із вихідним нормальним АТ і ВНАТ частота виявлення АГ збільшується, починаючи з 20–24 років та при наявності двох і більше ФР.

Таким чином, результати дослідження дозволяють визначити значущі ФР розвитку АГ протягом 5 років залежно від спадкового анамнезу АГ, що дає додаткові можливості у розв'язанні проблеми індивідуального прогнозу розвитку АГ у чоловіків молодого віку та, відповідно, визначенні термінів початку індивідуальної первинної профілактики.

Висновки

1. У 21,1 % молодих чоловіків, включених у дослідження з нормальним і високим нормальним АТ, протягом 5 років розвинулася АГ. Серед чоловіків із ССАГ розвиток АГ зафіксований у 36,4 % пацієнтів, без ССАГ — у 7,3 %.

2. Спадкова схильність до АГ у чоловіків молодого віку з нормальним і високим нормальним АТ, включених у дослідження, асоціюється зі збіль-

Таблиця 3

Залежність між віком і кількістю факторів ризику у пацієнтів зі спадковою схильністю до артеріальної гіпертензії та без неї при першому обстеженні та виявленням артеріальної гіпертензії протягом 5 років за методом Kaplan–Meier

Показник	Кількісна характеристика показника			Вірогідність розходження кривих виявлення АГ, p	Прогностичне значення
Чоловіки без ССАГ, n=113					
Вік, роки	≤19	20–24	≥25	0,076	≥25 p_{2-3}=0,056
Кількість ФР	≤1	2–3	>3	0,031	≥2 p_{1-2}=0,068
Чоловіки із ССАГ, n=148					
Вік, роки	≤19	20–24	≥25	0,052	≥20 p_{1-2}=0,011
Кількість ФР	≤1	2–3	>3	0,043	≥2 p_{1-2}=0,018

шенням відносного 5-річного ризику розвитку АГ в 4,9 разу та з більш раннім розвитком ремоделювання серця порівняно з їх однолітками без спадкового анамнезу.

3. Надмірна маса тіла й ожиріння виявилися значущими факторами розвитку АГ протягом 5 років незалежно від спадкового анамнезу.

4. Поєднання таких факторів ризику, як паління та спадкова схильність до АГ, призводить до збільшення частоти розвитку АГ протягом 5 років у 2,4 разу.

5. У молодих чоловіків зі спадковим анамнезом гіпертензії збільшене вживання солі підвищує вірогідність розвитку АГ протягом 5 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Медико-соціальні* аспекти хвороб системи кровобігу : аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького ; ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска». – К., 2009. – 146 с.

2. *Fourth* Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice : European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2007. – Vol. 14 (Suppl. 2). – S. 1–113.

3. *Fortuna R. J.* Ambulatory care among young adults in the United States / R. J. Fortuna, B. W. Robbins, J. S. Halterman // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151. – P. 379.

4. *Мониторирование* поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения. Ч. 1. / Р. А. Потемкина, И. С. Глазунов, Р. Г. Оганов [и др.] // Проф. заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 4. – С. 3–16; Ч. 2. – 2005. – № 5. – С. 8–17.

5. *Рекомендації* Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів [Електронний ресурс] / Є. П. Свіщенко (модератор), А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1 (3). – Режим доступу : http://www.ukr-cardio.org/index.php/id/229.

6. *Сучасна* діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію : метод. рекомендації / уклад. : О. Г. Купчинська, Є. П. Свіщенко [та ін.]. – К., 2002. – 24 с.

7. *STATISTICA:* искусство анализа данных на компьютере : для профессионалов. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.: ил.

8. *The Seventh* Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.

УДК 616.34-616-089.8+616.9:616-002.5

Нгуєн Ван Хань, П. В. Строганов, С. О. Гешелін

ОРГАНІЗАЦІЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ГОСТРОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський національний медичний університет,
Одеський обласний протитуберкульозний диспансер

Вступ

За даними Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру (ООПТД), з 2005 по 2009 рр. в Одесі на туберкульоз захворіли 3830 осіб, із них ВІЛ-інфікованих 775 (20,2 %), по Одеській області — 10 589 і 1374 (13,0 %) відповідно (табл. 1).

При тенденції до зниження захворюваності на туберкульоз в Одесі (див. табл. 1) питома вага ВІЛ-інфікованих зростає: у 2005 р. із 896 хворих на туберкульоз ВІЛ-інфікованих було 133 (14,8 %), а в 2009 р. — серед 633 хворих 156 (24,6 %) інфіковані ВІЛ.

Туберкульоз залишається найбільш частою причиною смерті ВІЛ-інфікованих хворих [5].

Актуальність проблеми пов'язана з тим, що гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини катастрофічно ускладнює перебіг туберкульозу, особливо у ВІЛ-інфікованих хворих [1–4].

Хворих із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини на тлі туберкульозу часто госпіталізують до хірургічних стаціонарів загального профілю, де вони не отримують протитуберкульозного лікування і сприяють розповсюдженню туберкульозу.

Мета роботи — поліпшити якість лікування хворих на туберкульоз із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини шляхом організації невідкладної хірургічної допомоги у спеціалізованому протитуберкульозному диспансері.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 83 хворих на туберкульоз, які

Таблиця 1

Збільшення кількості інфікованих ВІЛ серед пацієнтів, які захворіли на туберкульоз з 2005 по 2009 рр.

Рік, показники	Територія		Рік, показники	Територія	
	Одеса	Одеська обл. (включно Одеса)		Одеса	Одеська обл. (включно Одеса)
2005			2008		
ТБ, абс.	896	2292	ТБ, абс.	762	2084
ВІЛ, абс.	133	207	ВІЛ, абс.	161	303
% ВІЛ	14,8	9,0	% ВІЛ	21,1	14,5
2006			2009		
ТБ, абс.	793	2263	ТБ, абс.	633	1873
ВІЛ, абс.	183	278	ВІЛ, абс.	156	330
% ВІЛ	23,1	12,3	% ВІЛ	24,6	17,6
2007			2005–2009		
ТБ, абс.	746	2077	ТБ, абс.	3830	10 589
ВІЛ, абс.	142	256	ВІЛ, абс.	775	1374
% ВІЛ	19,0	12,3	% ВІЛ	20,2	13,0

Примітка. ТБ — туберкульоз; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини.

оперовані з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини протягом 2002–2010 рр. Із них 14 хворих перебували на стаціонарному лікуванні в клініці загальної хірургії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) та 69 пацієнтів — у легенево-хірургічному відділенні Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру (ООПТД).

Проводили класичні фізикальні (огляд, пальпація, перкусія, аускультація), клінічні та біохімічні аналізи крові і сечі, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та черевної порожнини, ультразвукове дослідження черевної порожнини, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння, дослідження крові на ВІЛ. Під час операції усім хворим виконана макроскопічна оцінка стану внутрішніх органів з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів. Усім померлим виконувалися аутопсія з макро- і мікроскопічним дослідженням внутрішніх органів у відповідності зі стандартним протоколом.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з наказом Управління охорони здоров'я при Одеській обласній держадміністрації № 270 від 02.09.1999 р. про порядок ургентної госпіталізації хворих на туберкульоз при невідкладних станах і гострій хірургічній патології, усіх хворих із гострою хірургічною патологією, що перебувають на диспансерному обліку з туберкульозу (жителі Одеси та Одеської області), слід госпіталізувати до відділення фтизіохірургії облтубдиспансеру, де організовано цілодобове чергування хірургічної бригади, що забезпечує надання невідкладної хірургічної допомоги.

Серед 83 хворих ВІЛ виявлено у 49 (59,0 %) пацієнтів. Ускладнення неспецифічних (нетуберкульозних) захворювань органів черевної порожнини, що потребують невідкладної допомоги, були у 34 хворих: защемлена грижа — у 12, перфоративна виразка шлунка — у 7, гострий апендицит — у 2, деструктивний панкреатит — у 1, абсцес селезінки — у 1, заочеревинний абсцес — у 1, проникне поранення живота — у 1, гострий ілеотифліт — у 1, перфорації та непрохідність кишечнику при злоякісних пухлинах товстої кишки — у 8.

Серед 49 хворих із специфічною абдомінальною патологією у 37 пацієнтів виявлені перфорації туберкульозних виразок, у 9 — перитоніт внаслідок туберкульозного мезаденіту, у 3 — гостра кишкова непрохідність.

Серед ВІЛ-інфікованих специфічна патологія органів черевної порожнини стала причиною перитоніту у 39 хворих із 49, у ВІЛ-негативних хворих — лише в 10 випадках із 34.

У легенево-хірургічному відділенні ООПТД оперовані 69 хворих і 14 — у клініці загальної хірургії ОНМедУ.

До клініки загальної хірургії ОНМедУ хворих доставляли у тяжкому стані «швидкою допомогою», у зв'язку з чим у багатьох пацієнтів виявити в анамнезі туберкульоз було неможливо, тому серед 14 хворих туберкульоз був вперше виявлений у 13. До легенево-хірургічного відділення ООПТД надходили хворі з гострою хірургічною патологією та туберкульозом в анамнезі або їх переводили з терапевтичних відділень обласного та міських протитуберкульозних стаціонарів, де вони отримували цілеспрямоване лікування туберкульозу.

У хірургічному стаціонарі загального профілю від моменту госпіталізації та оперативного лікування до діагностики туберкульозу минає тривалий час. Переведення хворого до спеціалізованого стаціонару або початок протитуберкульозної терапії можливі лише після консультації фтизіатра. До цього необхідно провести мікроскопію мокротиння на наявність мікобактерій туберкульозу, виконати оглядову рентгенограму легенів, отримати результат гістологічного

дослідження біопсійного матеріалу. Усе це призводить до відкладання початку протитуберкульозної хіміотерапії. Негативним є також факт контакту хворих загальнохірургічного стаціонару з хворими на туберкульоз. Переведення хворих на туберкульоз до протитуберкульозного диспансеру після оперативного втручання з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини можливе тільки після стабілізації стану, який настає у терміни від кількох діб до 3 тиж.

Середній термін перебування хворих з абдомінальним туберкульозом у хірургічному стаціонарі загального профілю (до стабілізації стану та переведення до ООПТД) становив (18,0±12,4) ліжко-дня.

Наш матеріал не дозволяє провести зіставлення частоти ускладнень і летальних випадків, традиційне для визначення переваг результатів лікування в основній групі (оперованих у спеціалізованому протитуберкульозному диспансері) з групою порівняння (оперовані в клініці загальної хірургії). Пов'язано це з тим, що хворих, оперованих у загальнохірургічних відділеннях, коли вони стають транспортабельними, переводять до протитуберкульозного диспансеру та, незалежно від найближчих і віддалених результатів лікування, за статистичним звітом загальнохірургічного відділення вказують як виписаних з поліпшенням.

З-поміж 14 оперованих пацієнтів у клініці загальної хірургії ОНМедУ 10 були ВІЛ-інфіковані, 7 хворих переведені для подальшого лікування в ООПТД, 7 — померли (табл. 2).

Із 69 оперованих пацієнтів у легенево-хірургічному відділенні ООПТД 39 були ВІЛ-інфіковані, 31 хворий продовжує лікування, 38 пацієнтів померли, летальність становила 55,1 % (табл. 3).

Тому для хворих на туберкульоз ми користувалися такими критеріями якості лікування, як терміни початку протитуберкульозної хіміотерапії, відсутність необхідності транспортування хворих у післяопераційному періоді до спеціалізованого протитуберкульозного диспансеру, відсутність ризику розповсюдження туберкульозу серед хворих загальнохірургічних відділень.

Таблиця 2

Результати невідкладних операцій у хворих на туберкульоз у клініці загальної хірургії

Кількість хворих	Гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини		
	Перфорації туберкульозних виразок	Туберкульозний мезаденіт	Разом
Усього	9	5	14
Серед них ВІЛ-інфікованих	8	2	10
Переведені до ООПТД	5	2	7
Померло	4	3	7

Висновки

Організація невідкладної допомоги хворим на туберкульоз із гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини у спеціалізованому протитуберкульозному хірургічному стаціонарі має такі переваги:

1) оптимізує терміни початку протитуберкульозної хіміотерапії;

2) виключає необхідність транспортування хворого в післяопераційному періоді до спеціалізованого протитуберкульозного диспансеру;

3) зменшує ризик розповсюдження туберкульозу у хірургічних стаціонарах загального профілю.

Таблиця 3

Результати невідкладних операцій у хворих на туберкульоз у легенево-хірургічному відділенні ООПТД

Гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини	Кількість хворих		Продовжують лікування в ООПТД	Померло
	Усього	Серед них ВІЛ-інфікованих		
Специфічна патологія	35	29	10	25
Перфорації туберкульозних виразок	28	23	8	20
Туберкульозний мезаденіт	4	3	1	3
Гостра кишкова непрохідність	3	3	1	2
Неспецифічна патологія	34	10	21	13
Защемлена грижа	12	2	11	1
Перфорації та непрохідність кишечнику при злоякісних пухлинах товстої кишки	8	1	2	6
Перфоративна виразка шлунка	7	3	3	4
Гострий апендицит	2	1	2	0
Деструктивний панкреатит	1	1	0	1
Абсцес селезінки	1	1	1	0
Заочеревинний абсцес	1	0	1	0
Проникне поранення живота	1	0	1	0
Гострий ілеотифліт	1	1	0	1
Разом	69	39	31	38

ЛІТЕРАТУРА

1. *Булгакова Н. А.* Проблема ВИЧ-инфекции во фтизиатрии / Н. А. Булгакова, Н. Т. Смирнова // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 128.

2. *Особенности* выявления, клинических проявлений и лечения ТБ у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 10. – С. 20–28.

3. *Клинико-морфологические* особенности течения ТБ при ВИЧ-инфекции / З. Х. Корнилова, Ю. Р. Зюзя, Л. П. Алексеева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 13–20.

4. *Ревенок Н. Д.* Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / Н. Д. Ревенок, В. И. Матаган // Актуальні проблеми фтизіатрії і пульмонології. – Одеса, 1999. – С. 79–80.

5. *Тишкевич О. А.* Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве / О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 42–46.

УДК 616.718-001.5-073:340.6

І. Г. Савка

ПЕРЕЛОМИ МАЛОЇ ГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ ТА ЇХ СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Переломи довгих трубчастих кісток призводять до тривалого розладу здоров'я, різноманітних ускладнень після проведених лікувальних заходів, у деяких випадках є небезпечними для життя, причиною інвалідності, тому належать до одних із найсерйозніших тілесних ушкоджень.

Часто вони стають об'єктами судово-медичних досліджень, під час проведення яких судово-медичні експерти встановлюють механізми руйнації кісток, види зовнішньої дії, ретроспективно відтворюють умови їх утворення, вирішують різноманітні питання, що виникають у ході проведення слідчих дій.

Слід зауважити, що стосовно малої гомілкової кістки відсутня достатня кількість ґрунтовних досліджень, які б дозволяли успішно вирішувати дані питання. Відомі наукові роботи описують тільки підходи до розв'язання ідентифікаційних завдань у медико-криміналістичних дослідженнях даної трубчастої кістки [1–3].

Тим же часом, аналіз останніх досліджень і публікацій розкриває комплексний підхід до розв'язання зазначених завдань без урахування структурно-функціональних особливостей окремих ділянок малої гомілкової кістки, хоча вони істотно впливають на перебіг процесів її руйнації [4–7].

Тому основною **метою** нашого дослідження було проведення судово-медичної оцінки клінічних випадків із переломами малої гомілкової кістки та висвітленням широкого кола умов (гендерне співвідношення, розподіл за віком, локалізація за довжиною окремих кісток, орієнтація ліній переломів, види фізичної дії, обставини справи, участь третіх осіб), за яких вони виникають. Отримані результати дозволять нам виділити перспективні напрямки і скерувати подальші дослідження малої гомілкової кістки у судово-медичному відношенні.

Матеріали та методи дослідження

При дослідженні клінічних випадків із переломами малої гомілкової кістки було встановлено, що 71 (74,7 %) із них припадає на осіб чоловічої, а 24 (25,3 %) — на осіб жіночої статі.

На рис. 1 зображені результати проведеного аналізу даних травм за віком.

Наведені на рис. 1 дані ілюструють, що половина переломів малої гомілкової кістки припадає на осіб зрілого віку, 2-го періоду — 49 (51,6 %), вдвічі менша кількість — 26 (27,4 %) — на осіб зрілого віку, 1-го періоду і майже однакова невелика кількість випадків — на осіб літнього — 11

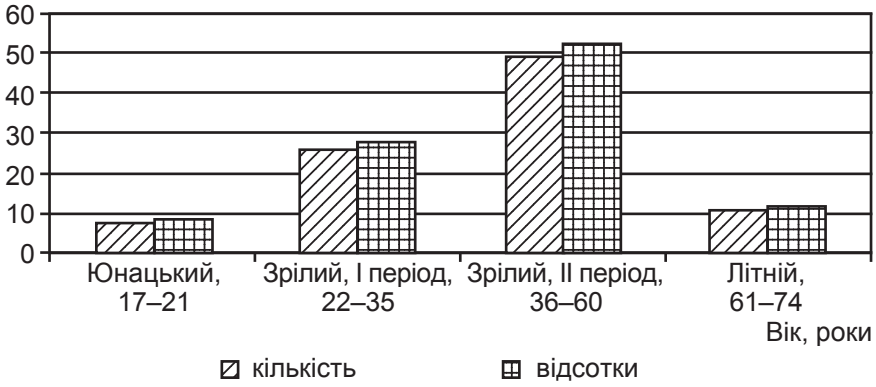


Рис. 1. Розподіл переломів малої гомілкової кістки за віком

(11,6 %) та юнацького віку — 9 (9,4 %).

Подальший статистичний аналіз показав, що у 46 (48,4 %) випадках була травмована права нога, а в 49 (51,6 %) — ліва, 80 (84,2 %) переломів мали закритий характер, а 15 (15,8 %) зі всієї групи — відкритий.

Як видно із цих даних, більшість переломів — 43 (45,3 %) охоплювали нижню третину кістки, 29 (30,5 %) — середню, 22 (23,1 %) від усіх випадків локалізувалися у верхній третині і тільки 1 (1,1 %) — охоплював дистальний метаепіфіз малої гомілкової кістки.

За наявністю в основній ділянці перелому додаткових уламків і фрагментів та їх кількістю нами були отримані такі дані: 42 (44,2 %) переломи були безосколковими, 39 (41,1 %) — осколковими і 14 (14,7 %) — багатоосколковими.

Проведений аналіз взаємовідношення місця прикладання сили і зони руйнації малої гомілкової кістки показав, що в однаковій кількості випадків — по 46 (48,4 %) — переломи мали як локальний, так і конструкційний характер, і тільки 3 (3,2 %) з усієї групи можна було охарактеризувати як локально-конструкційні.

Подальший аналіз показав, які фізичні дії, як кожна окремо, так і в поєднанні між собою, спричинили переломи малої гомілкової кістки. Із одержаних даних випливає, що трохи менше, ніж у половині випадків, а саме 42 (44,2 %), переломи малої гомілкової кістки утворювалися від дії тупих предметів чи від співударянь з ними із виникненням деформації згину, вдвічі менше вони формувалися від дії сили за віссю кінцівки — 22 (23,2 %) випадки. У решті варіантів фізичних дій переломи виникали у значно меншій кількості: в 11 (11,6 %) випадках — від ударів у комбінації зі скручуванням, у 10 (10,5 %) — від скручування, у 6 (6,3 %) — від дії сили за віссю кістки в комбінації зі скручуванням і в 4 (4,2 %) випадках — від стиснення.

Далі наведені дані, які отримані при аналізі розподілу переломів за орієнтацією їх ліній відносно поздовжньої осі кістки. Майже в однаковій кількості випадків — 31 (32,6 %) і 30 (31,6 %) — лінії переломів були орієнтовані косо та поперечно відносно поздовжньої осі малої гомілкової кістки, у 22 (23,2 %) випадках лінії зламів орієнтовані косопоперечно, у 9 (9,5 %) вони мали гвинтоподібний напрямок, і тільки у 3 (3,1 %) — поздовжній.

Згідно з даними аналізу умов, за яких виникали переломи малої гомілкової кістки, випливає, що найбільша кількість таких переломів виникала в результаті дорожньо-транспортних пригод (ДТП) — 35 (36,8 %), менша кількість — від падіння при ходьбі — 28 (29,5 %) випадків, 18 (19,0 %) переломів утворювалися від прямої дії тупих твердих предметів (ТТП) і у 14 (14,7 %) випадках переломи формувалися внаслідок падіння з висоти. Отримані результати дослідження ілюструє рис. 2.

Слід зауважити, що у 57 (60,0 %) випадках потерпілі зазнали травм через власну необережність і внаслідок несприятливого збігу обставин, а в 38 (40,0 %) випадках — в обставинах отримання травми були задіяні інші особи.

Висновки

Отже, провівши судово-медичний аналіз переломів малої гомілкової кістки, можна зробити певні висновки.

1. Більшість потерпілих є особами чоловічої статі, на яких із переломами малої гомілкової кістки припадає понад 2/3 випадків, причому у переважній більшості це люди зрілого, працездатного віку.

2. Права та ліва нога зазнавали ушкоджень майже в однаковій кількості випадків, і всі переломи були переважно закритими.

3. Переломи малої гомілкової кістки охоплювали майже в 1/2 випадків нижню, а в 1/3 — середню третину кісток і мали здебільшого безосколковий характер.

4. У випадках із переломами малої гомілкової кістки локальні та конструкційні переломи були розподілені між собою в однакових кількостях і виникали, в основному, від прямої дії тупих предметів і дії сили за віссю кістки.

5. Основними напрямками переломів малої гомілкової кістки були косий та поперечний і меншою мірою — косопоперечний, які виникали, в основному, у результаті дорожньо-транспортних пригод і падіння при ходьбі. При цьому причетність інших осіб до обставин отримання травми становила майже половину випадків.

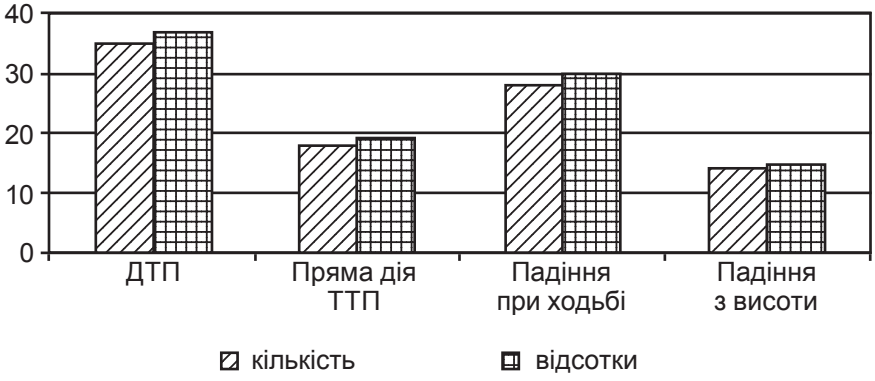


Рис. 2. Розподіл переломів малої гомілкової кістки залежно від умов їх виникнення

Перспективи подальших розвідок. Перспективним у плані подальших розвідок є фрактографічне дослідження морфологічних ознак площини переломів малої гомілкової кістки, а також вивчення структурно-функціональних особливостей тих її ділянок, які найчастіше зазнають руйнації у клінічній та експертній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабенко В. П.* Определение длины тела (роста) человека по малоберцовым костям / В. П. Бабенко, В. И. Бахметьев, М. И. Мутафян // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : материалы 6-го Всерос. съезда суд. медиков (посвящ. 30-летию Всерос. общества суд. медиков). – Москва ; Тюмень, 2005. – С. 39–40.

2. *Возможности* определения пола человека по макроструктурным признакам малоберцовой кости на основе статистического моделирования / В. П. Бабенко, В. И. Бахметьев, М. И. Мутафян, В. В. Турлак // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : материалы 6-го Всерос. съезда суд. медиков (посвящ. 30-летию Всерос. общества суд. медиков). – Москва ; Тюмень, 2005. – С. 39.

3. *Бабенко В. П.* Параметры малоберцовой кости в судебно-медицинском отношении / В. П. Бабенко, Ю. В. Зазулин // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : материалы 6-го Всерос. съезда суд. медиков (посвящ. 30-летию Всерос. общества суд. медиков). – Москва ; Тюмень, 2005. – С. 38–39.

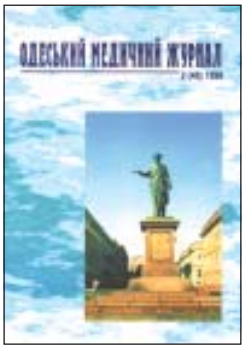
4. *Бахметьев В. И.* Особенности разрушений костной ткани при различных способах внешнего воздействия / В. И. Бахметьев, М. А. Кислов, Н. А. Степанян // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 192–195.

5. *Бахметьев В. И.* Определение вида внешнего воздействия на основе анализа морфологии излома длинных трубчатых костей нижних конечностей / В. И. Бахметьев, М. А. Кислов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – Т. 51, № 6. – С.11–13.

6. *Кислов М. А.* Статистическая оценка диагностической значимости морфологических признаков повреждений длинных трубчатых костей на основе характеристики излома / М. А. Кислов, В. И. Бахметьев, Ю. А. Полянский // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 252–254.

7. *Кирилов В. А.* Микроморфология разрушения компактного слоя трубчатой кости при различных способах внешнего воздействия / В. А. Кирилов, В. И. Бахметьев // Журнал теоретической и практической медицины. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 143–145.

Передплачуйте і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ***Теорія і експеримент***
- ***Клінічна практика***
- ***Профілактика, реабілітація, валеологія***
- ***Новітні технології***
- ***Огляди, рецензії, дискусії***

УДК 678.439-084

Л. Р. Нікогосян

ПРОФІЛАКТИКА АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА (ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ)

Одеський національний медичний університет

Вступ

Антенатальна загибель плода — одна з найважливіших проблем сучасної медицини. Надзвичайно висока частота зустрічальності цієї патології визначила чимало глобальних, соціальних, медичних, медико-екологічних завдань з метою збереження здоров'я матері та дитини. За даними ВООЗ, серед причин загибелі плодів 70 % становлять такі, що залежать від стану здоров'я матері.

Питома вага антенатальної смерті плода становить 10–20 % і не має тенденції до зменшення. Одним із найчастіших гестаційних ускладнень у вагітних із антенатальною загибеллю плода є кровотеча. Масивні маткові кровотечі становлять понад 44,8 % випадків. Стабільність гемостазіологічних показників окисно-відновних процесів забезпечує збалансований обмін макро- та мікроелементів. Серед незамінних елементів у цьому процесі є калій, натрій, кальцій (четвертий фактор згортальної системи крові, складова біомембрани), цинк (складова понад 200 металоферментів), залізо (складова гемоглобіну, дихальних ферментів).

Фізіологічність обміну вітальних елементів залежить від вмісту в організмі їх антагоністів, що є екологозалежним процесом, висхідного стану організму матері, перебігу гестаційних процесів. Доведено, що в процесі адаптації за певних екологічних умов відбувається перепрограмування ефектів макро-, мікроелементів, що спричинює як стабілізацію обмінних процесів у клітині, так і її загибель. Будь-які зрушення в цих процесах можуть призвести до антенатальної загибелі плода. Напрям досліджень визначення патогенетичних механізмів антенатальної загибелі плода як еколого-епідеміологічної проблеми пов'язаний з вирішенням цілої низки питань на основі вивчення стану метаболічних процесів, генних мутацій в організмі матері. Розв'язання цих питань може сприяти розробці певних методів прогнозування та профілактики антенатальної загибелі плода.

Мета цього дослідження — підвищення рівня профілактики та зниження перинатальної захворюваності та смертності шляхом розробки нових прогностично-діагностичних критеріїв ризику антенатальної загибелі плода, створення на їх основі нових комплексів профілактики.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на першому етапі роботи було проведено визначення факторів, які супроводжують розвиток антенатальної загибелі плода. Здійснено ретроспективний аналіз медичної документації (обмінна карта вагітної, історія пологів, протоколи гістоморфологічного дослідження плацент) 590 жінок, 21 новонародженого.

Група А (контрольна) — 191 вагітна. Ця група представлена вагітними з синдромом загрози викидня, передчасних пологів.

Група Б (основна) — 399 матерів, у яких була антенатальна загибель плода (АЗП) з різних причин у різні терміни вагітності: перший, другий, третій триместри. Обстежувані розподілені за триместрами на групи: Б1 (133 жінки), Б2 (133), Б3 (133). Відповідно контрольна група (А): А1 (63), А2 (63), А3 (65).

За результатами аналізу документів, 100 % жінок основної групи постійно мешкають в Одесі; із них 71,3 % — у Малиновському районі, який на-

лежить до промислових зон міста і характеризується певним екологічним навантаженням. Переважна більшість жінок була віком до 20 років (42 %) і старше 30 (33 %).

Серед екстрагенітальної патології — вегето-судинна дистонія (62 %), варикозна хвороба (44 %), хронічний пієлонефрит (54 %), захворювання щитоподібної залози (вузлуватий нетоксичний зоб) — 17,1 %, захворювання гепатобіліарної системи (хронічний холецистит, хронічний гепатит, хронічний панкреатит) — у 40,7 % жінок. Гінекологічні захворювання відмічені у 70,4 % жінок, найчастіше зустрічаються запальні захворювання (вульвіт, вульвовагініт, кольпіт), бактеріальний вагіноз; порушення менструальної функції були у 44,5 % жінок.

За даними проведеного аналізу документації, у жінок були штучні аборти, спонтанні викидні, перебіг вагітності ускладнювався гестаційною анемією 1-го ступеня — 152 матері. За даними УЗД ФПК, антенатальна загибель плода у 100 % спостережень основної групи супроводжувалася патологічним вапнуванням плаценти, що підтверджено даними гістоморфологічного дослідження.

Аналіз клінічних особливостей перебігу вагітності показав, що у 81,3 % жінок основної групи був ранній токсикоз різного ступеня тяжкості, у 67,3 % — загроза раннього викидня, у 62,7 % — пізнього викидня, у 78,7 % — загроза передчасних пологів. Вагітність перебігала на фоні плацентарної дисфункції у 100 % спостережень.

Висновки

1. Ретроспективний аналіз медичної документації показав, що антенатальна загибель плода виникає у жінок, соматично обтяжених хронічними запальними захворюваннями, з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які постійно мешкають у промислових районах міста.

2. Визначення у динаміці спостереження вмісту рівня макроелементів дає можливість прогнозувати ризик виникнення антенатальної загибелі плода з метою корекції цих станів.

3. Морфологічні дослідження плацент констатують наявність виразних гемодинамічних порушень, що є реалізацією дисбалансу обміну макро-, мікроелементів у організмі матері та фетоплацентарному комплексі.

Аналізуючи цей матеріал, можна зробити висновок, що за клінічними даними є можливість виділити групи ризику розвитку антенатальної загибелі плода для проведення цілеспрямованої його профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. М.* Антропогенно-залежні стани в акушерстві і перинатології / В. М. Запорожан, В. П. Міщенко. – Одеса : ОДМУ, 2001. – 156 с.

2. *Міщенко В. П.* Клінічне значення вмісту в крові вагітних макро-, мікроелементів при багатоводді / В. П. Міщенко, Л. Р. Нікогосян // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 17–19.

3. *Современный* подход к ведению беременных с мертвым плодом / И. А. Салов, Н. Ф. Хворостухина, И. Е. Рогожина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 17–21.

УДК 616.311.2-002:615.83

С. Ф. Гончарук, Л. В. Гончарук

ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

Одесский национальный медицинский университет

Актуальность темы

Эффективность лечебных физических факторов (ЛФФ) при заболеваниях пародонта доказана многочисленными научными исследованиями [1; 2]. В последнее десятилетие появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов привело к тому, что большинство врачей-стоматологов при лечении заболеваний пародонта используют только медикаментозную терапию, хотя одновременное назначение правильно подобранных физических методов и лекарственных веществ в значительной степени повышает эффективность лечения и сокращает его продолжительность [3].

Цель работы — на основании анализа данных литературы определить основные тенденции и перспективы использования ЛФФ при лечении заболеваний пародонта.

В последние годы широкое распространение получило введение лекарственных веществ и природных факторов при помощи физиотерапевтических методов в комплексной терапии больных с генерализованным пародонтитом (ГП) [3–5]. Лекарственная вакуум-дарсонвализация с 1%-м раствором никотиновой кислоты потенцирует противовоспалительное действие комплексной терапии и улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта, способствуя формированию более стойкого лечебного эффекта [3]. Использование депофореза гидрооксида медикальция уменьшает явления воспаления и отека десны, глубину пародонтальных карманов, стимулирует процессы репаративного остеогенеза межзубных костных перегородок [4]. Назначение магнитофореза намацита и витамина D_3 приводит к более быстрой и стойкой ликвидации воспаления в тканях пародонта и способствует стойкой ремиссии патологического процесса и отсутствию рецидивов [5].

Существенно улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта гидробальнеотерапия — гидромассаж и орошения [1; 6–8]. Использование минеральных вод различного химического состава в комплексном лечении ГП позволяет достичь значительного угнетения воспалительных и дистрофических процессов в пародонте, активирует факторы неспецифической резистентности в полости рта, существенно повышает эффективность лечения и увеличивает ремиссию при ГП [1; 6–8].

Доказана эффективность лечения ГП легкой степени тяжести с применением компонентов лечебной грязи — отжимы, вытяжки, водный раствор, центрифугаты [9], а также начальных форм хронического катарального гингивита (ХКГ) и ГП с использованием информационно-волновой терапии [10].

С целью ликвидации нарушений кровообращения в тканях пародонта и гипоксии назначают нормобарическую гипокситерапию [2; 11], гипербарическую оксигенацию [12] и кислородные коктейли [13], поскольку местное базовое медикаментозное лечение способствует, главным образом, снижению обсемененности пародонтальных карманов микроорганизмами и уменьшению воспаления, но не изменяет степень кровенаполнения тканей пародонта и их насыщение кислородом [2; 11; 13].

Включение в комплекс лечения больных с ГП нормобарической гипокситерапии не только существенно улучшает гемодинамику и насыщенность кислородом тканей пародонта, но также способствует стойкому уменьшению воспаления и микробной обсемененности, что позволяет получить стойкий терапевтический эффект [2], а в сочетании с использованием антигипоксанта мексидела — существенно улучшить показатели антиоксидантной защиты тканей пародонта [11].

При лечении ХКГ и ГП активно используют светолечение, которое оказывает противомикробное и противовоспалительное действие, способствует улучшению процессов микроциркуляции и метаболизма в тканях пародонта [14–22]. Энергия различных источников света (коротковолнового ультрафиолетового облучения, гелий-неонового лазера и плазменного потока аргона) при поглощении тканями пародонта и слизистой оболочки полости рта стимулирует репаративные процессы, о чем свидетельствует изменение электрокинетической подвижности клеточных ядер буккального эпителия [14].

Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает противовоспалительное, репаративное действие, улучшает микроциркуляцию и метаболические процессы в тканях пародонта [15; 17]. Для пайлертерапии характерно наличие обезболивающего эффекта за счет воздействия на нервные окончания [18].

Изучение эффективности использования некогерентного монохроматического красного и дихроматического красного и синего света показало, что данным методам светолечения присуще антибактериальное, противовоспалительное, репаративное действие, стимуляция клеточного и гуморального иммунитета, улучшение микроциркуляции на уровне капилляров в очаге воспаления и вокруг него, а также активация процессов реабсорбции тканями кислорода и детоксикация [16]. Сочетанное применение некорегентного красного света и гомеопатического препарата «Траумель С» высокоэффективно при лечении пациентов с ГП, о чем свидетельствует улучшение пародонтальных индексов, снижение количества микроорганизмов, положительное изменение цитологической картины содержимого пародонтальных карманов и нормализация уровня иммуноглобулинов в слюне [19].

Наряду со значительным снижением обсемененности стафилококком, наблюдаемым при бактериотоксической светотерапии (сочетанное использование фотосенсибилизатора радахлорина™, повышающего чувствительность микроорганизмов к свету, и лазерного излучения), отмечается также усиление транскапиллярного кровообращения, стимуляция процессов регенерации, активация местных и общих механизмов иммунной защиты [20].

Существенно повышается эффективность методов лазерной и магнитолазерной терапии в комплексе с медикаментозными препаратами и фитобальзамом, в значительной степени за счет нормализации показателей антиоксидантной защиты [21; 22].

Довольно большое число публикаций последних лет посвящены изучению эффективности при воспалительных заболеваниях пародонта магнитотерапии (МТ), что обусловлено многообразием терапевтических эффектов данного метода физиотерапии [3; 23–26].

Назначение магнитотерапии оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное и анальгезирующее действие у больных с ХКГ и ГП в виде уменьшения количества нейтрофильных лейкоцитов, прекращения или уменьшения кровоточивости десен, уменьшения боли и зуда в деснах, снижения гиперемии и отечности десневого края, улучшения индексов и проб, характеризующих состояние пародонта [23; 24; 26]. Назначение МТ существенно улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта, оказывает сосудорасширяющий эффект, ускоряет кровоток и восстанавливает структурно-функциональную целостность микрососудов десны [23; 24; 26], что способствует улучшению обменных процессов в тканях пародонта и увеличивает содержание цитокинов и токоферола [23]. Также МТ повышает транспорт кислорода кровью и его утилизацию в тканях пародонта на фоне уменьшения потребности клеток и тканей в кислороде [23].

Улучшение микроциркуляции и метаболических процессов при применении МТ способствует стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке, соединительной и костной ткани [23; 24; 26]. Одним из важнейших механизмов лечебного действия МТ является способность угнетать активность патогенной микрофлоры в пародонтальных карманах и снижать количество бактериальных токсинов и ферментов [24].

Поскольку МТ обладает способностью потенцировать терапевтические эффекты лекарственных препаратов и других физических факторов, то в терапии ХКГ и ГП она назначается также как компонент сочетанного лечения (магнитофорез; магнитолазерная терапия и др.) [24; 25].

В последнее десятилетие при лечении заболеваний пародонта используют озонотерапию (ОТ), оказывающую многообразное лечебное действие — антимикробное, противовоспалительное, репаративное, улучшение микроцир-

куляции и трофических процессов в тканях пародонта [26–28]. Наиболее широко в пародонтологии применяют озонированные растворы, а при лечении заболеваний пародонта наиболее эффективны инстилляции в пародонтальные карманы и внутриротовые ванночки [26; 27].

В результате местного применения озонированных растворов у пациентов с ХКГ и ГП различной степени тяжести отмечается выраженная бактерицидная активность, сопоставимая с таковой 0,2%-го раствора хлоргексидина [27; 28], а микробная обсемененность пародонтальных карманов уменьшается в 42,8 раза, что вдвое эффективнее по сравнению с традиционными методами терапии [28]. Озонотерапия способствует восстановлению колониальной резистентности буккального эпителия слизистой оболочки полости рта и нормализует микрофлору полости рта — приближается к норме число адгезирующих и оральных стрептококков и снижается общее количество микроорганизмов на один эпителиоцит [27; 28].

Эффективность местной ОТ отмечается у 100 % больных с ХКГ и у 92,6 % больных с ГП легкой степени [27]. Местное использование озонированных растворов существенно улучшает значения индексов гигиены полости рта и пародонтальных индексов [26; 28], что связано с растворением мягкого зубного налета под влиянием оксидирующих свойств растворов и способствует уменьшению либо полному исчезновению кровоточивости десен при чистке зубов [26; 28].

Использование ОТ в виде монотерапии наиболее эффективно при лечении больных с ХКГ и с ГП легкой степени, у которых оно способствует значительному улучшению отдаленных результатов лечения [27].

Таким образом, для ЛФФ характерны многообразие лечебного действия — антимикробное, противовоспалительное, антигипоксическое, улучшение микроциркуляции в тканях пародонта, стимуляция обменных и репаративных процессов. При этом их использование лишено ряда побочных эффектов, присущих лекарственным препаратам (сенсибилизация, дисбиоценоз, формирование резистентности патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и др.). При назначении ЛФФ для лечения заболеваний пародонта сформировались основные тенденции:

— местное использование ЛФФ для потенцирования действия и улучшения проникновения в ткани пародонта лекарственных препаратов (магнитофорез, вакуумная дарсонвализация и др.);

— местное использование ЛФФ, обладающих многообразными лечебными эффектами: противовоспалительным, антигипоксическим, антимикробным и др. (фототерапия, гидробальнеотерапия, озонотерапия);

— использование ЛФФ общего действия (нормобарическая гипокситерапия, гипербарическая терапия).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бургонский В. Г.* Водолечение в стоматологической практике / В. Г. Бургонский // Современная стоматология. – 2007. – № 4. – С. 84–88.

2. *Эффективность* использования немедикаментозной терапии и оценка межсистемных связей функциональных резервов организма и пародонтального статуса у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / И. П. Бобровницкий, С. Н. Нагорнев, К. В. Рыгина [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2009. – № 6. – С. 47–50.

3. *Дедова Л. Н.* Эффективность лекарственной вакуум-дарсонвализации в терапии генерализованного пародонтита / Л. Н. Дедова, Л. А. Никиференков // Современная стоматология. – 2005. – № 3. – С. 45–49.

4. *Мазур І. П.* Порівняльна характеристика консервативних методів лікування пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит / І. П. Мазур, В. В. Михальчук, О. В. Савенко // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології : 2-й (9-й) з'їзд асоціації стоматологів України, Київ, 1–3 грудня 2004 р. : тези доп. – К., 2004. – С. 242–243.

5. *Давиденко О. М.* Використання магнітофорезу намациту і вітаміну D_3 у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О. М. Давиденко. – Одеса, 2005. – 17 с.

6. *Грудянов А. И.* Реакция сосудистой системы пародонта на действие гидроорошений по данным реопародонтографии / А. И. Грудянов, Н. К. Логинова, Н. Н. Домашева // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 26–27.

7. *Заболотний Т. Д.* Віддалені результати лікування хворих на генералізований пародонтит мінеральною водою курорту Моршин / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков // Новини стоматології. – 2005. – № 4. – С. 24–28.

8. *Зубкова Л. П.* Применение минеральных вод разного химического состава в стоматологии / Л. П. Зубкова, Н. А. Алексеенко, Ю. В. Зубкова // Український бальнеологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 16–21.

9. *Орехова Л. Ю.* Использование пелоидотерапии в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, В. Н. Рахова, М. Е. Зильберборд // Пародонтология. – 2003. – № 3. – С. 64–68.

10. *Ронь Г. И.* Влияние информационно-волновой терапии пародонта на качество жизни пациентов / Г. И. Ронь, О. Е. Белова // Проблемы стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 18–21.

11. *Бобровницкий И. П.* Применение интервальной гипоксической тренировки и антиоксиданта мексидола при хроническом генерализованном пародонтите / И. П. Бобровницкий, С. Н. Нагорнев, К. В. Рыгина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2008. – № 5. – С. 27–29.

12. *Воробьев К. П.* Зависимость реактивности и гипероксии во время гипербарической оксигенации от стадии обострения пародонтита / К. П. Воробьев, Н. Н. Копельян, Ю. И. Силенко // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 3. – С. 5–8.

13. *Кузнецова В. Ю.* Эффективность применения кислородных коктейлей при лечении воспалительных заболеваний пародонта / В. Ю. Кузнецова // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 28–30.

14. *Влияние* плазменного потока аргона, коротковолнового ультрафиолетового излучения и излучения гелий-неонового лазера на электрокинетическую подвижность ядер клеток буккального эпителия у больных хроническим катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени / Л. М. Цепов, Е. Н. Жажков, Н. С. Левченкова [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 2. – С. 52–54.

15. *Орехова Л. Ю.* Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии / Л. Ю. Орехова, А. А. Лукавенко, О. А. Пушкарев // Клиническая стоматология. – 2009. – № 1. – С. 21–24.

16. *Кравченко В. В.* Методы фототерапии в лечении больных хроническим гингивитом / В. В. Кравченко, В. Н. Олесова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2009. – № 5. – С. 64.

17. *Лечение* заболеваний пародонта и слизистых оболочек с применением лазерного и магнитолазерного излучения / А. А. Прохончуков, Н. А. Жигнина, Л. А. Григорьянц [и др.] // Пародонтология. – 2008. – № 4. – С. 25–27.

18. *Грохольський А. П.* Поляризоване світло в лікуванні стоматологічних захворювань / А. П. Грохольський, О. П. Толочина, Ю. В. Чаленко // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології : 2-й (9-й) з'їзд асоціації стоматологів України, Київ, 1–3 грудня 2004 р. : тези доп. – К., 2004. – С. 210–211.

19. *Борисова И. В.* Комплексное лечение генерализованного пародонтита с применением некогерентного красного света и антигомотоксического препарата «Траумель С» / И. В. Борисова // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 65–68.

20. *Рисованный С. И.* Влияние бактериотоксической светотерапии на течение хронического генерализованного пародонтита / С. И. Рисованный, О. Н. Рисованная // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 27–31.

21. *Хохлова Ж. В.* Лазеротерапия и мильгамма в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Ж. В. Хохлова, М. Ю. Герасименко, В. Ф. Прикулс // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2007. – № 1. – С. 27–31.

22. *Казинина Е. Н.* Антиоксидантное действие лечебно-профилактического комплекса фитобальзам – магнитолазерная терапия в комплексном лечении пародонтита / Е. Н. Казинина, И. Г. Романенко // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 6. – С. 27–30.

23. *Ярова С. П.* Современные методы коррекции сосудистых нарушений при генерализованном пародонтите / С. П. Ярова, Н. В. Мозговая // Вісник стоматології. – 2004. – № 3. – С. 105–108.

24. *Косенко К. М.* Порівняння ефективності магнітофорезу розчинів намациту та вітаміну D_3 з електрофорезом глюконату кальцію у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / К. М. Косенко, О. М. Давиденко // Вісник стоматології. – 2003. – № 4. – С. 18–20.

25. *Комплексное* лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением магнитолазерной терапии и автоматизированной компьютерной системы «Диаст» / В. М. Слонова, М. М. Пожарицкая, А. А. Прохончуков, Д. К. Льянова // Пародонтология. – 2004. – № 1. – С. 55–60.

26. *Гончарук Л. В.* Сравнительная эффективность озонотерапии и магнитотерапии при лечении больных генерализованным пародонтитом и мочекаменной болезнью / Л. В. Гончарук // Современная стоматология. – 2007. – № 2. – С. 40–44.

27. *Безрукова И. В.* Использование медицинского озона в стоматологии / И. В. Безрукова, А. И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 2. – С. 61–63.

28. *Безрукова И. В.* Озонотерапия воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Безрукова // Пародонтология. – 2002. – № 1/2 (23). – С. 3–7.

УДК 611.018.8;616.8-056.7

А. С. Сон[1], В. В. Добровольский[1], А. Н. Макаренко[2], Ю. Н. Панина[2], Н. В. Добровольская[1]

МИГРЕНЬ, ПОВТОРНЫЙ ИНСУЛЬТ И ДЕМЕНЦИЯ КАК ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА "CADASIL"

[1] Одесский национальный медицинский университет,

[2] Медицинский институт Орловского государственного университета, Российская Федерация

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy), или церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, — это заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся приступами мигрени, подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, которые развиваются вследствие изменения в мелких церебральных артериях. Ранее довольно широко встречались отдельные наблюдения семейных случаев сосудистого поражения мозга с патологией белого вещества под различными названиями: «хроническая семейная сосудистая энцефалопатия», «семейная прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия Бинсвангера» и т. п. [9; 28–30; 33].

Распространенность CADASIL в различных популя-

циях составляет 1 случай на 100 000 населения, однако предполагается, что реальные цифры значительно выше, поскольку многие случаи CADASIL все еще остаются не диагностированными.

Клинически синдром CADASIL (табл. 1) проявляется приступами мигренозной головной боли (40 %), повторными транзиторными ишемическими атаками или ишемическими инсультами в молодом возрасте (от 30 до 50 лет — в 75 %), для которых характерно полное восстановление очаговой неврологической симптоматики, деменцией и психическими расстройствами (30 %), судорожными припадками (10 %). Продолжительность заболевания различна (в среднем 15 лет), смерть наступает в 55–60 лет [3; 4; 8; 11; 20].

Головная боль обычно является первым симптомом заболевания, часто начинается в возрасте до 20 лет. После перенесенного инсульта частота и тяжесть приступов мигрени обычно уменьшаются. Механизм головной боли при CADASIL и причина частой ассоциации цефалгии с этим заболеванием пока неизвестны. Предполагается, что патологический ген *Notch3* вызывает артериопатию, нарушает функцию кальциевых каналов, что приводит к появлению приступов мигрени и развитию ишемической лейкоэнцефалопатии [27].

Ишемические инсульты являются самыми частыми и облигатными симптомами CADASIL. Обычно инсульт возникает в среднем возрасте при отсутствии сосудистых факторов риска, имеет рецидивирующее течение, характеризуется наличием классических синдромов, лакунарных очагов поражения мозговой ткани (по данным нейровизуализационных методов исследования) и полной клинической ремиссией через несколько дней [25]. Клиническая картина тяжелого инсульта встречается крайне редко, а геморрагический инсульт описан лишь в единичном случае [1; 10]. С помощью магниторезонансной томографии (МРТ) стало возможным визуализировать сочетание небольших лакунарных инфарктов различной локализации с диффузными изменениями белого вещества. Спустя несколько лет течения болезни на смену острым сосудистым эпизодам приходит постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа. Она проявляется нарушением памяти, речи, внимания, поведенческими расстройствами, выраженным псевдобульбарным синдромом, аффективными расстройствами (чаще по типу депрессии либо агрессии) [2; 4; 19].

Одним из препятствий для постановки правильного диагноза является широкий спектр фенотипических проявлений заболевания, включая случаи значительных вариаций в пределах одной семьи. Так, Kalimo и соавторы (2002) сообщили о гомозиготных близнецах, у одного из которых первые симптомы заболевания появились в 39 лет, а у другого еще в течение 9 лет не было никаких клинических проявлений [19].

МРТ-исследование при CADASIL имеет важное диагностическое значение, так как позволяет обнаружить характерные для этого заболевания субкортикальные инфаркты и лейкоэнцефалопатию [25]. Изменения в белом веществе головного мозга у носителей мутации, характерных для CADASIL, могут фиксироваться даже при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни [34]. При наличии клинических симптомов заболевания, как и у всех носителей патологического гена после 35 лет, независимо от клинической картины, всегда имеются характерные изменения на МРТ (патологические очаги в белом веществе переднего полюса височной доли по типу лейкоареоза) [1; 3; 24; 25; 34]. Подобная картина наблюдается у 70–80 % больных, тогда как поражения белого вещества другой локализации (белое вещество лобной, затылочной доли, а также коры) встречаются редко [1; 3; 19]. Однако с помощью МРТ-находок не всегда удается объяснить клинические симптомы у большинства больных, у которых объем поражения мозга соответствует степени инвалидизации [25].

Изменения в белом веществе мозга служат основанием для проведения дифференциального диагноза между CADASIL и рассеянным склерозом, церебральным васкулитом, церебральной амилоидной ангиопатией, болезнью Бинсвангера, болезнью Альцгеймера, HERNS, MELAS, лейкоэнцефалопатией неизвестной этиологии, что иногда представляет собой непростую задачу. За период с 1996 г.,

Таблица 1

Характерные клинические и нейровизуализационные признаки CADASIL

Клинические проявления	Данные нейровизуализации
Мигрень с аурой Ишемический инсульт Расстройства настроения Деменция подкоркового типа	Патологические изменения на МРТ присутствуют у всех пациентов старше 35 лет. Наличие лакунарных очагов в белом веществе мозга (по типу лейкоареоза) (точечные очаги, гипоинтенсивные на Т1- и гиперинтенсивные — на Т2-изображениях), преимущественно в височных долях (в начальных стадиях), которые приобретают диффузный характер (в поздних стадиях заболевания). Редко поражается кора головного мозга и мозжечок

когда благодаря исследованиям E. Tournier-Lasserve была выявлена связь CADASIL с мутацией в гене *Notch3* на 19-й хромосоме, до сегодняшнего дня уже известно о тысяче подобных семей [2; 3; 7; 31; 32]. Некоторые мутации гена CADASIL могут быть идентифицированы лабораторно с помощью существующей тест-системы. Тем не менее, в настоящее время примерно в 20 % случаев тест имеет ложноотрицательный результат, т. к. он отражает только мутации в экзонах 3, 4, 11 и 18. Проверка всех 23 экзонов, кодирующих 34 EGF-подобные последовательности, считается наиболее точным анализом для CADASIL, но требует значительных финансовых затрат и времени исследования [15–18]. С другой стороны, диагноз CADASIL может быть установлен патоморфологическими методами. С помощью электронной микроскопии кожи, периферического нерва можно выявить сосудистые гранулярные осмофильные включения (ГОВ) [35]. Известно, что у пациентов даже без выраженных симптомов заболевания, с минимальными изменениями в головном мозге, на МРТ могут быть выявлены характерные гранулы в базальной мембране сосудов дермы [23]. Таким образом, ГОВ, присутствующие в базальных пластинках церебральных сосудов, нервах, поперечно-полосатых мышцах и коже, — гистологический маркер CADASIL, что позволяет верифицировать диагноз с помощью биопсии.

Морфологической характеристикой синдрома CADASIL является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол [1; 7; 19]. В гистологической картине присутствуют концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и отек. При электронной микроскопии могут выявляться ГОВ вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий. Вышеперечисленные изменения наблюдаются не только в церебральных сосудах, но и в скелетных мышцах и коже, что позволяет использовать ультраструктурное исследование образцов биопсии кожи (мышцы) в качестве удобного метода прижизненной диагностики CADASIL [6; 19; 23; 24].

Критериями диагностики вероятного CADASIL являются:

1. Дебют заболевания в возрасте до 50 лет.

2. Два из следующих клинических симптомов: мигрень, ишемический инсульт, субкортикальная деменция.

3. Отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями.

4. Анамнез наследственной аутосомно-доминантной передачи.

5. Поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ головного мозга.

Для постановки достоверного диагноза необходимы соответствие критериям вероятной CADASIL и выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными ГОВ при биопсии кожи или мышцы.

Диагноз возможной CADASIL может быть поставлен, если:

1. Дебют заболевания в возрасте старше 50 лет.

2. Имеются инсульты, когнитивные нарушения (деменция).

3. Сосудистые факторы риска в виде легкой артериальной гипертонии, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов.

4. Отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников.

5. Имеется нетипичное поражение белого вещества на МРТ [3].

Таким образом, фенотипически синдром CADASIL весьма сходен с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией — болезнью Бинсвангера (формой патологии мелких артерий мозга, которая развивается на фоне артериальной гипертонии), протекающей с определенными гемодинамическими особенностями [5], однако у больных CADASIL артериальное давление может оставаться нормальным [15]. Изменения в мелких артериях головного мозга, возможно, объясняются тем, что, согласно экспериментальным исследованиям, ген *Notch3* играет роль регулятора дифференцировки артерий и созревания гладкомышечных клеток сосудистой стенки [13; 14; 21; 22].

В настоящее время нет единой точки зрения на патогенез CADASIL. Предполагается, что основной возможный механизм — артериопатия с прогрессирующей окклюзией мелких перфорирующих сосудов белого вещества головного мозга. Генетически обусловленные специфические изменения стенки мелких сосудов приводят к развитию хронической ишемии ткани мозга. Накапливаясь в базальной мембране, ГОВ приводят также к нарушению нормального функционирования эндотелия, в частности гематоэнцефалического барьера, что способствует прогрессированию отека. Кроме того, активированные ишемией астроциты в микроокружении сосудистой стенки высвобождают эндотелин-1, который вызывает вазоконстрикцию и нарушение кровотока, что является дополнительным фактором сужения мелких артерий [2]. На аутопсии у больных с данным заболеванием обнаруживают очаги лакунарных инфарктов в белом веществе, кора головного мозга остается относительно сохранной. В отличие от бета-амилоидной ангиопатии, для CADASIL не характерны внутри-

мозговые кровоизлияния, которые выявляются только у пациентов, получавших антикоагулянты и антиагреганты [10; 26]. Согласно предложенным диагностическим критериям, диагностика CADASIL включает анализ семейного анамнеза с последующим проведением генетического исследования, электронной микроскопии или иммуногистохимического исследования образцов биопсии кожи или мышечной ткани, МРТ головного мозга [10; 32]. У близких родственников прямое ДНК-тестирование, как и МРТ и биопсия кожи (выявление характерных изменений в стенках мелких артерий), позволяют диагностировать наличие мутаций у лиц из группы риска на ранней стадии заболевания [25].

Адекватное распознавание CADASIL и сходных генетических синдромов расширяет современные представления о патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения. Можно предположить, что, по мере внедрения в практику новых фармакологических методов нейро- и ангиопротекции, в семьях с синдромом CADASIL ключевое значение будет иметь идентификация клинически здоровых лиц из группы риска, в отношении которых станет возможным проведение превентивной терапии. Сегодня рекомендуют постоянный прием статинов и ацетилсалициловой кислоты в малых дозах, с возможным протективным влиянием на функцию эндотелия [19; 28]. Прием антикоагулянтов нецелесообразен из-за возможного развития геморрагических осложнений [12].

Хотя исследование причин и механизмов развития данной патологии с каждым годом расширяется, до сих пор не удается детализировать ее молекулярные звенья, а это означает, что специфическая терапия продолжает оставаться недосягаемой. Такое положение дел усугубляется отсутствием полноценной модели, воспроизводимой у животных: при обычном моделировании подобных патологических процессов в мозговой ткани лабораторных животных нет возможности проследить за всеми тонкостями развития болезни, поскольку вызванные нейродегенеративные изменения значительно сокращают продолжительность жизни подопытных животных, не позволяя изучить длительно формируемые нарушения структуры и функции как клеток сосудистой стенки, так и нейронов мозга. Следовательно, необходимы дальнейшее изучение молекулярного полиморфизма нейродегенерации, разработка моделей и выявление новых подходов к воссозданию и анализу данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *CADASIL* — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией / М. Г. Буссер, А. Жутель, Х. Шабриа [и др.] // Неврологический журнал. – 1997. – № 3. – С. 20–25.

2. *Дамулин И. В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И. В. Дамулин ; под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002, – 85 с.

3. *Евтушенко С. К.* Случай CADASIL-синдрома у мальчика / С. К. Евтушенко, Е. П. Шестова, М. А. Москаленко // Неординарные (раритетные) синдромы заболевания нервной системы у детей и взрослых. – Донецк ; Святогорск, 2003. – С. 100–102.

4. *Иллариошкин С. Н.* Генетика сосудистых заболеваний мозга // Очерки ангионеврологии ; под ред. З. А. Суслиной. – М. : Атмосфера, 2005. – С. 327–345.

5. *Калашникова Л. А.* Неврологические аспекты сосудистой деменции. – Там же. – С. 277–288.

6. *Церебральная* аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией / Ю. В. Мозолевский, Т. А. Янакаева, Е. А. Мельникова [и др.] // Неврологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 34–40.

7. *Autosomal* dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinicopathological study / M. Baudrimont, F. Dubas, A. Joutel [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 122–125.

8. *CADASIL* (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging / H. Chabriat, A. Joutel, K. Vahedi [et al.] // Bull. Acad. Natl. Med. – 2000. – Vol. 184. – P. 1523–1531.

9. *Davous P.* Demence sousscortical familial avec leukoencephalopathie arteriopathic. Observation clinico-opathologic / P. Davous, C. Fallett-Bianco // Rev. Neurol. – 1991. – Vol. 5. – P. 376-384.

10. *Davous P.* CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria / P. Davous // Eur. J. Neurol. – 1998. – Vol. 5, N 3. – P. 219–233.

11. *The phenotypic* spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases / M. Dichgans, M. Mayer, I. Uttner [et al.] // Ann. Neuro. – 1998. – Vol. 44. – P. 731–739.

12. *Cerebral* microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study / M. Dichgans, M. Holtmannspotter, J. Herzog [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 67–71.

13. *Notch3* is required for artee rial identity and maturation of vascular smooth muscle cells / V. Domenga, P. Fardoux, P. Lacombe [et al.] // Genes Dev. – 2004. – Vol. 18. – P. 2730–2735.

14. *Impaired* vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy / C. Dubroca, P. Lacombe, V. Domenga [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 113–117.

15. *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia / A. Joutel, C. Corpechot, A. Ducros [et al.] // Nature. – 1996. – Vol. 383. – P. 707–710.

16. *Strong* clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients / A. Joutel, K. Vahedi, C. Corpechot [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1511–1515.

17. *The ectodomain* of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients / A. Joutel, F. Andreux, S. Gaulis [et al.] // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 597–605.

18. *De novo* mutation in the Notch3 gene causing CADASIL / A. Joutel, D. D. Dodick, J. E. Parisi [et al.] // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 47. – P. 388–391.

19. *CADASIL:* a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarct and dementia / H. Kalimo, M. Ruchoux, M. Viitamen [et al.] // Brain Pathol. – 2002. – Vol. 12. – P. 371–384.

20. *Characteristics* of CADASIL in Korea: a novel cysteineesparing Notch3 mutation / Y. Kim, E. J. Choi, C. G. Choi [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 66. – P. 1511–1516.

21. *Impaired* cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy / P. Lacombe, C. Oligo, V. Domenga [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1053–1058.

22. *Lardelli M.* The novel Notch homologue mouse Notch3 lacks specific epidermal growth factor-repeats and is expressed in proliferating neuroepithelium / M. Lardelli, J. Dahlstrand, U. Lendahl // Mech. Dev. – 1994. – Vol. 46. – P. 123–136.

23. *Muscle* and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL / M. Mayer, A. Straube, R. Bruening [et al.] // J. Neurol. – 1999. – Vol. 246. – P. 526–532.

24. *Diagnostic* strategies in CADASIL / H. S. Markus, R. S. Martin, M. A. Simpson [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1134–1138.

25. *Markus H.* Genes for stroke / H. Markus // J. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – P. 1229–1231.

26. *MRI* hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL / M. O'Sullivan, J. M. Jrosz, R. J. Martin [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 628–634.

27. *CADASIL:* new cases and new questions / J. Rafalowska, A. Fidzianska, D. Dziewulska [et al.] // Acta Neuropathol. – 2003. – Vol. 106. – P. 569–574.

28. *Silberstein S. D.* Wolff's Headache and Other Head Pain / S. D. Silberstein, R. B. Lipton, D. J. Dalessio. – Oxford : University Press, 2001. – P. 378–379.

29. *Sonninen V.* Hereditary multiinfarct dementia / V. Sonninen, M. L. Savontaus // Eur. Neurol. – 1987. – Vol. 27. – P. 209–215.

30. *Stevens D. L.* Chronic familial vascular encephalopathy / D. L. Stevens, R. H. Hewlett, B. Brownel // Lancet. – 1977. – Vol. 2. – P. 1364–1365.

31. *Autosomal* dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy / E. Tournierr-Lasserve, M. T. IbaaZizen, N. Romero [et al.] // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 1297–1302.

32. *Cerebral* autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12 / E. Tournier-Lasserve, A. Joutel, J. Meiki [et al.] // Nature Genet. — 1993. — Vol. 3. – P. 256–259.

33. *Van Bogaert L.* Encephalopathie sousscortical progressive (Binswann ger) a evolution rapide chez deux soeurs / L. van Bogaert // Med. Hellen. – 1955. – Vol. 24. – P. 961–972.

34. *Lacunar* lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL / A. Viswanathan, A. Gschwendtner, J. P. Guichard [et al.] // Neurology. – 2007. – Vol. 69. – P. 172–179.

35. *Walsh J. S.* CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): diagnostic skin biopsy changes determined by electron microscopy / J. S. Walsh, C. Perniciaro, J. F. Meschia // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 43. – P. 1125–1127.

УДК 616.33-008.17-053.2-092-07-085.24

Т. Ю. Кравченко, К. О. Лосєва, Н. Г. Лотиш

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА У ДІТЕЙ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет

Патологія органів травлення домінує у структурі загальної захворюваності дітей і має неухильну тенденцію до росту [1–5]. У широкому спектрі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей перше місце посідають ушкодження верхніх відділів травного каналу (ВВТК), серед яких протягом останніх років спостерігається збільшення поширеності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [4–8].

Самостійною нозологічною одиницею ГЕРХ було визнано у жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі в м. Генваль (Бельгія). Тоді були ухвалені перші рекомендації щодо діагностики та лікування цього захворювання, засновані на принципах доказової медицини. Згідно з визначенням, ухваленим на Генвальському форумі, ГЕРХ наявна в усіх хворих, яким загрожує ризик фізичних ускладнень у зв'язку з гастроезофагеальним рефлюксом (ГЕР), а також тих, у кого спостерігається клінічно значуще погіршення самопочуття (якості життя) внаслідок симптомів, пов'язаних з рефлюксом, після відповідного підтвердження доброякісної природи цих симптомів. Під фізичними ускладненнями розуміють як ушкодження безпосередньо стравоходу (рефлюкс-езофагіт, виразка, стриктура стравоходу, стравохід Баррета), так і позастравохідні прояви захворювання (астма, ларингіт тощо). Найбільш частим симптомом ГЕРХ визнана печія, при цьому такий важливий симптом, як регургітація, у документі навіть не згадується, що слід визнати його істотним недоліком [9; 10].

На міжнародному конгресі гастроентерологів (Монреаль, 2005) було запропоноване таке визначення захворювання: ГЕРХ — це стан, що роз-

вивається, коли рефлюкс вмісту шлунка спричиняє появу різноманітних симптомів, які турбують пацієнтів і/або спричиняють ускладнення [10; 11].

Згідно з ВООЗ, ГЕРХ — це хронічне рецидивне захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони, що характеризується спонтанним і/або регулярним закиданням у стравохід шлункового чи дуоденального вмісту, призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу [10].

За іншими формулюваннями, ГЕРХ — це хронічне захворювання, обумовлене закиданням шлункового і/або шлунково-кишкового вмісту в стравохід, що призводить до розвитку рефлюкс-езофагіту або перебігає без нього та супроводжується розвитком характерних симптомів [12].

У 1999 р. ГЕРХ офіційно ввійшла у Міжнародну класифікацію хвороб X перегляду (рубрика К21) і підрозділяється на ГЕРХ, супроводжувану ГЕР з езофагітом (К21.0), та ГЕРХ, супроводжувану ГЕР без езофагіту (К21.1) [10; 12].

За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота виникнення ГЕРХ у дорослого населення становить від 7 до 60 %, а у дітей коливається, за даними різних авторів, від 2–4 до 8,7–49 %, і цей показник щороку зростає [4; 6; 8; 13–17], що дало підставу групі експертів ВООЗ назвати XXI ст. віком ГЕРХ [5; 15; 16].

Проте дійсна розповсюдженість ГЕРХ недостатньо вивчена, що обумовлено різноманітністю клініко-морфологічних варіантів захворювання, відмінними трактуваннями та визначеннями ГЕРХ, відсутністю чіткого визначення деяких симптомів даної хвороби, недостатньою поінформованістю лікарів щодо можливості атипового перебігу хвороби, а також недооцінкою фахівцями клінічних проявів цього захворювання [10; 11; 15; 17].

Проблема ГЕРХ є одним із важливих завдань сучасної гастроентерології, що пов'язано з ростом кількості хворих з цією патологією, наявністю як типових симптомів, які значно погіршують якість життя хворих, так і нетипових ознак, що утруднює діагностику ГЕРХ, призводить до гіпердіагностики деяких захворювань і погіршує їх перебіг з можливістю прогресування хвороби та розвитку серйозних ускладнень, необхідністю тривалого медикаментозного лікування за недостатньої інформованості лікарів про ГЕРХ. Несвоєчасна діагностика та лікування даного захворювання можуть призводити до таких тяжких ускладнень, як пептична виразка стравоходу та її перфорація (найчастіше — у середостінні), гострі та хронічні кровотечі з виразкових уражень стравоходу, стенозування і стриктури стравоходу, формування стравоходу Баррета, який вважається передраковою хворобою стравоходу [2; 5; 7; 18–21]. Тому вивчення питань ранньої діагностики та удосконалення протоколів лікування ГЕРХ є сьогодні актуальним.

У гастроентерології традиційно розрізняють фізіологічний та патологічний ГЕР. При фізіологічному ГЕР, який може траплятися у здорових дітей будь-якого віку, виникає нетривале (не більш ніж 20 с) закидання вмісту шлунка у стравохід за відсутності ураження слизової оболонки і клінічних проявів (наприклад, після переїдання та під час сну). Патологічний рефлюкс спостерігається в будь-яку годину доби, нерідко не залежить від прийому їжі, характеризується високою частотою (більше 50 епізодів на день), тривалим і стійким закиданням (не менш ніж 4,2 % часу запису за даними добового pH-моніторингу) кислого вмісту шлунка у стравохід, що супроводжується розвитком запальної реакції слизової оболонки стравоходу й вираженими клінічними проявами [5; 7; 20–22]. Згідно з даними інших дослідників, ГЕР може бути не тільки кислим, а й лужним, що зумовлено супровідним закиданням у стравохід дуоденального вмісту [3; 6; 11; 16; 19; 23]. Більше того, сьогодні установлено, що запально-деструктивні зміни слизової оболонки стравоходу при лужному рефлюксі більш виражені, ніж при ізольованій кислотній агресії [15].

За даними П. Л. Щербакова [7], у спектрі хронічних запальних захворювань органів травлення ізольовані рефлюкс-езофагіти становлять трохи менше 1,5 %, при гастритах, які поєднуються з ураженнями стравоходу, спостерігаються у 15 % дітей, при гастродуоденітах — у 38,1 %, а при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки виявляються практично в усіх дітей. Часте поєднання ГЕРХ із захворюваннями та функціональними розладами ШКТ не є випадковим, а обумовлене спільністю їх патофізіологічних механізмів [4; 11; 15; 24].

Сьогодні ГЕРХ є яскравим прикладом кислотно-залежних захворювань, оскільки соляна кислота виступає основним патогенетичним фактором розвитку клінічних симптомів і морфологічних проявів ГЕРХ [4; 5; 7; 11; 13; 15].

Встановлено, що в патогенезі ГЕРХ важливе значення мають порушення функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС), зменшення активності та подовження стравохідного кліренсу, зниження резистентності слизової оболонки стравоходу до ацидопептичного ураження, збільшення агресивності шлункового вмісту, дуоденально-гастральний рефлюкс, порушення випорожнен-

ня шлунка [2; 6; 8; 10; 13; 19; 25].

Одним із провідних факторів, які спричиняють розвиток ГЕРХ, є незрілість НСС. Ослаблення антирефлюксного механізму НСС може бути первинним або вторинним. Вторинна слабкість НСС найчастіше виникає на фоні запалення або інших органічних змін нижче-розташованих органів травлення (набряк цибулини дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі або формування стенозу), різних системних захворювань (склеродермія). Внаслідок порушення проходження хімусу через цибулину дванадцятипалої кишки у шлунку нагромаджується кислий вміст, виникає ГЕР і розвивається езофагіт. Аналогічні зміни можуть спостерігатися в дітей першого року життя при аномаліях розвитку травного каналу, які проявляються псевдообструкцією (пілоростеноз, пілороспазм, мембрана дванадцятипалої кишки, кільцювата підшлункова залоза), розвитком антиперистальтичної активності (грижа стравохідного отвору діафрагми). Зниження тонусу НСС може виникати внаслідок застосування різних лікарських препаратів (антихолінергічні засоби, адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, опіати), тютюнопаління, вживання деяких харчових продуктів (шоколад, кава, жирні страви та спеції) [2; 7; 9; 26; 27].

Патогенетичними факторами розвитку моторних порушень ВВТК є розлади акомодації шлунка у відповідь на приймання їжі під впливом постійного збільшення тиску шлункового вмісту на його стінки, порушення ритму перистальтики шлунка (шлункова дизритмія) — ослаблення моторики антрального відділу шлунка з подальшим його розширенням, гастропарезом і порушенням антродуоденальної координації [28; 29].

Як доведено останнім часом, у патогенезі ГЕРХ велике значення мають так звані спонтанні релаксації НСС, що виникають транзиторно протягом доби. Вони пов'язані, зокрема, з холінергічним впливом і залежать від інгібуючого трансмітера NO, що розслабляє НСС. Причинами спонтанної релаксації можуть бути порушення перистальтики стравоходу, метеоризм, виразкова хвороба, дуоденостаз будь-якої етіології, грижа стравохідного отвору діафрагми, швидке приймання їжі, надмірне вживання продуктів, що подовжують пересування хімусу стравоходом (жирне м'ясо, борошняні вироби, смажені страви та ін.) [10; 15; 30].

Останніми роками дослідники дискутують про можливий патогенетичний зв'язок між ГЕРХ і *Helicobacter pylori (H. pylori)*. Деякі з них припускають роль *H. pylori* у перебігу ГЕРХ: *H. pylori* стимулює процеси кислотоутворювання в шлунку, що в поєднанні з моторними порушеннями стравоходу є одним із вирішальних факторів у розвитку ГЕР [4; 31]. Інші автори не змогли підтвердити це положення [32]. Окремі автори вважають, що виникненню ГЕРХ деякою мірою може сприяти ерадикаційна терапія, що проводиться при хелікобактерасоційованих хронічних запальних захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки, а саме: ерадикація *H. pylori* призводить до зниження тонусу НСС, що збільшує імовірність розвитку ГЕРХ [5; 6; 31; 33]. Існує думка, що після ерадикаційної терапії перистальтична активність шлунка знижується зі збереженням відносно високого рівня продукції соляної кислоти. Тому одним із факторів виникнення ГЕР та розвитку рефлюкс-езофагіту може бути закидання кислого вмісту зі шлунка до стравоходу після ерадикації *H. pylori* [2].

У первинному порушенні антирефлюксних механізмів важливу роль відіграють вегетативні порушення [3; 34; 35]. Підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС призводить до зростання секреції соляної кислоти та пепсину, а симпатичного відділу — до порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дванадцятипалої кишки та зниження тонусу НСС.

Вегетативна дисфункція найчастіше спричиняється гіпоксією головного мозку, що виникає внаслідок патології вагітності та пологів. Згідно з концепцією перехідних станів, ця патологія має не тільки найближчі, а й віддалені ефекти. Було доведено, що безпосередній гіпоксичний та ішемічний вплив на розвиток моторних порушень ШКТ і хвороб ВВТК проявляється під час усіх критичних періодів життя дитини, особливо в підлітковому віці [3; 36].

Клінічні прояви ГЕРХ підрозділяються на стравохідні та позастравохідні й можуть бути різними залежно від віку дитини. На характер клінічних проявів ГЕРХ, безсумнівно, впливають зміни з боку інших органів травної системи, перш за все гастродуоденальна патологія, яка супроводжує ГЕРХ у чималій кількості випадків [4; 8; 10; 19; 24].

До стравохідних симптомів належать: печія, регургітація, відрижка, дисфагія, одинофагія [1; 5; 7; 10; 12; 15; 19; 22]. При ГЕРХ також можуть спостерігатися й більш рідкісні симптоми: гикавка, блювання, відчуття клубка в горлі, біль у щелепі, печіння язика та ін., — які не є специфічними для рефлюксної хвороби і можуть супроводжувати інші захворювання.

Печія, яка виникає внаслідок подразнювальної дії рефлюктанту на слизову оболонку стравоходу, вважається одним

із найголовніших симптомів ГЕРХ і, як правило, з'являється у разі зниження pH до 4,0 і нижче. Особливо характерною для ГЕРХ є печія, що виникає після вживання їжі, вночі та після фізичного навантаження. Виникнення печії може бути спровоковане прийомом газованих напоїв, певних продуктів харчування (жирних, гострих страв, кислих соків, чорного хліба), залежить від положення тіла (при нахилах та у горизонтальному положенні), застосування деяких ліків, які зменшують тонус НСС. Деякі діти можуть розцінювати печію як прояв больового синдрому («синдром передньої грудної стінки»).

Регургітація (стравохідне блювання) — раптове викидання повним ротом великої кількості незміненої їжі — відбувається без попередньої нудоти під час їжі (іноді вночі), з'являється внаслідок ретроградного надходження шлункового вмісту в стравохід і ротову порожнину. Рідкісною, але дуже характерною ознакою ГЕРХ, є регургітація внаслідок гіперсалівації, відома як «симптом мокрої подушки» [5].

Хворі з ГЕРХ також скаржаться на відрижку — мимовільне викидання в ротову порожнину невеликої кількості їжі та повітря чи тільки повітря. Таке відригування є менш специфічним симптомом ГЕРХ, тому що свідчить, у першу чергу, про підвищення внутрішньошлункового тиску та в меншій мірі залежить від наявності й вираженості ГЕР.

Говорячи про печію, регургітацію, відрижку, необхідно звернути увагу на відсутність єдиного визначення цих термінів [2; 9; 22], що вносить певні труднощі щодо правильного й однакового розуміння цих симптомів лікарем.

Також слід відзначити, що не існує однозначного погляду на регулярність і частоту печії як симптому ГЕРХ. Так, згідно з рекомендаціями Генвальського конгресу, діагностувати рефлюксну хворобу можна у тих випадках, коли печія виникає двічі або більше разів на тиждень. На Монреальському конгресі гастроентерологів міжнародна група експертів, до якої ввійшли 44 спеціалісти з 18 країн світу, ухвалила рішення вважати печію симптомом ГЕРХ, навіть якщо вона з'являється один раз на тиждень [10; 11].

Більше ніж 60 % дітей скаржаться на ниючий біль у надчеревній ділянці та за грудиною, що виникає відразу після приймання їжі та посилюється при нахилах тулуба та дещо зменшується через 1,5–2 год.

Важливе значення в клінічній оцінці ГЕРХ відводиться позастравохідним (атиповим) проявам захворювання, до яких надежать: отоларингологічні, бронхолегеневі, кардіальні, стоматологічні [5; 10; 37–39].

У дитячому віці найчастіше зустрічаються позастравохідні симптоми з боку бронхолегеневої системи та ЛОР-органів [7; 19; 38; 39]. Даний взаємозв'язок пояснюється спільністю анатомічних зв'язків систем дихання та травлення, єдністю ембріологічного походження. При поєднанні з ГЕРХ захворювання бронхолегеневої системи та ЛОР-органів набувають тривкого, рецидивного перебігу, який не піддається стандартній терапії.

Досить часто ГЕРХ відмічається у дітей з бронхіальною астмою (БА). У медичній літературі навіть з'явився термін «рефлюксіндукована БА», яким відзначають БА, в етіопатогенезі котрої ГЕРХ має основне значення. Патогенетичний зв'язок між ГЕРХ і БА є досить складним і неоднозначним. З одного боку, ГЕРХ, безумовно, сприяє розвитку БА за рахунок бронхоспазму, що спричиняється рефлекторними вагусними механізмами, а також гіперреактивністю бронхів, яка виникає у відповідь на вплив соляної кислоти, мікро- і макроаспірації. З другого боку, сама БА може схиляти до розвитку ГЕРХ внаслідок збільшення градієнта тиску між черевною та грудною порожнинами, великою частотою гриж стравохідного отвору діафрагми у хворих на БА, широкого застосування бронходилататорів, що знижують тонус НСС [40; 41]. Накопичено достатньо фактичного матеріалу, який свідчить про те, що ГЕРХ може бути не тільки тригером у патогенезі певної кількості випадків БА, але й обтяжувати її клінічний перебіг [38].

При вивченні клінічної картини захворювання органів дихання з бронхообструктивним синдромом (БА, пневмонія, рецидивний бронхіт) у дітей, який поєднувався з ГЕРХ, автором [38] доведено, що перші ознаки БА реєструвалися через 6–12 міс. від початку клінічних проявів ГЕРХ, а імовірність загострення БА на фоні рецидиву ГЕРХ була найбільш високою у найближчі два тижні та відмічалась у 26 % випадків. Поєднаний перебіг БА та ГЕРХ у дітей супроводжувався підсиленням тяжкості клінічних проявів захворювання з вірогідним почастішанням загострень в 1,6 разу і збільшенням середніх термінів перебування в умовах стаціонару в 1,3 разу порівняно з ізольованим перебігом БА. Клінічна та фармакоекономічна ефективність комплексної терапії при такому поєднаному перебігу значно підвищується, якщо лікування спрямоване одночасно на купірування проявів бронхіальної обструкції та на зменшення симптомів ГЕРХ. При призначенні індивідуальної антирефлюксної терапії зменшуються частота, тяжкість і тривалість нападів бронхіальної обструкції, збільшується періо-

од ремісії захворювання. Профілактичні та лікувальні антирефлюксні програми у дітей з поєднаним перебігом БА та ГЕРХ повинні проводитися протягом найближчих двох тижнів після рецидиву ГЕРХ для запобігання загостренню БА [38].

Другий (не менш значний) позастравохідний прояв ГЕРХ — рефлюксіндуковане ураження ЛОР-органів. При цьому патологічні зміни можуть спостерігатися у носовій порожнині, гортані, глотці, що клінічно проявляється ринітом, синуситом, ларингітом, минущою чи постійною дисфонією, зривом голосу, надлишковим утворенням слизу у гортані. Характерною особливістю рефлюксіндукованого ларингіту є локалізація запального процесу на задній стінці гортані. У патогенезі змін респіраторного шляху провідну роль відіграють проксимальні рефлюкси, що призводять до постійного закидання шлункового вмісту у верхні відділи стравоходу, носову порожнину, гортань, трахею та глотку з розвитком у них хронічних запальних змін [37].

А. М. Шабалов [39] при обстеженні дітей з ГЕРХ у 90,9 % випадків виявив захворювання ЛОР-органів, у 92,3 % — різні патологічні зміни у порожнині рота, у 84,8 % обстежених — їх поєднання. У всіх дітей спостерігалися дисбіотичні зміни в порожнині рота, при цьому встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками мікробіоценозу порожнини рота і ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту, вираженістю карієсу і тяжкістю супровідної ЛОР-патології.

Для дітей з рефлюксною хворобою характерні болі в ділянці серця, порушення ритму та провідності серця, зміна показників варіабельності серцевого ритму, взаємозв'язок між епізодами ГЕР та порушеннями серцевого ритму [39]. Кардіологічні симптоми з'являються внаслідок езофагокардіального рефлюксу, спровокованого потраплянням кислоти в стравохід.

Здебільшого позастравохідні симптоми комбінуються зі стравохідними. Проте трапляються випадки, коли при ГЕРХ наявні лише позастравохідні симптоми, які можуть маскувати основний перебіг ГЕРХ і призводити до хибної діагностики та недостатньо ефективного лікування. В інтерпретації клінічної симптоматики при ГЕРХ важливою є не лише наявність клінічних симптомів, а насамперед фактори, що впливають на клінічну симптоматику. Необхідно зазначити, що нерідко вираженість клінічних проявів не корелює із тяжкістю процесу за даними ендоскопії: спостерігається наявність великої кількості значних проявів за відсутності запально-ерозивних змін стравоходу і, навпаки, ерозії стравоходу можуть не супроводжуватися клінічними ознаками ГЕРХ [5; 9; 11].

Встановлення діагнозу ГЕРХ ґрунтується на сукупності діагностичних критеріїв: клінічних, pH-моніторування, ендоскопічних, гістологічних, рентгенологічних, манометричних та ін. [1; 6; 10; 12; 44; 45].

Слід відзначити, що на практиці діагностика ГЕРХ базується, у першу чергу, на виявленні та грамотній оцінці скарг хворого, клінічних симптомів (печія, регургітація), тимчасом як інструментальні методи дослідження є додатковими або уточнюють діагноз [11; 43; 44]. Однак у тих випадках, коли відсутні будь-які клінічні прояви ГЕРХ, діагноз встановлюється тільки на підставі проведених спеціальних методів дослідження, виконаних з приводу іншої патології органів травлення.

Основним методом діагностики ГЕРХ служить внутрішньостравохідна pH-метрія, яка полягає у введенні в дистальні відділи стравоходу pH-зонда та фіксації його там на тривалий час (найефективніше — не менше ніж на 24 год). Добове моніторування внутрішньостравохідного pH має високу чутливість у діагностиці ГЕРХ, забезпечує її раннє виявлення задовго до виникнення клінічних проявів езофагіту і, крім того, допомагає в індивідуальному виборі лікувальних препаратів. Використовуючи цей метод дослідження, можна не тільки зафіксувати ацидифікацію стравоходу, але й оцінити його тривалість. Оцінюється показник кислої експозиції — час контакту стравоходу з кислим (pH < 4) шлунковим вмістом. Стравохідний рефлюкс розцінюється як патологічний, якщо в положеннях стоячи та лежачи кислотна експозиція перевищує нормативні показники більше ніж на 95 %. Рефлюкс тривалістю менше 5 хв не вважається патологічним [12].

Ендоскопія стравоходу дозволяє підтвердити наявність рефлюкс-езофагіту й оцінити ступінь його тяжкості. У разі потреби (для виключення раку та передракових змін стравоходу) під час проведення ендоскопічного дослідження беруть біоптат слизової оболонки шлунка та стравоходу з подальшим гістологічним дослідженням, що дає змогу визначити ступінь прояву запального процесу, наявність осередків шлункової метаплазії. Залежно від розповсюдженості та тяжкості процесу розрізняють 4 ступені езофагіту за класифікацією G. Tytgat у модифікації В. Ф. Приворотського [1; 46].

Рентгенологічне дослідження не має самостійного значення в діагностиці ГЕРХ. Воно дає змогу зафіксувати епізоди рефлюксу, є добре інформативним для діагностики грижі стравохідного отвору діафраг-

ми, допомагає у диференційній діагностиці з іншими хворобами (ахалазія кардії, дивертикули, стриктури тощо).

За деяких обставин можуть бути корисні інші діагностичні методи:

— стравохідна манометрія, яка дозволяє оцінити стан НСС, здатність його до релаксації під час ковтання, скоротливу функцію стравоходу. Діагностично важливим є зниження тиску в зоні нижнього стравохідного сфінктера менше 10 мм рт. ст.;

— сцинтиграфія стравоходу з радіоактивним технецієм проводиться для оцінки езофагеального кліренсу; затримка ізотопу в стравоході більше ніж на 10 хв свідчить про сповільнення езофагеального кліренсу;

— біліметрія, за допомогою якої можна виявити жовчні кислоти у зскрібку з язика, що підтверджує патологічний дуоденогастроезофагеальний рефлюкс;

— поєднана імпеданс-pH-метрія дозволяє досліджувати нормальну і ретроградну перистальтику стравоходу та рефлюкси різного походження.

За наявності позастравохідних проявів ГЕРХ необхідно здійснювати ретельну діагностику уражень інших систем задля виключення відповідних патологічних розладів. Аналіз даних літератури свідчить, що при стійкому перебігу хронічних захворювань респіраторного тракту слід пам'ятати про ГЕРХ як можливу причину їх виникнення. З метою диференційної діагностики рекомендується добова імпедансометрія із паралельним добовим моніторуванням внутрішньостравохідного pH [37; 41; 42]. Ураховуючи обтяжливість подібних досліджень, можливе призначення одного із препаратів інгібіторів протонної помпи (ІПП), наприклад рабепрозолу, у вигляді діагностики *ex juvantibus*. Успішне купірування печії, болю в грудній клітці, бронхолегеневих проявів свідчить про те, що ці симптоми були індуковані ГЕРХ [37; 45].

Основною метою терапії ГЕРХ є ліквідація симптомів захворювання, покращання самопочуття, лікування та запобігання ускладненням. Нині єдиним правильним варіантом лікування ГЕРХ визнається тільки той, за допомогою якого досягається відсутність симптоматики ГЕРХ та ендоскопічних ознак активності запалення (повна ремісія) або припинення болю і диспептичних розладів, зменшення ендоскопічних ознак активності процесу (неповна ремісія) [12].

Теоретично, виходячи з патогенезу захворювання, основним методом лікування ГЕРХ, безумовно, є фармакотерапія. Проте важливу роль відіграє модифікація стилю життя та корекція харчування пацієнта, що дають змогу зробити медикаментозне лікування ефективнішим і, найголовніше, допомагають зменшити ризик рецидиву хвороби [1; 5; 7; 12; 19; 46].

Першою необхідною умовою успішного лікування та вторинної профілактики ГЕРХ є, передусім, впорядкування способу життя та корекція харчування. Дітям, що страждають на ГЕРХ, забороняється піднімати важкі предмети, виконувати фізичні вправи, що пов'язані з нахилами, піднятям нижніх кінцівок. Необхідно контролювати масу тіла, стежити за щоденним регулярним випорожненням кишечнику, виключити туге затягнення паска. Спати необхідно з піднятим на 15 см і більше головним кінцем ліжка. Харчування повинно бути 4–5 разів на день, невеликими порціями, у чітко визначений час, не менше ніж за 3–4 год до відходу до сну; бажано не лягати після їди протягом щонайменше 1,5 год. Корекція харчування передбачає також виключення переїдання, уникнення поспішного вживання їжі, відмова від «під'їдання» вночі; обмеження продуктів, що підвищують внутрішньошлунковий тиск, стимулюють кислотоутворювальну функцію шлунка, подразнюють слизову оболонку стравоходу та шлунка, знижують тонус НСС. Необхідною умовою в лікуванні ГЕРХ є обмеження вживання рідини протягом дня та під час кожного приймання їжі. Слід запобігати вживанню під час їди мінеральної води або соку, а також не пити рідину перед їдою та відразу після неї [1; 7; 12; 19].

У немовлят годування також слід проводити маленькими порціями з використанням добавок до харчової суміші. Дієтична корекція полягає в додаванні до їжі згущених чи коагульованих сумішей, що містять клейковину ріжкового дерева, амілопектин та ін. Найбільш відомими серед таких сумішей є «Нутрилон», «Семпер», «Фрисовом», «Нестаргель». Ці суміші рекомендовані Європейським товариством дитячих гастроентерологів для лікування ГЕРХ у немовлят [1]. Годування немовлят необхідно проводити в положенні сидячи під кутом 45–60°, що можна створити за допомогою дитячих стільців. Дітям старшого віку при вираженому рефлюксі бажано приймати їжу стоячи [19].

Лікуючи супровідні захворювання, слід обмежити (при можливості виключити) прийом препаратів, які знижують тонус НСС, а також медикаментів, що сприяють запаленню слизової оболонки травних органів [1; 2; 12].

Основою медикаментозної терапії ГЕРХ, виходячи з патогенезу захворювання, є застосування засобів, які спрямовані на підвищення антирефлюксної функції НСС, зменшення

кількості епізодів ГЕР, захист слизової оболонки стравоходу від ушкоджувального впливу рефлюктанту, регуляція процесів кислотоутворення, лікування езофагіту, покращання стравохідного кліренсу, і включає, як правило, три групи препаратів — прокінетики, антациди-альгінати й антисекреторні засоби [2; 5; 6; 13; 15; 19; 46].

Найбільш ефективними препаратами з антирефлюксною дією, які нормалізують моторику антрального відділу шлунка, підвищують тонус НСС, поліпшують стравохідний кліренс та сприяють спорожненню шлунка, є прокінетики [2; 5–7; 19; 20]. Серед прокінетиків сьогодні найбільшого поширення набули блокатори дофамінових рецепторів, особливо селективні, такі як домперидон (мотиліум, моторикум, мотилак, пасажикс та ін.). Домперидон не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, тому він не має відповідних побічних ефектів і добре переноситься хворими. Прокінетики показані при супровідному дуоденогастральному рефлюксі для усунення потрапляння жовчі в стравохід, при грижі стравохідного отвору діафрагми, виявленій недостатності кардіальної розетки, позастравохідних проявах ГЕРХ, а також за наявності функціональної диспепсії. Препаратом вибору у педіатричній практиці є мотиліум, який сьогодні випускається у кількох формах.

Антацидні препарати чинять нейтралізуючу або буферну дію на соляну кислоту, яка є в шлунку чи знаходиться в результаті ГЕР у стравоході, не впливаючи на її продукцію. Сучасні антациди характеризуються цитопротекторним ефектом, стимулюють синтез простагландинів і секрецію бікарбонатів, забезпечують інактивацію пепсину, адсорбцію жовчних кислот та лізолецитину, зниження внутрішньопорожнинного тиску в шлунку та дванадцятипалій кишці, поліпшують кліренс стравоходу [13; 19; 47].

У педіатричній практиці перевага віддається антацидам III покоління (антациди-альгінати) [12; 19; 47]. Самостійного значення для загоєння дефектів і зменшення запалення в стравоході вони не мають. Проте вони з успіхом використовуються як симптоматичні засоби, оскільки швидко усувають клінічну симптоматику (печію, кислу відрижку тощо). У кислому середовищі шлунка альгінат протягом кількох хвилин створює невсмоктувальний альгінатний гелевий бар'єр. При взаємодії бікарбонату натрію, що входить до складу цих препаратів, з соляною кислотою виділяється вуглекислий газ, який надає гелю плавучості і, таким чином, формує «альгінатний пліт», що плаває на поверхні вмісту шлунка як рухливий нейтральний (pH приблизно дорівнює 7) наповнювач. При ГЕР «пліт», потрапляючи першим у стравохід, захищає слизову оболонку від агресивного впливу шлункового вмісту [15; 46; 48].

Загалом антацидні препарати не слід вживати протягом тривалого часу, оскільки сполуки алюмінію можуть спричинити гіпофосфатемію й остеопороз. Сьогодні застосовуються практично лише антациди, що не всмоктуються. Одним із найбільш ефективних невсмоктувальних антацидних препаратів вважають маалокс, який містить збалансовану комбінацію гідроокису магнію та гідроокису алюмінію [12; 13; 19].

Наявні антисекреторні засоби за механізмом впливу на парієтальну клітину слизової оболонки шлунка підрозділяються на дві групи: блокатори H_2-гістамінових рецепторів і блокатори H^+K^+-АТФ-ази.

Блокатори H_2-гістамінових рецепторів, впливаючи на H_2-рецептори гістаміну, які містяться у парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, селективно гальмують секрецію соляної кислоти, зменшують об'єм шлункового соку, що супроводжується значним зниженням рівня пепсину [5; 7]. Проте їхня терапевтична ефективність забезпечується високим рівнем препарату в крові, що іноді потребує його багатократного прийому. Пригнічення шлункової секреції досягається впливом тільки на один тип рецепторів — гістамінові, при цьому може виникати гіперсекреція соляної кислоти за рахунок стимуляції інших рецепторів (гастрин, ацетилхолін). Крім того, швидка відміна блокаторів H_2-гістаміноцепторів може призводити до розвитку толерантності та «синдрому рикошету», що обмежує їх застосування у лікувальній практиці.

До препаратів, які найбільш успішно контролюють кислотоутворення у шлунку протягом доби незалежно від стимулу і впливають на рецептори парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, належать ІПП — блокатори H^+K^+-АТФ-ази [5; 6; 15]. Ці блокатори вибірково нагромаджуються у кислому середовищі секреторних канальців парієтальної клітини, де переходять в активну форму та пригнічують роботу ферменту, що призводить до блокування кінцевого етапу вироблення соляної кислоти. Інгібітори протонної помпи контролюють рівень pH у нижній третині стравоходу, зменшують час контакту агресивного вмісту з його слизовою оболонкою. Препарати ІПП в останнє десятиліття посідають провідні позиції в лікуванні ГЕРХ. Численними дослідженнями доведена висока ефективність терапії ГЕРХ препаратами ІПП, особливо в лікуванні хворих з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу [16; 47; 49; 50].

Однак препарати ІПП при довготривалому застосуванні можуть спричиняти побічні ефекти. Внаслідок пригнічення кислотопродукції під впливом ІПП відбувається зниження бар'єрних властивостей шлункового соку, що створює умови для розвитку умовно-патогенної флори як у проксимальних, так і в дистальних відділах ШКТ. В умовах гіпо- й анацидності збільшується ризик розвитку запальних процесів і атрофії слизової оболонки шлунка (внаслідок міграції *H. pylori* з антрального відділу в ділянку тіла шлунка), виникнення кишкових інфекцій, у тому числі викликаної *Clostridium difficile*, і так званого псевдомембранозного коліту [16].

Деякими дослідженнями показано, що після комплексної терапії, яка включає ІПП, і/або монотерапії ІПП вірогідно збільшується кількість лужних ГЕР та час залуженості стравоходу, що потребує проведення у подальшому курсу терапії антацидами з метою захисту слизової оболонки стравоходу від агресивного рефлюксату [6].

Через надмірний антисекреторний ефект препарати ІПП потрібно обережно застосовувати дітям віком до 12 років. У дітей віком старше 12 років препаратом вибору є парієт (рабепрозол), дія якого настає швидко та триває протягом доби [1; 19]. За даними О. Г. Шадрина [5], одним із найбільш безпечних і найбільш вивчених в педіатрії препаратів ІПП є пантопразол, який характеризується високою біодоступністю, що не змінюється при багаторазовому прийомі та забезпечує максимальну концентрацію препарату у крові після першої дози.

Використання лікарських засобів для лікування дітей із ГЕРХ залежить від стадії цього захворювання [1; 12; 19].

Так, при ГЕРХ без езофагіту та ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом I ступеня тяжкості призначають: а) антациди та препарати альгінової кислоти, 4–5 разів на добу за одну годину після їди та перед сном, протягом 2–3 тиж.; б) прокінетики (домперидон та ін., за 15–20 хв до їди тричі на день, останній раз на ніч, 2–3 тиж.). Нерідко доцільно повторити цей курс лікування через 1 міс.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом II ступеня тяжкості призначають блокатори H_2-гістамінорецепторів (2-го покоління — група ранітидину та 3-го покоління — група фамотидину) або ІПП (групи омепразолу, пантопрозолу та інші аналоги), переважно у дітей старше 12 років разом із прокінетиками протягом 3–4 тиж.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом III–IV ступеня тяжкості на 3–4 тиж. призначають прокінетики, ІПП та цитопротектори (смектит, сукральфат, ліквіритон) за 30 хв до їди тричі на день і на ніч, протягом 4 тиж.

У комплексну терапію дітей з ГЕРХ слід включати вегетотропні препарати, що коригують вегетативний дисбаланс з урахуванням спрямованості вегетативних змін [3; 35].

Після закінчення медикаментозної терапії ГЕРХ доцільно використовувати фізіотерапевтичні процедури, що усувають моторні порушення завдяки стимуляції непосмугованих м'язів стравоходу (СМС-форез із прокінетиками) і вегетативний дисбаланс за рахунок покращання церебральної та спінальної гемодинаміки (ДМХ на комірцеву зону, електросон). У стадії ремісії використовують немедикаментозні методи лікування: фітотерапію, рефлексотерапію, гомеопатію, бальнеотерапію.

Отже, аналіз літератури свідчить, що ГЕРХ є актуальною проблемою гастроентерології, що пов'язано з розповсюдженістю даної патології, поліморфізмом клінічних проявів, ризиком розвитку серйозних ускладнень і необхідністю тривалого медикаментозного лікування. В останні роки досягнуто значного прогресу у розумінні морфологічних характеристик захворювання, факторів ризику, патогенетичних механізмів розвитку, діагностиці та лікуванні ГЕРХ. Водночас, існуючі деякі несхожі трактування щодо визначення ГЕРХ і деяких її симптомів вносять суттєві труднощі при діагностиці та виборі тактики лікування хворих, а також при проведенні епідеміологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бєлоусов Ю. В.* Гастроентерологія дитячого віку / Ю. В. Бєлоусов. – К. : СПД Коляда О. П., 2007. – 440 с. : іл.

2. *Волосовець О. П.* Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Ю. В. Карулина // Здоровье ребенка. – 2007. – № 5 (114). – С. 7–9.

3. *Давыдова А. Н.* Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / А. Н. Давыдова. – Волгоград, 2008. – 24 с.

4. *Семенюк Л. А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Hp-ассоциированный хронический гастрит у детей и подростков / Л. А. Семенюк, Н. Е. Санникова // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XIV. – С. 101–107.

5. *Шадрин О. Г.* Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. Г. Шадрин // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 11.

6. *Пахомовская Н. Л.* Клиническое значение суточной pH-метрии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / Н. Л. Пахомовская. – М., 2006. – 17 с.

7. *Щербаков П. Л.* Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей – актуальная проблема детской гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков // Российский журнал гастроэнтерологии. – 2002. – № 312. – С. 62–65.

8. *Childhood* functional gastrointestional disorders / A. Rasguin, C. Di Lorenzo, D. Forbers [et al.] // Adolesc. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 130 (5). – P. 1527–1537.

9. *En evsdence-basel* appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop report / J. Dent, J. Braun, A. V. Fendrick [et al.] // Gut. – 1999. – N 44. – P. 1–16.

10. *Лазебник Л. Б.* Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 4–10.

11. *The Montreal* definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / M. F. Varil, S. V. Van Zanten, P. E. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.

12. *Про затвердження* протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей. Міністерство охорони здоров'я України : Наказ від 26.05.2010 р., № 438. – К., 2010.

13. *Бордин Д. С.* Эффективность Маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 1–4.

14. *Боярська Л. М.* До питання про частоту та особливості проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / Л. М. Боярська, К. О. Іванова // Современная педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 162–163.

15. *Гастроэзофагеальная* рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, А. Е. Каратаев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 104–114.

16. *Маев И. В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, М. Т. Щекина // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 1–5.

17. *Фадеенко Г. Д.* Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г. Д. Фадеенко, И. Э. Кушнир, М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 (43). – С. 12–16.

18. *Передерий В. Г.* Изжога. Опасно ли это? Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Баррета и предупреждение рака пищевода в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту / В. Г. Передерий, В. В. Черняв-

ский. – Тернополь : Укрмедкнига, 2004. – 180 с.

19. *Белоусов Ю. В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. – 2005. – № 5. – С. 24–25.

20. *Ивашкин В. Т.* Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : Издательская группа ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 208 с.

21. *Щербаков П. Л.* Гастроэзофагеальная болезнь у детей / П. Л. Щербаков // Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 42–47.

22. *Prevalence* of gastroesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex / M. Nilsson, R. Johnson, W. Ye [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – N 39. – P. 1040–1045.

23. *Prevalence* of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors / L. Monaco, A. Brillanto, F. Torelli [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – N 15 (3). – P. 334–338.

24. *Шептулин А. А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь? / А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, № 4. – С. 44–49.

25. *Дудникова Э. В.* Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции / Э. В. Дудникова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 28–32.

26. *Ткач С. М.* Новые подходы к диагностике и классификации нарушений двигательной функции пищеварительного тракта / С. М. Ткач, О. В. Швец // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 13–17.

27. *Урсова Н. И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у подростков / Н. И. Урсова // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 2. – С. 32–35.

28. *Дуоденогастральный* рефлюкс при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническом гиперацидном гастрите / И. Ю. Колесникова, Г. С. Беляева, В. В. Дурова, В. С. Волков // Терапевтический архив. – 2003. – № 2. – С. 18–21.

29. *Фадеенко Г. Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эволюция наших представлений / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 4. – С. 16–20.

30. *Penagini R.* Review article: gastroesophageal reflux disease — pathophysiological issues of clinical relevance / R. Penagini, S. Carmagnola, P. Cantu // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 65–71.

31. *Prevalence* of esophagitis in H. pylori-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy / H. J. O'Conner, C. McGee, N. M. Ghabach [et al.] // Hepato-Gastroenterol. – 2001. – Vol. 48. – P. 1064–1068.

32. *Symptomatic* benefit 1–3 years after H. pylori eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease / Kel McColl, A. Dickson, A. El-Nuyumi [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 101–105.

33. *Винниченко Л. Б.* Вплив ерадикації Helicobacter pylori на перебіг гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / Л. Б. Винниченко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4 (10). – С. 93–98.

34. *Гастроэзофагеальная* рефлюксная болезнь в практике клинициста / М. А. Осадчук, С. Ф. Усик, А. Г. Чиж, Т. Е. Липатов. – Саратов : Изд-во Саратовского гос. мед. ун-та, 2004. – 196 с.

35. *Кішко Н. Ю.* Корекція порушень вегетативного гомеостазу у дітей з гастроезофагеальним рефлюксом / Н. Ю. Кішко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2003. – № 4. – С. 17–20.

36. *Kamolz T.* Psychologycal and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease / T. Kamolz, V. Velanovich // Dis. Esoph. – 2002. – Vol. 15. – P. 199–203.

37. *Бронхолегочная* и отофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезень / С. Г. Бурков, А. Т. Арутюнов, Е. П. Алексеев, Г. Л. Юренев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 1. – С. 35–42.

38. *Воротникова Н. А.* Бронхообструктивный синдром и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: течение, диагностика и тактика лечения у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / Н. А. Воротникова. – Саратов, 2006. – 25 с.

39. *Шабалов А. М.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 — «Педиатрия», 14.01.28 — «Гастроэнтерология» / А. М. Шабалов. – СПб., 2010. – 23 с.

40. *Каган Ю. М.* О взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы у детей / Ю. М. Каган, А. И. Хавкин, Ю. Л. Мизерницкий // Детская гастроэнтерология. – 2005. – № 3. – С. 20–21.

41. *Harding S. M.* Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction / S. M. Harding // Amer. Y. Med. – 2001. – Vol. 111 (Suppl. 8A). – P. 8–12.

42. *Physical* and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impendance and pH monitoring study / O. Kawamura, M. Aslam, T. Rittmann [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1000–1010.

43. *Бордин Д. С.* Методология и возможности манометрии в диагностике заболеваний пищевода / Д. С. Бордин, С. Бор, Ю. В. Васильев // Терапевтический архив. – 2007. – № 4. – С. 63–71.

44. *Иваников И. О.* Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. О. Иваников, В. А. Исаков, И. В. Маев // Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – С. 71–75.

45. *Diagnostic* and therapeutic use of proton pump inhibitors in noncardiac chest pain: a metaanalysis / F. Cremonini, J. Wise, P. Moayyedi, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1226–1232.

46. *New* algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / G. N. Tytgat, K. McColl, J. Tack [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – N 27. – P. 249–256.

47. *Минушкин О. Н.* Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. Н. Минушкин // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 14.

48. *Успенский Ю. П.* Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышников, И. Г. Пахомова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 2. – С. 79–85.

49. *Advances* in gastrointestinal pharmacotherapy / D. C. Metz, N. Varil, E. B. Keefe, G. R. Lichtenstein // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 12. – P. 1167–1179.

50. *Blume H.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors / H. Blume // Drug Safety. – 2006. – Vol. 29 (9). – P. 15–20.

УДК 616.314-77:616.311-008

Ю. Г. Романова

ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ

Одесский национальный медицинский университет

Гомеостаз — саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Основная задача системы — воспроизводить себя, восстанавливать утраченное равновесие, преодолевать сопротивление внешней среды [1; 2].

Гомеостаз организма поддерживают три регуляторные системы: нервная, иммунная и эндокринная. Регуляторные механизмы, поддерживающие физиологическое состояние или свойства клеток, органов и систем целостного организма на уровне, соответствующем его текущим потребностям, называются гомеостатическими [2; 3].

Гомеостатические системы обладают следующими свойствами: нестабильностью — система тестирует, каким образом ей лучше приспособиться; стремлением к равновесию — вся внутренняя, структурная и функциональная организация системы способствует сохранению баланса; непредсказуемостью — результирующий эффект от определённого действия зачастую может отличаться от того, который ожидался [2].

Причем каждая из этих систем действует по-разному. Нервная система осуществляет немедленную реакцию организма и адаптацию к изменяющимся условиям. Если говорить об эндокринной системе, то эффект и ответ этой системы могут быть растянуты по времени и длиться месяцы и годы. В связи с этим патология развивается весьма и весьма длительно. Иммунная система направлена в основном на контакт с внешней средой, а именно на бактериальную, вирусную, грибковую флору и т. д. Иммунная система работает с момента рождения и до нашего исхода, то есть постоянно. Не немедленно, не в течение какого-то времени, а постоянно, раз и навсегда [3].

К основным причинам нарушения гомеостаза относятся необычные для нормальной жизнедеятельности неферментативные реакции, протекающие в мембранах. В большинстве случаев это цепные реакции окисления с участием свободных радикалов, возникающие в фосфолипидах клеток. Эти реакции ведут к повреждению структурных элементов клеток и нарушению функции регулирования [1].

Что касается *гомеостаза полости рта,* то основная роль в его поддержании отводится слюне. При этом важное значение имеет и слизистая оболочка, через которую реализуются протекание метабо-

лических процессов в полости рта и ее защитные функции [2; 4; 5].

К метаболизму, обеспечивающему поддержание гомеостаза полости рта, относятся все реакции и процессы, осуществляющие жизнедеятельность структурных элементов клеток и тканей [2; 4; 6].

Нарушение клеточного метаболизма приводит к изменению гомеостаза полости рта и развитию патологического процесса [2].

Слюна как естественная жидкая биологическая среда играет огромную роль в жизнедеятельности зубов, слизистой оболочки полости рта и пародонта [4; 6]. Снижение секреции слюны — неблагоприятный фактор, способствующий развитию стоматологической патологии [7; 8].

Основное участие слюны в *поддержании гомеостаза полости рта* осуществляется за счет ее активных компонентов, участвующих во многих процессах: пищеварении, поддержании постоянства среды, антимикробном, защитном, реминерализующем и других действиях [6; 9].

Слюна состоит на 99,0–99,4 % из воды и 1,0–0,6 % растворенных в ней органических и минеральных веществ. Из неорганических компонентов в слюне содержатся соли кальция, калия, натрия, фосфаты, хлориды, гидрокарбонаты, фториды, роданиды и др. Установлено, что слюна в физиологических условиях пересыщена гидроксиапатитом и фторапатитом, что позволяет говорить о ней как о минерализующем растворе [6; 10].

Значение pH, при котором ротовая жидкость насыщена эмалевым апатитом, рассматривается как критическая величина и, в соответствии с расчетами, подтвержденными клиническими данными, варьирует от 4,5 до 5,5 [6; 11].

Органические компоненты ротовой жидкости многочисленны. В ней содержатся белки, ферменты (гликопротеиды, муцин, иммуноглобулин А, фосфатазы, лизоцим, гиалуронидаза, РНКаза, ДНКаза и др.), синтезируемые как в слюнных железах, так и вне их [6; 8; 11].

В слюнных железах вырабатываются ферменты: гликопротеиды, амилаза, муцин, а также иммуноглобулины класса А. Часть белков слюны имеет сывороточное происхождение (аминокислоты, мочевина). Методом электрофореза выделено до 17 белковых фракций слюны [11].

Ферменты в смешанной слюне представлены 5 основными группами: карбоангидразами, эстеразами, протеолитическими, ферментами переноса и смешанной группой. В настоящее время в ротовой жидкости насчитывают более 60 ферментов. По происхождению ферменты делятся на 3 группы: секретируемые паренхимой слюнной железы, образующиеся в процессе ферментативной деятельности бактерий, а также в процессе распада лейкоцитов в полости рта [6; 12].

В слюне содержатся амилаза, фосфатазы, лизоцим, гиалуронидаза, кининогенин (калликреин) и калликреинподобная пептидаза, РНКаза, ДНКаза и др. Фосфатазы (кислая и щелочная) участвуют в фосфорно-кальциевом обмене, отщепляя фосфат от соединений фосфорной кислоты и, тем самым, обеспечивая минерализацию костей и зубов. Гиалуронидаза и калликреин изменяют уровень проницаемости тканей, в том числе и эмали зубов [12]. Наиболее важные ферментативные процессы в ротовой жидкости связаны с ферментацией углеводов и в значительной степени обусловлены количественным и качественным составом микрофлоры и клеточных элементов полости рта: лейкоцитов, лимфоцитов, эпителиальных клеток и др. [11; 12].

Слюна содержит ряд биологически активных веществ, ферментов и регуляторных пептидов: интерлейкины (ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8), факторы роста эпителия (EGF), нервов (NGF), ростовой фактор, синтезируемый тромбоцитами (PDGF-AB), основной фактор роста фибробластов (βFGF) и другие цитокины, — концентрация которых повышается при воспалительных заболеваниях полости рта и гиперпластической патологии [13].

Рассмотрим лишь важнейшие для нас показатели, определяющие гомеостаз полости рта и его изменения.

Один из показателей гомеостаза полости рта — *кислотно-основное состояние (*величина водородного показателя — pH). Концентрация водородных ионов в полости рта влияет на активность ферментов слюны, процессы минерализации и реминерализации эмали, микроциркуляцию, активность микрофлоры, специфическую и неспецифическую резистентность тканей полости рта [26–29].

Буферные свойства слюны определяются бикарбонатной и фосфатной системами, а также белками. Буферная емкость слюны, то есть способность нейтрализовывать кислоты и щелочи, рассматривается как защитный механизм при действии, прежде всего, кислых продуктов на зубы [6].

К факторам, определяющим кислотно-основное состояние полости рта, относятся: состав пищи и питьевой воды, количество и состав слюны, десневой жидкости, зубного налета, микрофлора, а также применяемые средства гигиены для полости рта, курение, профессиональные факторы, наличие зубных протезов и ортодонтических аппаратов, заболевания зубов, десен, слизистой оболочки полости рта [13].

При сдвиге кислотно-основного состояния в кислую сторону повышается активность

протеиназ, в том числе бактериального и лейкоцитарного происхождения. Это способствует деминерализации эмали зубов. Известно, что скорость диффузии кислот из зубного налета меньше, чем скорость их образования. Поэтому они аккумулируются, и избыточное накопление кислот способствует растворению эмали [12].

Минерализующая функция слюнных желез — одна из основных для этого органа. Слюна является комплексной биологической жидкостью, осуществляющей минерализацию зубов после их прорезывания и обеспечивающей оптимальный состав при функционировании [6; 8; 12].

В основе минерализующей функции слюны лежат механизмы, препятствующие выходу из эмали составляющих ее компонентов и способствующие поступлению таких компонентов из слюны в эмаль. Эти механизмы и обеспечивают состояние динамического равновесия состава эмали и окружающей ее биологической жидкости — слюны, которая поддерживается на необходимом уровне благодаря равнодействию двух процессов — растворению кристаллов гидроксиапатита эмали и их образованию. В свою очередь, гидроксиапатит — это основное твердое соединение кальция и фосфора, находящееся в организме при физиологических условиях [6; 8; 12].

Одним из показателей метаболических процессов, протекающих в полости рта, является уровень *содержания свободных радикалов* в слюне и их соотношение с показателями антиоксидантной защиты — физиологическая антиоксидантная система (ФАС) [14].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — это свободнорадикальный процесс, протекающий в полиненасыщенных жирных кислотах с образованием активных форм кислорода [14].

На стадии перекисных производных полиненасыщенных жирных кислот происходит образование гидроперекисей ряда веществ. Активные формы кислорода, образующиеся в процессе ПОЛ, участвуют в пролиферации, модуляции апоптоза, обмене белковых и липидных компонентов клеточных мембран, обеспечивая нормальное функционирование последних. Активация эндогенных механизмов генерации кислородных метаболитов приводит к нарушению соотношения между активной функцией клеток и апоптозом, а также к напряжению механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, который проявляется на клеточном и тканевом уровнях [14; 15].

Многие стоматологические заболевания воспалительного характера сопровождаются активизацией ПОЛ с одновременным снижением ФАС [15].

Протеолитические ферменты — протеазы, пептидгидролазы, ферменты класса гидролаз — содержатся во всех живых организмах, катализируют гидролиз пептидных связей в клеточных белках и белках пищи. Во многих процессах, происходящих в организме, протеолитические ферменты играют важную роль [13; 16].

Одна из представителей протеаз в полости рта — эластаза — имеет в основном лейкоцитарное (нейтрофильное) происхождение. Эластаза выступает важным деструктивным звеном вторичного, метаболического повреждения. Либерация эластазы — фермента с широкой субстратной специфичностью — происходит при любой травме и воспалении [13]. Показано, что эластаза служит индикатором воспаления в полости рта [13].

Микроэлементы играют значительную роль в адаптации организма в норме и патологии. Ряд микроэлементов входит в состав антиоксидантных систем. Кроме того, в определении резервов адаптационных механизмов и состояния резистентности организма важная роль, как указывалось выше, принадлежит биологическим антиоксидантным системам организма, в обеспечении активности которых принимают участие и эссенциальные микроэлементы. Элементный гомеостаз — это частная форма общей гомеостатической системы организма, нарушение которой отражается на способности организма к адаптации в экстремальных условиях [13].

Микроэлементный метаболизм является составляющей частью гомеостаза полости рта, в первую очередь, это метаболизм кальция [12; 13]. Изменение элементного гомеостаза приводит к нарушению минерального обмена и, как следствие, к патологии твердых тканей зуба и альвеолярного отростка [12; 13].

Поддержание гомеостаза полости рта также во многом зависит от *белков и муцина,* присутствующих в слюне и определяющих ее вязкость; они покрывают все поверхности полости рта. Изменение тиксотропных свойств слюны может увеличить агрессивное действие налета на слизистой оболочке полости рта и зубах и способствовать росту микрофлоры [13].

И, несомненно, важную роль в обеспечении целостности гомеостаза полости рта играет *микробиоценоз* — совокупность представителей различных таксономических групп микробов, населяющих полость рта, вступающих в биохимические, иммунологические и прочие взаимодействия с макроорганизмом и друг с другом [17–19].

Ротовая полость — это один из наиболее заселенных микроорганизмами отделов, на нее приходится 15–16 % микробов от общего числа, обитающих в организме [19; 20]. Особенность этой экосистемы

состоит в том, что она находится в состоянии контакта с внешней средой и обитающей в этой нише микрофлорой, подвергаясь постоянному двойному влиянию: многочисленных факторов внешней среды, с одной стороны, и, регуляторных, защитных механизмов макросистемы — с другой [18; 20]. При нарушении симбиоза микрофлоры развивается *дисбактериоз* с превалированием патогенной или условно-патогенной микрофлоры [19; 20], проявлением которого является развитие стоматологических заболеваний [18; 20].

Важнейшая система поддержания гомеостаза — *факторы естественной защиты полости рта.*

Слизистые оболочки, в том числе и ротовой полости, обладают собственной иммунной системой и не зависят от общего иммунитета. Полость рта становится «ареной» многих иммунологических реакций. В эпителии слизистой оболочки можно обнаружить огромное количество иммунокомпетентных клеток — нейтрофилов, которые мигрируют из сосудов собственной пластинки и до 90 % сохраняют высокую функциональную активность на поверхности эпителия [11; 20].

В целом защитные механизмы полости рта представлены двумя группами: неспецифические факторы защиты, действующие на все виды микроорганизмов (чужеродных), и специфические факторы защиты, которые действуют только на определенные виды микроорганизмов [20].

Неспецифическая защита осуществляется двумя механизмами: механическим (смывание микроорганизмов слюной, очищение слизистой оболочки во время еды, адгезия микроорганизмов на эпителии) и биологическим (обусловлен действием некоторых биологически активных веществ). К последним относятся лизоцим, β-лизины, комплемент, фагоцитоз [11; 20].

Лизоцим — щелочной белок, действующий как муколитический фермент. Его защитное действие состоит, в первую очередь, в лизирующем действии на оболочку многих микроорганизмов (чаще грамположительных) за счет расщепления гликозидной связи в гликопептидах оболочки. Лизоцим стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, участвует в регенеративных процессах [12; 21]. При отсутствии лизоцима в слюне невозможна реализация секреторного IgA — иммунного ответа [20]. Установлено стойкое снижение активности лизоцима при стоматологической патологии [22].

β-Лизины — бактерицидные факторы, которые действуют, в основном, в отношении анаэробов и спорообразующих аэробов. Комплемент — система сывороточных белков, усиливающих фагоцитоз, а также участвующих в опсонизации бактерий и вирусов [20]. Фагоцитоз обусловлен действием лейкоцитов (нейтрофильные гранулоциты и макрофаги), попадающих в полость рта через эпителий десневых карманов. Они захватывают микробы и переваривают их с помощью лизосомальных ферментов [21; 22].

Главным фактором специфической антимикробной защиты выступают иммуноглобулины [20–22]. Различают 6 классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, IgU. В полости рта присутствуют только три — IgA, IgG, IgM. Иммуноглобулины класса А представлены двумя разновидностями: сывороточным и секреторным. Синтезируются IgA в клетках слизистого слоя и слюнных железах, причем IgA — в плазматических клетках, SIgA — в эпителиальных клетках. Иммуноглобулины защищают внутренние среды организма, в том числе и полость рта, от различных чужеродных агентов [20].

Установлено, что при стоматологической патологии уровень всех факторов защиты ротовой полости снижен [21]. При заболеваниях пародонта иммунный ответ организма на присутствие пародонтопатогенов основан на взаимодействии нескольких систем: слизисто-секреторной, нейтрофильной, гуморальной, комплементарной и иммунорегуляторной [21].

Цитокины — группа гормоноподобных белков и пептидов — синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток. В полости рта цитокины играют ведущую роль в местном иммунитете, действуют на биохимические мессенджеры, регулирующие стимулирование и торможение воспалительных реакций, которые инициируют иммунный ответ [21]. Цитокины продуцируются лимфоцитами и макрофагами, встроенными в эпителий слизистой оболочки. Источником цитокинов в слюне являются сывороточный транссудат и слюнные железы. Вырабатываются цитокины и самими эпителиальными клетками слизистой оболочки при контакте с микробом [21].

Один из важных вопросов ортопедической стоматологии — это *связь ортопедических конструкций и состояние полости рта (гомеостаз).*

Ученых этот вопрос интересует в двух аспектах: непосредственное влияние ортопедических конструкций на гомеостаз полости рта и влияние изменений гомеостаза полости рта на адаптацию к зубным протезам.

Вполне доказано, что протез и протезный материал оказывают отрицательное воздействие не только на слизистую оболочку, но и на многообразные элементы гомеостаза полости рта.

Установлено, что под влиянием зубных протезов изменя-

ется секреторная деятельность слюнных желез [23–25].

При этом изменения интенсивности слюноотделения, коэффициента корреляции выделения со слюной и концентрации в ней калия, натрия, общего белка, биогенных аминов, с достаточной объективностью отражают процессы адаптации к пластиночным протезам и возможность развития реактивных воспалений слизистой оболочки протезного ложа [24].

Следует отметить, что изучению кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в полости рта у протезоносителей посвящено много работ, поскольку зубной протез способен существенно менять не только экологию, но и соотношение факторов, регулирующих КЩР в полости рта [25; 26].

А. С. Щербаков и соавт. [27] изучали КЩР в полости рта у пациентов с различными конструкциями частичных съемных протезов и оценили возможность использования полученных данных для прогнозирования возможности развития побочного действия протезов.

Л. Д. Понякина и соавт. [28] установили снижение pH слюны у людей с металлическими протезами в полости рта. Ими была выдвинута гипотеза, что снижение pH слюны и развитие гальванизма связаны с локальными изменениями бактериального состава биопленки, контактирующей с металлическими протезами, что и приводит к изменению КЩР в полости рта.

Установлено, что под влиянием зубных протезов происходят серьезные *иммунометаболические нарушения.*

Как указывают многочисленные исследования, зубные протезы активизируют перекисное окисление липидов и снижение факторов антиоксидантной защиты [27–30].

М. В. Сотникова [31] установила, что у пациентов уже на 7-е сутки после протезирования обнаруживается достоверное снижение уровня антиоксидантных ферментов и иммуноглобулинов и высокие концентрации провоспалительного цитокина и интерлейкина.

Г. М. Давиденко [32] наблюдала, что уже на 7-й день после протезирования съемными пластиночными протезами у пациентов значительно увеличивается уровень свободнорадикального окисления липидов в крови и ротовой жидкости и изменяется активность ферментов антиоксидантной защиты. Автор расценивает наблюдаемое явление как реакцию напряжения на введение протеза и развитие стрессорной реакции.

Показано, что на первом этапе зубного протезирования резко снижается активность лизоцима и затем очень медленно восстанавливается. Авторы исследований А. М. Сафаров и Р. К. Абилова [33] считают, что это свидетельствует о негативном влиянии протеза на неспецифическую реактивность полости рта.

Другие исследования свидетельствуют, что снижается не только неспецифическая реактивность (лизоцим), но и специфическая (SIgA, IgG и IgE) под влиянием зубных протезов, в частности, из акриловых пластмасс [21].

Процессы активации и поддержания хронического воспалительного процесса у пациентов с явлениями непереносимости зубных протезов подтверждаются повышением в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов IFN-α и IL-8 [34].

И, конечно, зубным протезам, и в первую очередь съемным, отводится важная роль в *изменении микробиоценоза полости рта* в сторону дисбактериоза. Особенность съемных ортопедических конструкций заключается в способности колонизироваться микроорганизмами, образующими слой биопленки. Протез создает благоприятные условия для размножения различных микроорганизмов, в том числе и патогенных. О том, что ухудшаются микробиологические показатели под влиянием пластиночного протеза, свидетельствуют результаты многочисленных исследований.

Под пластиночным протезом обнаружены такие микроорганизмы, как негемолитический стрептококк, энтерококк, диплококк, патогенный стафилококк, граммположительные палочки, лактобактерии, грибы рода Кандида [35; 36].

Наиболее часто происходит колонизация внутренней поверхности съемных зубных протезов грибами Кандида. Одни ученые это связывают со снижением иммунной защиты организма, с дальнейшим заселением грибами всей слизистой оболочки полости рта, что способствует распространению воспалительного процесса в виде «грибковых стоматитов». Другие же считают, что белки ротовой жидкости, выявляющиеся на поверхности слизистой оболочки полости рта и различных зубных протезов, выполняют роль специфических рецепторов для *C. albicans* и других микроорганизмов [36].

И, несомненно, уменьшение слюновыделения способствует адгезии грибов к слизистой оболочке протезного ложа и увеличению их количества [25; 36–38].

Наложение съемных пластиночных протезов приводит к резкому увеличению количества микроорганизмов в полости рта и появлению патогенных штаммов (патогенный стафилококк, диплококки, дрожжеподобные грибы, анаэробная флора). При этом в полости рта наступает микробный дисбаланс: патогенная флора вытесняет непатогенные ви-

ды. Такие изменения микробного баланса активизируют процессы перекисного окисления липидов, приводят к изменению неспецифической резистентности и развитию воспаления в тканях протезного ложа и их дальнейшей атрофии [32]. Микроорганизмы активизируются, выделяя продукты жизнедеятельности — токсины, вызывающие воспаление и болезненные реакции [35; 36].

Благоприятными условиями для проникновения микроорганизмов в слизистую оболочку полости рта являются увеличение ее проницаемости вследствие повышения температуры в области протезного ложа и нарушения теплообменных процессов, а также через механически поврежденную слизистую оболочку вследствие шероховатости и негомогенности пластмассы [36].

Степень и динамика колонизации протезов представителями постоянной и, особенно, патогенной микрофлоры варьирует в зависимости от материала, из которого изготовлен протез. При этом максимальная адгезия микроорганизмов зафиксирована к протезам из пластмассы [36]. Показано, что бактериальная обсемененность протезов из акриловых пластмасс наблюдается уже на 2-е сутки нахождения протеза в полости рта, к концу 1-й недели состав микрофлоры изменяется и присутствует уже как минимум 20 видов, среди которых и патогенная.

Следует отметить, что изменение гомеостаза в полости рта под влиянием съемных зубных протезов неизбежно приводит к развитию воспаления в области протезного ложа (протезный стоматит), еще больше усугубляющего нарушения состояния внутренней среды ротовой полости [23; 35; 39]. Так, А. В. Маслов [25] на основании своих исследований сделал выводы, что в 13,8 % случаев применение акриловых пластмасс приводит к развитию протезного стоматита, сопровождающегося снижением функциональной активности слюнных желез, усилением свободнорадикального окисления липидов и активизацией протеолитической активности ротовой жидкости, увеличением микробной обсемененности ротовой полости.

Второй аспект проблемы — *влияние изменений гомеостаза полости рта на качество протезирования*, к сожалению, изучался не столь активно.

Большая часть исследований посвящена влиянию недостаточного слюновыделения на процессы адаптации к зубным протезам [37–39].

Установлено, что нарушение равновесия между свободнорадикальным окислением и антиоксидантами может привести к развитию различных форм патологии в области протезного ложа. Основными регуляторами этого процесса являются различные биоантиоксиданты — ферментативные и неферментативные [29; 40].

М. Я. Нидзельский [30] показал, что иммунопротекторная неполноценность слизистой оболочки полости рта может обусловить развитие инфекционных процессов под съемными зубными протезами и, как следствие, их невосприятие.

Таким образом, имеется достаточно литературных данных, свидетельствующих о негативном влиянии зубных протезов на гомеостаз полости рта. Что же касается влияния нарушения гомеостаза полости рта на качество протезирования и адаптации к съемным зубным протезам, то исследования в этом направлении ведутся и вызывают значительный интерес к дальнейшему изучению и применению в практическом здравоохранении для реабилитации пациентов, нуждающихся в зубном протезировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркагаи З. С.* Основы диагностики нарушения гомеостаза / З. С. Баркагаи, Л. П. Мумот. – М. : Мир., 1999. – 215 с.

2. *Воложин А. И.* Патофизиология систем гемостаза в общеклинической и стоматологической практике : метод. пособие / А. И. Воложин, Н. Н. Петрищева. – М., 1996. – 58 с.

3. *Малахова М. Я.* Метаболические критерии гомеостаза / М. Я. Малахова, О. В. Зубаткина. – Архангельск : Помор. ун-т, 2004. – 116 с.

4. *Клиническая* биология полости рта / Т. Кардос, Д. Кайсер, А. В. Ефремов, Ю. И. Склянов. – Новосибирск : Сибмедиздат, 2003. – 252 с.

5. *Eubanks D. L.* The basics of saliva / D. L. Eubanks, K. A. Woodruff // J. Vet. Dent. – 2010. – Vol. 27, N 4. – P. 266–267.

6. *Пожарицкая М. М.* Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твёрдых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия / М. М. Пожарицкая. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 48 с.

7. *Levine M.* Topics in Dental Biochemistry 1st Edition / M. Levine. – Montreal, 2011. – Vol. XIII. – 307 p.

8. *Денисов А. Б.* Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов. – М., 2000. – 362 с.

9. *Walsh L. J.* Clinical aspects of salivary biology for the dentalclinician / L. J. Walsh // Int. Dent. S. Afr. – 2007. – Vol. 9, N 4. – P. 22–41.

10. *Diagnostic* Potential of Saliva: Current State and Future Applications / T. Pfaffe, J. Cooper-White, P. Beyerlein [et al.] // C. Clin. Chem. – 2011. – Vol. 7, N 2. – P. 365–368.

11. *Salivary* peptidomics / F. Amado, M. J. Lobo, P. Domingues [et al.] // Expert Rev. Proteomics. – 2010. – Vol. 7, N 5. – P. 709–721.

12. *Боровский Е. В.* Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. Изд. второе, стереотип. – М. : Мед. книга; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.

13. *Вавилова Т. П.* Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 257 с.

14. *Владимиров Ю. А.* Перекисное окисление липидов в биомембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 2003. – 372 с.

15. *The antioxidant* capacity of saliva / M. Battino, M. S. Ferreiro, I. Gallardo [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29, N 2. – P. 189–194.

16. *Lipid* peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis

patients before and after periodontal therapy / D. Wei, X. L. Zhang, Y. Z. Wang [et al.] // Aust. Dent. J. – 2010. – Vol. 55, N 1. – P. 70–78.

17. *Protein* and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients / R. Pramanik, S. M. Osailan, S. J. Challacombe [et al.] // Eur. J. Oral Sci. – 2010 . – Vol. 118, N 3. – P. 245–253.

18. *Царев В. Н.* Микробиоценоз полости рта / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков, Б. Комарницкий // Клиническая стоматология. – 2004. – № 1. – С. 39–41.

19. *Kolenbrander P. E.* Oral microbial communites: biofilms, iteractions, and genetic systems / P. E. Kolenbrander // Annu. Rev. Microbiol. – 2000. – Vol. 54. – P. 413–437.

20. *Левицкий А. П.* Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вестник стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 6–11.

21. *Вершигора Е. А.* Общая иммунология / Е. А. Вершигора. – К. : Вища школа, 1990. – 504 с.

22. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : Астропринт, 2005. – 74 с.

23. *Steele C.* Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to Candida albicans / C. Steele, P. L. Fidel // Infec. Immun. – 2002 – Vol. 70, N 2. – P. 577–583.

24. *Лазебник А. И.* Влияние съемных пластиночных протезов на секреторную функцию слюнных желез и состав медиаторов слюны : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21, 14.00.16 «Стоматология» / А. И. Лазебник. – М.,1987. – 16 с.

25. *Маслов А. В.* Клинико-экспериментальное обоснование способа профилактики и лечения протезных стоматитов : дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / А. В. Маслов. – Одесса, 2004. – 152 с.

26. *Трунин Д. А.* Показатели гомеостаза ротовой жидкости у больных при полном съемном протезировании с применением адгезивных систем / Д. А. Трунин, А. В. Клычков // Маэстро стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 28–32.

27. *Щербаков А. С.* Динамика кислотно-основного равновесия в полости рта у пациентов с ортопедическими конструкциями / А. С. Щербаков, В. А. Румянцев, И. С. Стоянова // Стоматология. – 2004. – № 2. – С. 7–10.

28. *pH слюны* и течение гальванических токов в тканях и жидкости полости рта / И. Д. Понякина, К. А. Лебедев, Ю. М. Максимовский [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 45–48.

29. *Ажицкий Д. Г.* Антиоксидантная защита белков слюны при ортопедическом лечении в стоматологии / Д. Г. Ажицкий // Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 6. – С. 73–77.

30. *Нідзельський М. Я.* Чинники, які спонукають розвиток інфекційних процесів у порожнині рота при користуванні знімними конструкціями зубних протезів / М. Я. Нідзельський, А. І. Девдера // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 97–98.

31. *Сотникова М. В.* Иммунометаболические нарушения в ротовой жидкости при использовании полных съемных пластиночных протезов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология». – Новосибирск, 2006. – 16 с.

32. *Давиденко Г. М.* Стан неспецифічної резистентності тканин ротової порожнини у хворих на цукровий діабет в різні терміни користування знімними пластинковими протезами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія». – Полтава,1998. – 17 с.

33. *Сафаров А. М.* Динамика изменения количества лизоцима в слюне при съемном зубном протезировании / А. М. Сафаров, Р. К. Абилова // Клиническая стоматология. – 2010. – № 3. – С. 65–68.

34. *Маренкова М. Л.* Значение показателей цитокинов ротовой жидкости в развитии воспалительных процессов в тканях полости рта при явлениях непереносимости зубных протезов / М. Л. Маренкова, С. Е. Жолудев, М. В. Григорьева // Институт стоматологии. – 2007. – № 36. – С. 45–48.

35. *Рыжова И. П.* Исследование микробной адгезии и колонизации к традиционным и новым стоматологическим базисным материалам в эксперименте и клинике / И. П. Рыжова, П. В. Калуцкий, О. В. Рудева // Институт стоматологии. – 2008. – № 1. – С. 108–109.

36. *Адгезия Candida albicans* к корригирующим пластмассам, используемым при ортопедическом лечении съемными протезами / Д. Ростока, Ю. Кройча, В. Кузнецова [и др.] // Стоматология. – 2004. – № 5. – С. 14–16.

37. *Чулак Л. Д.* Функціональний стан слинних залоз у хворих на непереносимість акрилових зубних протезів / Л. Д. Чулак // Вісник стоматології (Одеса). – 1996. – № 5. – С. 374–375.

38. *Бабій Р. І.* Корекція функціональної активності слинних залоз при зубному протезуванні хворих з гіпосалівацією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Р. І. Бабій. – Одеса, 2007. – 21 с.

39. *Baskin C. V.* The factors of Development orthopedic stomatitis / C. V. Baskin // J. Prosthet. Dent. – 2002. – Vol. 81, N 2. – P. 270–275.

40. *Роль* свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г. А. Погосян, М. Ю. Тунян, Б. К. Лалаян [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 72–74.

ОСОЗНАННЫЙ ПУТЬ В МЕДИЦИНЕ

13 апреля исполнилось 75 лет Василию Пименовичу Гогуленко, заслуженному врачу Украины (1993), члену Нью-Йоркской академии наук (1994), постоянному руководителю (на протяжении 20 лет), главному врачу Одесской областной клинической больницы (1981–2001).

Гогуленко Василий Пименович, 1936 года рождения, в 1954 году окончил Белгород-Днестровскую среднюю школу.

В 1954–1960 годы — занимался и окончил лечебный факультет Одесского мединститута.

В 1960–1962 годы — врач-хирург Татарбунарской ЦРБ.

В 1962–1973 годы — заведующий хирургическим отделением Арцизской ЦРБ.

В 1973–1975 годы — ведущий хирург областного Центра хирургии печени и поджелудочной железы на базе Одесской клинической больницы № 5.

В 1975–1978 годы — заместитель главного врача по лечебной части 2-й горклинбольницы г. Одессы.

В 1978–1981 годы — главный врач горклинбольницы № 2.

В 1981–2001 годы — главный врач Одесской областной клинической больницы.

Поиск пути в медицине начался у Василия Гогуленко — студента 1-го курса лечебного факультета — со знакомства с работой врачей хирургической клиники во время ургентных дежурств. Вскоре это стало добровольной обязанностью и выбором своей дороги в медицине, чему способствовало и шефство студентов 6-го курса над больными клиники во время прохождения субординатуры по хирургии.

После окончания Одесского медицинского института в 1960 году на счету у Василия Гогуленко уже было более 100 операций, выполненных им самостоятельно.

Стремление к самостоятельной работе привело молодого специалиста в Татарбунарскую районную больницу, обслуживающую 52 тыс. населения района, где все хирургические должности были вакантными. Хирургическую и гинекологическую помощь оказывали врачи из Одессы, командированные помесячно. Работа в районе была очень напряженной, так как хирургу одному приходилось работать и в стационаре, и в поликлинике на приеме больных.

Помощниками доктора во время операций были хирургические медицинские сестры. Всего же за период работы молодого врача в Татарбунарском районе выполнено более тысячи успешных операций.

В 1962 году Василия Пименовича перевели в Арцизскую центральную районную больницу на должность заведующего хирургическим отделением, где он и проработал 11 лет. Им выполнялись сложные плановые и ургентные операции на всех органах и системах взрослым и детям.

Завоеванный у населения авторитет позволил В. П. Гогуленко приступить к возведению в районной больнице нового хирургического корпуса на 60 мест за счет нефункционирующих коек в участковых больницах. Через полтора года с начала строительства данное хирургическое отделение приняло первых пациентов.

Это было единственное на то время в Одесской области отделение хирургии в районной больнице, где оказывалась специализированная хирургическая помощь, в том числе по травматологии, урологии и детской хирургии.

Это событие способствовало значительному увеличению объема и улучшению качества оказания хирургической помощи в Арцизском районе с населением более 60 тыс. человек.

Об этом факте и достижениях в хирургии заведующего хирургическим отделением В. П. Гогуленко упоминается в энциклопедии «Історія міст і сіл України» (1969 г., 10-й том, Одесская область, с. 191).

В 1973 году по приглашению ректора Одесского мединститута профессора С. И. Корхова Василий Пименович Гогуленко начал работать ответственным хирургом городского Центра хирургии печени и поджелудочной железы на базе Одесской клинической больницы № 5, где и располагалась кафедра хирургии (зав. кафедрой — профессор С. И. Корхов).

В 1975 году известный хирург переведен и назначен заместителем главного врача по медицинской части во 2-ю городскую больницу Одессы.

В 1978 году его назначили главным врачом этой же больницы.

Период работы В. П. Гогуленко во 2-й клинической больнице в должности главврача ознаменовался реорганизацией большинства отделений и служб, улучшением их материально-технической базы. Отделения этого лечебного заведения были оснащены современным на то время медицинским оборудованием, что положительно повлияло на результат деятельности больницы в целом.

В 1981 году Василия Пименовича Гогуленко назначили главным врачом областной клинической больницы, расположенной на Слободке, в Ленинском районе Одессы. При этом руководство области поставило масштабную задачу: не снижать объем и качество оказания медицинской помощи населению области в больнице на Слободке и ответственно контролировать все этапы строительства новой областной больницы в Суворовском районе Одессы.

И с этой задачей В. П. Гогуленко справился блестяще: весь комплекс больницы на 1120 коек был построен в очень короткие сроки, всего за 3 года и 7 мес. Это был рекорд в масштабах всей страны!

17 июня 1983 года в открытые профильные отделения поступили первые пациенты. Этот день и стал точкой отсчета истории областной больницы на новом месте, по ул. Заболотного, 26, и началось освоение ее комплекса сформированным коллективом.

Всего 1,5 мес. потребовалось для перевода в новые помещения 18 клинических отделений и 22 вспомогательных подразделений. В августе 1983 года в подготовленные помещения были переведены базовые клинические кафедры Одесского медицинского института (ректор — профессор И. И. Ильин).

С этого времени берет начало новый плодотворный этап в совместной работе коллективов больницы и кафедр мединститута.

В апреле 1994 года закончилось строительство отдельного корпуса Областного родильного дома на 120 коек, в котором начали функционировать 3 отделения: родильное, обсервации и патологии беременных.

Открытию акушерского учреждения в составе ОКБ способствовали увеличивающееся количество патологии у беременных и невозможность оказания высококвалифицированной помощи на уровне сельских амбулаторий и районных больниц.

Одесская областная клиническая больница была одним из первых такого типа учреждений в Украине, которая организовала собственную акушерскую службу.

Это нововведение полностью себя оправдало и позже МЗ Украины рекомендовало внедрить опыт одесситов в других областных центрах.

На базе нового комплекса Областной клинической больницы были открыты такие отделения:

— 1983 год — отделение радиоизотопной диагностики;

— 1984 год — отделение хронического гемодиализа;

— 1983–1984 годы — в связи с ростом онкологических заболеваний в Одесской области, В. П. Гогуленко настоял на строительстве отдельного корпуса больницы для размещения в нем отделения лучевой терапии и проведения магнитно-ядерных исследований на базе ОКБ;

— 1992 год — отделение эндоскопической и ультразвуковой диагностики ОКБ;

— 1993 год — на базе ОКБ приказом МЗ Украины создан один из первых в Украине региональный Центр ГБО (гипербарической оксигенации);

— 1996 год — самостоятельная бактериологическая лаборатория ОКБ;

— 1997 год — нейрохирургическое отделение в ОКБ (переведено из ГКБ № 11); Центр программированного гемодиализа и трансплантации почки. Первая пересадка почки в Одесском регионе была проведена 24.12.1997 года.

Настоящим прорывом и новым этапом в работе больницы стало подписание в 1992 году В. П. Гогуленко меморандума о партнерстве и сотрудничестве с американским госпиталем Кони-Айлэнд, Нью-Йорк (1992–2001 годы).

Это было первое в Украине и странах СНГ документально оформленное соглашение с американским медицинским учреждением. Оно дало возможность 120 врачам и медицинским сестрам областной больницы не только ознакомиться с новыми технологиями, но и пройти стажировку по хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии, кардиологии, акушерству и гинекологии, неонатологии, трансплантологии, а также по внедрению в медицину новых телекоммуникационных систем (электронная почта, телеконференция и др.).

Благодаря партнерству, больница оснащалась современным оборудованием и медицинскими материалами. Это позволило на базе клинических отделений и базовых кафедр открывать медицинские центры, где и проходило внедрение в практику современных технологий, разрабатывались новые подходы и стратегии, направленные на повышение качества оказания специализированной медицинской помощи в областной больнице.

Поиск путей реформирования системы повышения квалификации среднего медицинского персонала привел к возникновению идеи создания Центра учебных ресурсов.

В сентябре 1996 года в Одесской областной больнице был открыт первый в Украине и странах СНГ Центр учебных ресурсов для медицинских сестер (ЦУРМ), в котором обучались медсестры Одесского региона, а уже в 1999 году на базе ОКБ начала свою деятельность новая организация — Ассоциация медицинских сестер Одесской области.

В 1996 году на базе Областного родильного дома организована клиника «Доброзичливого відношення до матері та дитини», внедрено совместное пребывание матери и ребенка и открыт первый семейный родильный зал «Лелека» при поддержке агентства международного развития США.

В 1996 году на базе акушерско-гинекологической службы Одесской областной клинической больницы и кафедры акушерства и гинекологии Одесского государственного медицинского университета (зав. кафедрой профессор В. Н. Запорожан) был организован региональный Центр планирования семьи. В нем были внедрены все существующие технологии планирования семьи, современные технологии лечения недоношенных новорожденных в рамках партнерского сотрудничества с американским Альянсом охраны здоровья.

В 1997 году в Областном роддоме создан учебный информационный Центр для беременных и рожениц по методикам планирования семьи.

В 1998 году при поддержке американского Альянса охраны здоровья оборудован и открыт «Учебный центр» детской реанимации на базе Областного родильного дома, кафедр перинатологии и акушерства и гинекологии ОГМУ (ректор — профессор В. Н. Запорожан).

В 1997 году в ОКБ были созданы первые в странах СНГ Центр информационного ресурса и больничный сервер — Интернет, статистическая база стационара и компьютерная сеть больницы, объединяющая 52 компьютера.

Материалы и результаты совместной работы обсуждались на ежегодных межпартнерских конференциях с участием ведущих ученых Украины и США, результаты оценивались положительно, вырабатывались новые рекомендации. Так, в 1997 году на основе собранных и проанализированных В. П. Гогуленко материалов о заболеваемости раком молочной железы женщин Одесского и других регионов Украины американской стороной было предложено Василию Пименовичу Гогуленко выступить по этому вопросу на Всемирной конференции по раку молочной железы, проходившей в Кинчстоне (Канада).

В докладе были озвучены результаты исследований и новые подходы в профилакти-

ке этого заболевания. Открытые в 1998 году Центр здоровья женщины «Мрія» и Центр профилактики молочной железы были оснащены новым современным медицинским оборудованием и материалами на 3 года работы, полученными из США в качестве гуманитарной помощи.

В том же 1998 году с целью уменьшения риска материнской смертности и повышения качества оказания неотложной акушерско-гинекологической помощи в районах области был организован Центр планово-консультативной и неотложной акушерско-гинекологической помощи.

За годы партнерства внедрены:

1. Лапароскопическая хирургия.

2. Минимально инвазивная хирургия заболеваний печени, почек, поджелудочной железы.

3. Новые методы лечения грыж.

4. Новые методы в сосудистой хирургии.

5. Диагностическая и лечебная торакоскопия и торакоскопические операции.

6. Новые операции на пищеводе и легких.

7. Эндоскопические и минимальные инвазивные операции в урологии: трансуретральные резекции простаты, чрескожная нефростомия, баллонная дилатация стриктур мочеточника, установка стентов почек.

8. Мониторинг при анестезиологическом обеспечении, широкое внедрение эпидуральной и спинальной анестезии.

В результате сотрудничества впервые в Украине в ОКБ стали широко применяться методы лапароскопического вмешательства, что позволило уменьшить объем хирургических операций и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

В мае 1996 года была организована ассоциация лапароскопических хирургов во главе с профессором В. В. Грубником (зав. кафедрой хирургии Одесского национального медицинского университета).

Благодаря внедрению во всех отделениях новых методов диагностики и лечения, областная больница по показателям работы в течение многих лет занимала ведущее место среди областных больниц Украины. В 1999 году ОКБ получила аккредитационный сертификат высшей категории, который успешно подтверждает в последующие годы.

В течение всей трудовой деятельности напряженную практическую работу В. П. Гогуленко сочетал с активным участием в общественно-политической жизни — на протяжении 17 лет был депутатом Одесского областного Совета четырех созывов (1985–2002). В течение 3 созывов избирался председателем депутатской комиссии по охране здоровья.

Василий Пименович разработал комплексную программу развития материально-технической базы и подготовки специалистов областной клинической больницы для дальнейшего совершенствования оказания специализированной медицинской помощи жителям Одесской области на 1985–2000 годы, которая была принята сессией Одесского областного Совета.

Как депутат Одесского областного Совета народных депутатов и председатель комиссии по здравоохранению при Одесском областном совете В. П. Гогуленко был инициатором разработки региональной концепции и программы реформирования существующей на то время неэффективной системы охраны здоровья, которая была утверждена на сессии областного Совета в январе 2002 года как «Программа реформирования системы оказания медицинской помощи населению Одесской области».

С октября 2005 года Василия Пименовича пригласили на работу в Областную государственную администрацию в качестве советника по медицине на общественных началах. Пребывая на этом посту, он подготовил информационную справку о реорганизации системы здравоохранения Одесской области и улучшении качества медицинской помощи.

За добросовестный труд В. П. Гогуленко неоднократно поощряли государственными наградами:

— 1970 год — медалью «За доблестный труд»;

— 1971 год — Орденом Трудового Красного знамени;

— 1978 год — знаком «Отличнику здравоохранения»;

— 1986 год — медалью «Ветеран труда»;

— 1993 год — присвоено почетное звание «Заслужений лікар України».

Он также неоднократно награждался грамотами МЗ Украины, руководства Одесской области.

Василий Пименович имеет 2 авторских свидетельства на изобретения, выданные Государственным комитетом СССР по делам открытий и изобретений; является автором 20 печатных работ, 8 рационализаторских предложений, утвержденных и принятых к внедрению БРИЗом Одесского облздравотдела.

Благодаря высокому профессионализму, организаторскому таланту, В. П. Гогуленко собрал и сплотил новый коллектив Областной больницы, который сохраняет преемственность лучших медицинских традиций, поддерживает тесную связь с медицинской нау-

кой и, в первую очередь, с учеными Одесского национального медицинского университета (ректор — академик В. Н. Запорожан).

За годы своего напряженного и творческого служения в медицине Василий Пименович Гогуленко снискал глубокое уважение и любовь своих коллег по работе, представителей широкой медицинской общественности и пациентов.

В. П. Гогуленко осознанно выбрал свой путь в медицину, стал опытным хирургом широкого профиля и выдающимся организатором здравоохранения, следуя в едино верном направлении: самоотверженный труд в избранной хирургической специальности, любовь к медицине и людям, сострадание к больным и оказание им профессиональной медицинской помощи, верность своему профессиональному долгу и врачебной клятве Гиппократа.

Коллектив
Одесской областной
клинической больницы

УДК 615.21:616:831-005.4

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Э. В. Супрун

Изучена биохимическая и функциональная организация системы цитокинов, в частности интерлейкинов (IL-1, IL-2). Проанализировано значение эффектов интерлейкинов (ILs) в развитии и регуляции физиологических и патологических процессов организма в целом и, в частности, ткани мозга. Исследованы вопросы участия ILs в формировании различных звеньев патогенетических нейродеструктивных изменений в постинсультном периоде, а именно связь уровней некоторых ILs со степенью патобиохимических изменений в ткани мозга и тяжестью клинических проявлений у больных цереброваскулярными заболеваниями. Особое внимание уделено анализу в постинсультном периоде взаимосвязи функционирования ILs и развития ишемии/гипоксии, воспаления и активности процессов некроза/апоптоза.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, IL-1, IL-2, ишемический инсульт.

УДК [577.127:543.393]:615.356

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ ПРООКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

В. Н. Бобырев, Я. А. Цветкова, Г. Ю. Островская

Моделировали хроническую интоксикацию введением пестицидов аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и N,N-диэтилдитиокарбамата натрия на протяжении 30 и 50 сут. При коррекции метаболических нарушений тиотриазолином выявлено, что препарат тормозит интенсивность свободнорадикального окисления липидов и повышает активность антиоксидантных ферментов. Это свидетельствует о целесообразности применения препаратов антиоксидантного действия для фармакокоррекции метаболических нарушений при длительном поступлении пестицидов разных химических групп.

Ключевые слова: аминная соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, диэтилдитиокарбамат натрия, свободнорадикальное окисление липидов, антиоксиданты.

УДК 61:614.2:34(ББК51(4УКР).Д58

НООФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ, НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО СОЗДАНИЯ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК РАБОТНИКОВ НОВОВВЕДЕННЫХ ДОЛЖНОСТЕЙ НА РЫНКЕ ТРУДА УКРАИНЫ С ЭМЕРДЖЕНТНЫХ И НООЭТИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ. НООФАРМАЦИЯ

Н. С. Пономаренко, Г. В. Загорий, А. А. Бабский, Т. Н. Краснянская, В. В. Трохимчук, А. П. Шматенко, Е. Н. Горбань, И. В. Клименко, Е. С. Бочерикова, Ю. М. Григорук, М. В. Билоус, О. Н. Безуглая, М. В. Сятыня

Предложены ноофармацевтические подходы к научно-практическому обоснованию создания квалификационных характеристик работников нововведенных должностей на рынке труда Украины с эмерджентных и ноотических позиций.

Ключевые слова: ноофармация, эмерджентные свойства, ноотика, квалификационные характеристики, кадры, провизор-консультант семейной фармации.

УДК 616.248-003.9

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ БОЛЬНЫХ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И. М. Григус

У 70 больных интермиттирующей бронхиальной астмой во время обострения выявлено существенное нарушение их функционального состояния, о чем свидетельствовали изменения показателей функции дыхания, двигательных возможностей и общая оценка физического здоровья больных. Применение программы медицинской реабилитации, которая включала модифицированный лечебный комбинированный массаж, модифицированную лечебную гимнастику, циклические тренировочные упражнения и другие методы, значительно улучшало функциональное состояние больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, функциональное состояние, физические возможности, медицинская реабилитация.

УДК 618.36-06:616.98:578.828.6]-076

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕДА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А. И. Даниленко, Э. С. Бурячковский

В работе описаны морфологические, гистохимические и морфометрические характеристики последов при ВИЧ-инфекции. Выявленные гемодинамические расстройства, компенсаторно-приспособительные процессы, инволютивно-дистрофические и воспалительные изменения носят сочетанный и множественный характер. Морфометрическое исследование позволило объективизировать степень выраженности этих изменений и провести сравнительный анализ между группами исследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, послед, гистоморфометрическое исследование.

УДК 616.316-008.8-02:[616.329-002:616.33-008.17+616.721-002.77]

САЛИВАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ — ОСНОВА ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А. А. Заздравнов

Приведены данные о нарушении саливаторной функции у больных анкилозирующим спондилоартритом. Автором обследован 71 больной. Полученные результаты свидетельствуют о саливаторной недостаточности у данных пациентов, сопровождающейся снижением содержания белка в слюне. Данные изменения ведут к снижению защитной функции слюны в отношении слизистой оболочки пищевода и создают предпосылки для возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, слюна, патогенез.

УДК 616.14-007.64-007.271:615.849-08

КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И КОМПРЕССИОННОЙ СКЛЕРООБЛИТЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С. В. Кадочников

Изучена сравнительная эффективность хирургических вмешательств при варикозной болезни вен нижних конечностей. Сделана попытка усовершенствовать способ хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей путем комплексного применения оригинальной методики эндовенозной лазерной коагуляции и компрессионной склерообблитерации, что позволит уменьшить операционную травму, избежать возможных интраоперационных осложнений, обусловленных введением склерозирующих препаратов, а также улучшить эстетический эффект операции.

Ключевые слова: варикозная болезнь, эндовенозная лазерная коагуляция, компрессионная склерообблитерация.

УДК 618.3-06:616.8-009.24]:616-036

ЗНАЧИМОСТЬ ГОМОЦИСТЕИНА КАК МАРКЕРА ПРОГНОЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ

В. Г. Маричереда

Прогнозирование клинического течения преэклампсии (ПЭ), которая, несмотря на многочисленные исследования, остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности, является актуальным, поскольку на данный момент не существует надежных методов доклинической диагностики ПЭ. Проведен анализ возможности применения одного из маркеров эндотелиальной дисфункции — гомоцистеина и коферментов его метаболизма, фолиевой кислоты и витаминов группы В с прогностической целью у беременных с ПЭ. Установлено, что уровень гомоцистеина — ОШ 8,4 (3,3; 21,43; 95 % ДИ) и соотношение гомоцистеин/фолат имеют диагностическую значимость и могут быть предложены для применения в акушерской практике.

Ключевые слова: преэклампсия, гомоцистеин, фолиевая кислота, диагностика.

UDC 618.36-06:616.98:578.828.6]-076

HISTOMORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF AFTERBIRTH AT HIV-INFECTION

A. I. Danilenko, E. S. Buryachkovsky

The work describes morphologic, histochemical and morphometric characteristics of afterbirth at HIV-infection. Discovered hemodynamic impairments, compensative and adaptive processes, involutive-dystrophic and inflammative changes have a combined and multiple character. Morphometric investigation allows to bring the stage of development of those changes to objectivity and to perform comparative analysis between groups of investigation.

Key words: HIV-infection, afterbirth, morphometric investigation.

UDC 615.21:616:831-005.4

ROLE OF INTERLEUKINS IN MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF CERBROVASCULAR DESEASES

E. V. Suprun

Biochemical and functional organization of cytokine system, especially interleukins (IL-1, IL-2) was studied. Importance of interleukins (ILs) effects in developing and regulation of physiological and pathological processes of organism as a whole and, especially, of brain tissue was analyzed. There were examined the questions of ILs activity in formation of different links of pathogenic neurodestructive changes in the post-stroke period, mainly connection of different levels of ILs with degree of pathobiochemical changes in brains tissue and severity of clinical manifestations in patients suffering from cerebrovascular deseases. A special attention is paid to the analysis of post-stroke period, the relationship of ILs functioning and development of ischemia/hypoxia, inflammation and activity of necrosis/apoptosis processes.

Key words: cytokine, interleukin, IL-1, IL-2, ischaemic stroke.

UDC 616.316-008.8-02:[616.329-002:616.33-008.17+616.721-002.77]

SALIVARY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IS A PRECONDITION FOR OCCURENCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. A. Zazdravnov

In this article the author analysed the salivary dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. The author gives own clinical experiences (71 cases). Salivary failure was observed in these patients. It was accompanied by a decrease in protein level in saliva. These changes lead to a decrease in the protective function of saliva on the esophageal mucosa and create conditions for gastroesophageal reflux disease.

Key words: ankylosing spondylitis, gastroesophageal reflux disease, saliva, pathogenesis.

UDC [577.127:543.393]:615.356

THE INFLUENCE OF THIOTRIASOLINE ON PARAMETERS OF THE FREE RADICAL PEROXIDATION OF LIPIDS AND THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN CHRONIC INCOME OF PROOXIDATION ACTION PESTICIDES

V. M. Bobyrev, Ya. A. Tsvetkova, G. Yu. Ostrovska

Chronic intoxication was reproduced on white rats by the way of pesticides 2,4-DA and N,N-diethylditiocarbomate Na administration during 30 and 50 days. The correction of metabolic disorders with thiotriasoline revealed that preparation inhibits intensity of free radical peroxidation of lipids and raises the activity of antioxidant enzymes. The presented data indicate a necessity of usage of antioxidant action drugs for prevention of metabolic disorders in chronic intoxication of pesticides of different chemical groups.

Key words: 2,4-dychlorophenoxyacetic acid amino salt, free radical peroxidation of lipids, antioxidants.

UDC 616.14-007.64-007.271:615.849-08

COMPLEX USAGE OF ENDOVENOUS LASER COAGULATION AND COMPRESSION SCLEROTHERAPY IN LEGS VARICOSE VEINS TREATMENT

S. V. Kadochnikov

A comparing effectiveness of different methods of varicosis surgical treatment is the target of study. Combinative using of endovenous laser coagulation and intraoperative sclerotherapy (an original method) were suggested. The new method reduces surgical injury, postoperative complications and improves aesthetic result of the operation.

Key words: varicose veins disease, endovenous laser coagulation, compression sclerotherapy.

UDC 61:614.2:34(ББК51(4УКР).Д58

NOOPHARMACEUTICAL, SCIENTIFIC AND PRACTICAL SUBSTANTIATION FOR CREATION OF QUALIFYING PERFORMANCE OF WORKERS STAFFING INNOVATIONS IN LABOUR MARKET OF UKRAINE FROM EMERGENT AND NOOETHICAL POSITIONS. NOOPHARMACY.

M. S. Ponomarenko, G. V. Zagoriy, A. A. Babskiy, T. M. Krasnyanska, V. V. Trokhimchuk, O. P. Shmatenko, O. M. Gorban, I. V. Klimenko, Ye. S. Bocherikova, Yu. M. Grigoruk, M. V. Bilous, O. M. Bezugla, M. V. Syatynya

Noopharmaceutical approaches to scientific and practical study on the establishment of qualification characteristics of newly established posts of workers at the Ukrainian labor market from emergent and nooethical positions were proposed.

Key words: noopharmacy, emergent properties, nooethics, qualifying characteristics, personnel, pharmacist-consultant of family pharmacy.

UDC 618.3-06:616.8-009.24]:616-036

ELEVATED PLASMA HOMOCYSTEINE CONCENTRATIONS AS A MARKER OF PREECLAMPSIA PROGNOSIS

V. G. Marichereda

Preeclampsia is a common serious disorder of human pregnancy, which is associated with significant maternal and perinatal morbidity and mortality. The suspected aetiology of preeclampsia is complex, therefore there are no reliable predictors of early preeclampsia onset. For this reason searching for prognostic pathophysiological markers of preeclampsia development is needed. In view of this, factors of endothelial dysfunction — plasma homocystein and coenzymes, folic acid, vitamins of B group were studied. This study found that homocystein and homocystein/folate ratio may have significant diagnostic value and thus, can be used as prognostic marker in preeclamptic patients OR 8,4 (3.3; 21.43; 95% CI).

Key words: preeclampsia, homocystein, folic acid, diagnosing.

UDC 616.248-003.9

RENEWAL OF FUNCTIONAL POSSIBILITIES OF PATIENTS SUFFERING FROM INTERMITTENT BRONCHIAL ASTHMA

I. M. Grygus

A significant violation of functional state was revealed in 70 patients suffering from intermittent bronchial asthma. The changes were proved by changes in respiratory function indices, motor ability and general assessment of the physical health. Application of the medical rehabilitation program, including a modified therapeutic combined massage, modified therapeutic gymnastics, cyclic training exercises and other methods.

Key words: bronchial asthma, functional status, physical capacity, medical rehabilitation.

УДК 616.1-008.93:577.125-08

ФИБРАТЫ В КОРРЕКЦИИ ТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е. В. Соломко

Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине диктует необходимость разработки новых методов их лечения и профилактики. Идентификация уровня триглицеридов как маркера ишемической болезни сердца обусловила актуальность вариантов терапии на основе коррекции гипертриглицеридемии. К эффективным средствам коррекции уровней триглицеридов и липопротеидов высокой плотности относят производные фиброевой кислоты. При этом фибраты вызывают также ряд неблагоприятных побочных эффектов. По результатам проведенного исследования получена объективная оценка эффективности коррекции триглицеридемии больных ИБС (две группы по 20 больных) при терапии фибратами в сравнении с комбинированной терапией фибратами-статинами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, триглицеридемия, фибраты.

УДК 678.439-084

ПРОФИЛАКТИКА АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ)

Л. Р. Никогосян

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью выяснения патогенетических механизмов антенатальной гибели плода. Цель исследования — усиление профилактики и понижение уровня перинатальной смертности.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, перинатальная смертность, профилактика.

УДК 616.12-008:616-08-612.6

СРАВНЕНИЕ ПЯТИЛЕТНЕГО РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНАМНЕЗА ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

С. А. Тихонова

У 366 молодых мужчин в возрасте 18–35 лет с нормальным и высоким нормальным АД сравнили 5-летний риск развития артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от наследственного анамнеза гипертонической болезни (ГБ) для выявления значимых факторов риска развития заболевания. Наследственная предрасположенность к АГ у мужчин молодого возраста с нормальным и высоким нормальным АД ассоциировалась с возрастанием относительного 5-летнего риска развития АГ в 4,9 раза. Избыточный вес и ожирение — значимые факторы 5-летнего риска развития АГ независимо от наследственного анамнеза. Комбинация наследственной предрасположенности к АГ и курения, увеличивает риск развития АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, наследственность, прогноз.

УДК 616.311.2-002:615.83

ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

С. Ф. Гончарук, Л. В. Гончарук

На основании анализа данных литературных источников и результатов собственных исследований сформулированы основные тенденции назначения лечебных физических факторов при заболеваниях пародонта (местное использование для потенцирования действия и улучшения проникновения в ткани пародонта лекарственных препаратов; местное использование ЛФФ, обладающих многообразными лечебными эффектами; использование ЛФФ общего действия) и обозначены перспективные направления для их более широкого назначения.

Ключевые слова: заболевания пародонта, лечебные физические факторы.

УДК 616.34-616-089.8+616.9:616-002.5

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Нгуен Ван Хань, П. В. Строганов, С. А. Гешелин

Удельный вес ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом растет (14,8 % в 2005 г., 24,6 % в 2009 г.). Среди 83 больных туберкулезом, оперированных по поводу острой хирургической патологии живота, ВИЧ обнаружен у 49 (59,0 %) пациентов. Организация помощи больным туберкулезом с острой хирургической патологией в специализированном противотуберкулезном диспансере оптимизирует сроки начала противотуберкулезной химиотерапии, исключает необходимость транспортировки больного в послеоперационном периоде в специализированный противотуберкулезный стационар, снижает риск распространения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, неотложная хирургическая помощь, острая абдоминальная патология, больные.

УДК 611.018.8;616.8-056.7

МИГРЕНЬ, ПОВТОРНЫЙ ИНСУЛЬТ И ДЕМЕНЦИЯ КАК ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА “CADASIL”

А. С. Сон, В. В. Добровольский, А. Н. Макаренко, Ю. Н. Панина, Н. В. Добровольская

Представлены данные по этиологии, клинической картине, результатам дополнительных методов исследования, дифференциальной диагностике и возможном патогенетическом механизме развития нейродегенерации при синдроме CADASIL. Хотя исследование причин и механизмов развития данной патологии с каждым годом расширяется, до сих пор не удаётся детализировать его молекулярные звенья, а это означает, что специфическая терапия продолжает оставаться недосягаемой. Следовательно, необходимы дальнейшее изучение молекулярного полиморфизма нейродегенерации, разработка моделей и выявление новых подходов к воссозданию и анализу данной патологии.

Ключевые слова: CADASIL, дифференциальная диагностика, полиморфизм генов.

УДК 616.718-001.5-073:340.6

ПЕРЕЛОМЫ МАЛОЙ БЕРЦОВОЙ КОСТИ И ИХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА

И. Г. Савка

Проведена судебно-медицинская оценка 95 случаев с переломами малой берцовой кости. Показано их распределение за полом, возрастом, локализацией, направлением линии перелома, характером, видом внешнего воздействия и условиями образования.

Изложены перспективные пути последующих исследований малой берцовой кости в судебной медицине.

Ключевые слова: переломы, малая берцовая кость, нижняя конечность.

УДК 616.33-008.17-053.2-092-07-085.24

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Т. Ю. Кравченко, Е. А. Лосева, Н. Г. Лотыш

Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам определения и распространенности гастроэзофагеальной болезни у детей, механизмов развития, типичных и атипичных проявлений заболевания, диагностики и современных методов и средств лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, пищеводные и внепищеводные симптомы, патогенез, лечение.

UDC 678.439-084

PREVENTION OF ANTENATAL FETAL DEATH (ACCORDING TO RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL DOCUMENTATION)

L. R. Nikogosyan

There were retrospectively analyzed medical records in order to clarify the pathogenetic mechanisms of antenatal fetal death.

Objective: to improve prevention and reduction of perinatal mortality.

Key words: antenatal fetal death, perinatal death, prophylaxis.

UDC 616.1-008.93:577.125-08

FIBRATES IN TRIGLYCERIDEMIA CORRECTION FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

O. V. Solomko

Increased mortality from cardiovascular diseases in Ukraine requires the development of new methods of treatment and prevention.

Identification of triglycerides level as a marker of ishemic heart disease caused the relevance of treatment options based on the correction of hypertriglyceridemia.

To effective means of correcting the levels of triglycerides and HDL include fibroic acid derivatives. But fibrates also raise a number of adverse side effects.

According to the results of the study obtained an objective assessment of the effectiveness of correction triglyceridemia patients (two groups of 20 patients) with fibrate therapy compared with combined fibrates-statins therapy.

Key words: cardiovascular diseases, triglyceridemia, fibrates.

UDC 616.311.2-002:615.83

TENDENCIES AND PROSPECTS OF USE OF MEDICAL PHYSICAL FACTORS AT PERIODONTAL DISEASES

S. F. Goncharuk, L. V. Goncharuk

Basing on the analysis of the given literature data and results of own researches the basic tendencies of appointment of medical physical factors during periodontal diseases (local use for intensification of action and improvement of drug penetration into periodontal tissues; the local use of physical factors which have different medical effects; usage of physical factors of general action) were formulated; and perspective directions for their wider introduction were done.

Key words: periodontal diseases, medical physical factors.

UDC 616.12-008:616-08-612.6

COMPARISION OF FIVE-YEAR RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT YOUNG MEN IN DEPENDENCE ON HEREDITARY PREDISPOSITION TO HYPERTENSIVE DISEASE

S. A. Tykhonova

A 5-year risk of arterial hypertension onset was compared in dependence on hereditary anamnesis of arterial hypertension (AH) in 366 young men (18–35 years old) to estimate predictors of hypertensive disease. Presence of arterial hypertension family anamnesis in young men with normal and high normal blood pressure is associated with 4.9-fold increasing of relative 5-year risk of hypertension development. Overweight and obesity are significant factors of a 5-year risk of hypertension development independently on family anamnesis. Combination of hereditary predisposition to hypertension and a smoking habit 2.4-fold increases a 5-year risk of hypertension development.

Key words: arterial hypertension, young age, hereditary predisposition, prognosis.

UDC 611.018.8;616.8-056.7

MIGRAINE, RECURRENT STROKE AND DEMENTIA, AS THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS OF “CADASIL” SYNDROME.

A. S. Son, V. V. Dobrovolsky, A. N. Makarenko, Yu. N. Panina, N. V. Dobrovolska

The review presents data on etiology, clinical presentation, results of additional research methods, differential diagnosis and possible pathogenetic mechanisms of neurodegeneration syndrome CADASIL. Despite the fact that research for the causes and mechanisms of development of this pathology is increasing every year, still one can not drill its molecular links, which means that specific therapy remains elusive. Therefore, it is necessary further study of molecular polymorphism of neurodegeneration, models development and identifying new approaches to the reconstruction and analysis of this pathology.

Key words: CADASIL, differential diagnosis, genetic polymorphism.

UDC 616.34-616-089.8+616.9:616-002.5

ORGANIZATION OF EMERGENCY SURGICAL CARE FOR TUBERCULOSIS PATIENTS WITH ACUTE ABDOMINAL PATHOLOGY

Nguen Van Khanh, P. V. Stroganov, S. O. Geshelin

Proportion of human immunodeficiency virus infection (HIV) among tuberculosis (TB) patients is increasing (14.8% in 2005, 24.6% in 2009). Among the 83 TB patients operated on an acute surgical abdomen pathology, HIV detected in 49 patients (59.0%). Organization of care for TB patients with acute surgical pathology in a specialized TB clinic optimize the commencement of antituberculosis chemotherapy, eliminates the need to transport a patient in the postoperative period in a specialized TB hospital, reduces the risk of tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, emergency surgical care, acute abdominal pathology, patients.

UDC 616.33-008.17-053.2-092-07-085.24

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN: ETHIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

T. Yu. Kravchenko, K. O. Loseva, N. G. Lotysh

There was carried out the analysis of data of native and foreign literature about determination and prevalence of gastroesophageal disease in children, mechanisms of development, typical and atypical manifestations of disease, diagnostics and modern methods and agents of treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, esophageal and extraesophageal symptoms, pathogenesis, treatment.

UDC 616.718-001.5-073:340.6

FRACTURES OF THE FIBULA AND THEIR FORENSIC-MEDICAL EVALUATION

I. H. Savka

A forensic-medical evaluation of 95 cases with fractures of the fibula has been performed. Their distribution based on gender, age, localization, orientation of the fracture line, character, the kind of an external action and the conditions of forming have been shown.

Long-term ways of further studies of fibula in forensic medicine have been presented.

Key words: fractures, fibula, lower extremity.

УДК 616.314-77:616.311-008
ГОМЕОСТАЗ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ
Ю. Г. Романова
В статье представлен обзор литературы, посвященной изучению двух важных проблем ортопедической стоматологии — влиянию зубного протезирования на гомеостаз полости рта и влиянию изменений гомеостаза полости рта на качество протезирования.
Имеющиеся данные литературных источников достаточно полно раскрывают аспекты негативного влияния зубных протезов на гомеостаз полости рта, а вопросы влияния нарушения гомеостаза полости рта на качество протезирования и адаптации к зубным протезам являются актуальными в современной стоматологии, поэтому исследования в этой области должны продолжаться.
Ключевые слова: гомеостаз, полость рта, зубные протезы.

UDC 616.314-77:616.311-008
HOMEOSTASIS OF ORAL CAVITY AND DENTAL PROSTHETICS
Yu. G. Romanova
The article presents the literature review devoted to the study of two important problems of orthopaedic stomatology — influence of dental prosthetics on homeostasis of oral cavity and influence of changes of oral homeostasis on quality of prosthetics.
The literature data give a full picture of negative influence of dentures on homeostasis of oral cavity, and the questions of influence of oral homeostasis disorders on the quality of prosthetics and adaptation to dentures are actual in modern stomatology, that is why the researches in this field should go on.
Keywords: homeostasis, oral cavity, dentures.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Фармакологія і фармація», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляди», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкриту публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обгрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія

2011

	Січень	Лютий	Березень
Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26
Нд	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27

	Квітень	Травень	Червень
Пн	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Вт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Ср	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Чт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Пт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Сб	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Нд	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Нд	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ