

Zaporozhye State Medical University

**ZAPOROZHYE
MEDICAL JOURNAL**
2014, 2 (83)

Запорожский государственный медицинский университет

**Запорожский
медицинский журнал**

Научно-практический журнал



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

Издается с сентября 1999 года.
Периодичность выхода – 1 раз в два месяца

2014, №2 (83)
(март – апрель)

Editorial Board

Editor-in-Chief – **Yu.M. Kolesnik**
Deputy Editor-in-Chief – **V.A. Vizir**
Executive secretary – **V.V. Syvolap**
N.A. Voloshin, E.G. Knysh, Yu.Ya. Krut,
I.A. Mazur, S.N. Nedelskaya,
A.S. Nikonenko, A.I. Panasenko,
S.I. Kovalenko, V.A. Tumanskiy, V.I. Filimonov

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wroclaw, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopol, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkov, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporozhye, Ukraine)
L.N. Boyarskaya (Zaporozhye, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kiev, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
V.V. Gladyshev (Zaporozhye, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporozhye, Ukraine)
A.V. Gubka (Zaporozhye, Ukraine)
N.G. Zavgorodnyaja (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Zaporozhan (Odessa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Klimenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kiev, Ukraine)
L.A. Kovalchuk (Ternopol, Ukraine)
A.A. Kozelkin (Zaporozhye, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkov, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kiev, Ukraine)
O.V. Kraydashenko (Zaporozhye, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkov, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kiev, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmo, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporozhye, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnepropetrovsk, Ukraine)
A.S. Svintsytsky (Kiev, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporozhye, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
A.S. Shalmin (Zaporozhye, Ukraine)
A.V. Voznyj (Zaporozhye, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
A.V. Yagenskyj (Lutsk, Ukraine)
Mariusz Zimmer (Wroclaw, Poland)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Submit papers are reviewed. Electronic copies of published articles are transferred to **Vernadsky National Library** for open access on-line. Abstracts of articles are published in «**Ukrainian Review Journal**», series «Medicine»

Journal of «Запорожский медицинский журнал»
<http://zsj.zsmu.edu.ua>
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhya,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
med.jur@zsmu.zp.ua

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – проф. **Ю.М. КОЛЕСНИК**,
Зам. гл. редактора – проф. **В.А. ВИЗИР**
Ответственный секретарь – проф. **В.В. СЫВОЛАП**
проф. **Н.А. ВОЛОШИН**, проф. **Е.Г. КНЫШ**, проф. **Ю.Я. КРУТЬ**,
проф. **И.А. МАЗУР**, проф. **С.Н. НЕДЕЛЬСКАЯ**,
акад. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, проф. **А.С. НИКОНЕНКО**,
проф. **А.И. ПАНАСЕНКО**, проф. **С.И. КОВАЛЕНКО**,
проф. **В.А. ТУМАНСКИЙ**, проф. **В.И. ФИЛИМОНОВ**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

проф. **М.Н. АЛЕХИН** (Москва, Россия), проф. **Рышард АНДЖЕЯК** (Вроцлав, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь),
проф. **О.Я. БАБАК** (Харьков), проф. **В.И. БАЧУРИН** (Запорожье),
проф. **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье), проф. **Маргус ВИИГИМАА** (Таллинн, Эстония),
д-р мед. н. **А.В. ВОЗНЫЙ** (Запорожье), проф. **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),
проф. **М.Л. ГОЛОВАХА** (Запорожье), проф. **А.В. ГУБКА** (Запорожье),
проф. **Н.Г. ЗАВГОРОДНЯЯ** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),
проф. **Луциуш ЗАПРУТКО** (Познань, Польша), проф. **Марек ЗЕНТЕК** (Вроцлав, Польша),
д-р фарм. н. **А.Г. КАПЛАУШЕНКО** (Запорожье), проф. **В.Н. КЛИМЕНКО** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Л.А. КОВАЛЬЧУК** (Тернополь),
проф. **А.А. КОЗЕЛКИН** (Запорожье), проф. **Н.А. КОРЖ** (Харьков)
чл.-корр. НАН, акад. НАМН Украины **О.В. КОРКУШКО** (Киев),
проф. **О.В. КРАЙДАШЕНКО** (Запорожье), проф. **Г.А. ЛЕЖЕНКО** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЛИСОВОЙ** (Харьков),
проф. **Кшиштоф НАРКЕВИЧ** (Гданск, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **В.З. НЕТЯЖЕНКО** (Киев),
проф. **Петер НИЛЬССОН** (Мальме, Швеция),
проф. **Дженнаро ПАГАНО** (Неаполь, Италия), доц. **О.П. ПАХОЛЬЧУК** (Запорожье),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **Т.А. ПЕРЦЕВА** (Днепропетровск),
проф. **А.С. СВИНЦИЦКИЙ** (Киев), проф. **В.Д. СЫВОЛАП** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **Ю.И. ФЕЩЕНКО** (Киев),
проф. **Генриетта ФАРКАШ** (Будапешт, Венгрия),
проф. **Свапандип Сингх Чимни**, (Амритсар, Индия),
проф. **Мариуш ЦИММЕР** (Вроцлав, Польша),
проф. **А.С. ШАЛЬМИН** (Запорожье), проф. **А.В. ЯГЕНСКИЙ** (Луцк)

РЕДАКЦИЯ:

Начальник редакционно-издательского отдела **В.Н. Миклашевский**
Литературный редактор **О.С. Савеленко** Технический редактор **О.И. Чумакова**

Свидетельство о регистрации **КВ №20603-10403ПР от 27.02.2014 г.**

Подписной индекс – **90253**

АТТЕСТОВАН ВАК Украины в области медицинских и фармацевтических наук –
постановление Президиума ВАК №1-05/4 от 14.10.2009 г.
Адрес редакции и издателя: Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
тел./факс: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
Веб-сайт журнала: <http://zsj.zsmu.edu.ua>

Направляемые в журнал статьи рецензируются. Электронные копии опубликованных статей передаются в **Национальную библиотеку им. В. Вернадского** для открытого доступа в режиме on-line. Рефераты статей публикуются в «**Українському реферативному журналі**», серия «Медицина». Редакция может публиковать материалы, не разделяя мнение автора.

Рекомендован к печати Ученым советом ЗГМУ протокол №8 от 19.03.2014 г.

Подписан в печать 21.03.2014 г. Отпечатано в типографии ООО «Х-ПРЕСС»
Формат 60x84/8. 69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18
Бумага мелованная. тел. (061) 220-42-29
Усл. печат. л. 6. Свидетельство о госрегистрации
Тираж 200 экз. Зак. №3/14 АОО №198468 от 01.07.1999г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2014

Оригинальные исследования

Original researches

- Сиволап В. Д., Кисельов С. М., Алферов А. О.**
Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії
- Михайловська Н. С.**
Клінічна ефективність гліклазиду модифікованого вивільнення після перенесеного інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу
- Земляний Я. В.**
Динаміка структурно-функціональних змін серця та рівнів GDF 15 і NTproBNP на тлі терапії кандесартаном і раміприлом у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії
- Лашкул Д. А.**
Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, що асоційована з нирковою дисфункцією
- Нетьазенко В. З., Бідзіля П. П.**
Структурні зміни міокарда при хронічній серцевій недостатності II функціонального класу на тлі надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння
- Клименко В. Н., Сиволап Д. В., Кравченко С. М., Захарчук А. В., Вакуленко В. В., Кравченко Б. С.**
Сравнительный анализ течения послеоперационного периода после лапароскопической холецистэктомии и минимального лапаротомного доступа
- Никоненко А. А.**
Особенности локализации и варианта хирургического лечения аневризм непарных висцеральных ветвей аорты
- Сиволап В. В., Курілець Л. О.**
Особенности диастолической функции левого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію
- Кузнецова Л. Ф., Богослав Т. В., Решетилів Ю. И.**
Рациональная стратегия ведения пациентов с внебольничной пневмонией в пожилом и старческом возрасте
- Боярська Л. М., Іванова К. О., Кравець Л. В., Левчук Т. О.**
Особенности вариабельности сердечного ритма у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою
- Левик Е. Н.**
Прогностическое значение иммуногистохимического маркера HER2/neu у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии
- Нерянова Ю. Н., Кузьменко Л. В.**
Опыт применения гирудотерапии в комплексном лечении головокружения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией
- 5 Syvolap V. D., Kyselov S. M., Alferov A. A.**
Selecting of statins optimum dosage regimen in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy
- 8 Mykhailovska N. S.**
Clinical efficacy of gliclazide with modified release after myocardial infarction in patients with concomitant type 2 diabetes
- 13 Zemlyaniy Ya. V.**
Dynamics of structural and functional changes of the heart and the levels of GDF 15 and NT pro BNP on the candesartan and ramipril therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of arterial hypertension
- 18 Lashkul D. A.**
Structural and functional changes of the heart in patients with chronic ischemic heart failure, associated with renal dysfunction
- 22 Netyazhenko V. Z., Bidzilya P. P.**
Structural myocardial changes in chronic heart failure of II functional class based on overweight and abdominal obesity
- 26 Klimenko V. N., Syvolap D. V., Kravchenko S. M., Zakharchuk A. V., Vakulenko V. V., Kravchenko B. S.**
Comparative analysis of the postoperative period after laparoscopic cholecystectomy and minimal laparotomical access
- 29 Nykonenko A. A.**
Features of localization and type of surgical treatment of aneurysms of unpaired visceral aortal branches
- 32 Syvolap V. V., Kurilets L. O.**
Features of the left ventricle diastolic function in patients with community acquired pneumonia
- 36 Kuznetsova L. F., Bogoslav T. V., Reshetilov Yu. I.**
Rational strategy of pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia at elderly and senile eage
- 39 Boyarskaya L. N., Ivanova K. A., Kravets L. V., Levchuk T. O.**
Peculiarities of heart rate variability in children with gastroesophageal reflux disease
- 44 Levyk O. M.**
Prognostic value of immunohistochemical marker HER2/neu in patients resected for gastric cancer stage IIIA
- 48 Neryanova Yu. N., Kuzmenko L. V.**
Experience of the use of hirudotherapy in the complex therapy of dizziness

- Завгородняя Н. Г., Денисова О. О., Веснина Н. А., Кудинова-Савченко Н. А.** 51 **Zavgorodnyaya N. G., Denisova O. O., Vesnina N. A., Kudinova-Savchenko N. A.**
Улучшение состояния регионарной гемодинамики глазного яблока как способ лечения оптической нейропатии при осложненной близорукости высокой степени
Improving the conditions of regional hemodynamics of the eyes as a method of treatment in optic neuropathy at short-sightedness of high degree
- Тугушев А. С., Михантьев Д. И., Нешта В. В., Акиншин В. П., Каулько А. Н., Петраш А. Н.** 55 **Tugushev A. S., Mikhantyev D. I., Neshta V. V., Akinshin V. P., Kaulko A. N., Petrash A. N.**
Роль почечной дисфункции в развитии осложнений цирроза печени
Role of renal dysfunction in development of cirrhosis complications
- Прилуцкий А. С., Абылгазинова Н. Б., Ткаченко К. Е.** 58 **Prilutskiy A. S., Abylgazinova N. B., Tkachenko K. Ye.**
Исследование уровней интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом
Interleukin-4 and specific IgE to oranges levels study in persons with allergic anamnesis
- Авраменко Н. В., Кабаченко О. В., Барковский Д. Е., Михайленко М. О., Шкроботко Н. В.** 62 **Avramenko N. V., Kabachenko O. V., Barkovsky D. E., Mykhailenko M. O., Shkrobotko N. V.**
Факторы риска рождения детей из дистрессом
Risk factors delivery of the newborns with distress
- Михалюк Є. Л., Діденко М. В., Малахова С. М.** 64 **Mikhalyuk E. L., Didenko M. V., Malakhova S. M.**
Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у бігунів на короткі дистанції
Features of autonomic regulation of heart rate, central hemodynamics and physical performance in short-distance runners
- Слинько О. М., Павлюченко М. І., Міхисор І. П., Шалімов В. І., Сапронов О. А.** 69 **Slinko O. M., Pavliuchenko M. I., Mikhisor I. P., Shalimov V. I., Sapronov O. A.**
Сучасна тактика ведення післяпологових гнійно-септичних ускладнень
Modern tactics of observation the postpartum purulent-septic complications
- Обзоры**
- Алипова О. Е.** 72 **Alypova O. E.**
Артеріальна гіпертензія в контексті судинного ремоделювання: вирішені та невирішені питання
Arterial hypertension in vascular remodelling context: solved and unsolved questions
- Каджарян В. Г., Мельник А. И., Бидзиля П. П., Соловьев А. О.** 77 **Kadzharyan V. G., Melnyk A. I., Bidzilya P. P., A. O. Solovyuk**
Другие специфические типы сахарного диабета
Other specific types of diabetes mellitus
- Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г.** 82 **Hladkykh F. V., Stepaniuk N. H.**
Сучасні підходи до послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації
New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize
- Мягков С. А., Мягков А. П., Семенов А. С., Наконечный С. Ю.** 87 **Myagkov S. A., Myagkov A. P., Sementsov A. S., Nakonechniy S. Y.**
Методические аспекты и современные модальности магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатических компрессионных переломов позвоночника
Resonance imaging in the diagnostics of metastatic vertebral compression fractures
- Вопросы фармации**
- Одинцова В. М., Пругло Є. С., Гоцуля А. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.** 94 **Odintsova V. M., Pruglo Ye. S., Gotsulya A. S., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.**
Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот
Antihypoxic activity of salts of (2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids
- Бушуєва І. В., Пархоменко Л. І., Книш Є. Г., Панасенко О. І.** 97 **Bushueva I. V., Parkhomenko L. I., Knysh Ye. G., Panasenko O. I.**
Застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань
Application of the morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetates for the treatment and prevention of some diseases
- Білай І. М., Михайлюк Є. О., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.** 100 **Belay I. M., Mihayluk E. O., Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.**
Среднеефективна доза 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті
The average effective dose of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in experimental hepatitis
- Review**

- Чорноус В. О., Паламар А. О., Яремій І. М., Яковичук Н. Д., Вовк М. В.**
Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот
- Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С.**
Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот
- Суходуб Л. Б., Осолодченко Т. П., Христян Г. Є., Штикер Л. Г., Козубова Г. М., Шульга Н. М., Невмержицький В. В., Казмірчук В. В.**
Вплив протимікробних компонентів біокомпозитних матеріалів на основі гідроксиапатиту на адгезію мікроорганізмів
- Литвиненко Т. Н.**
Перспективы использования полимерных пленок для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин
- Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Моряк З. Б., Ткаченко Г. І.**
Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотріазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії
- Бабинцева Л. Ю.**
Обоснование системы рисков фармацевтического рынка в обеспечении качества оказания медицинской помощи
- Вопросы медицинского и фармацевтического образования*
- Залізняк В. О., Круть Ю. Я., Жаркіх А. В., Павлюченко М. І.**
Досвід роботи кафедри акушерства та гінекології з підготовки студентів медичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка»
- Нікіфоров О. А.**
Сучасні педагогічні аспекти викладання репродуктивної андрології під час проведення курсу тематичного удосконалення з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї
- Панасенко О. І., Гоцуля А. С., Сафонов А. А., Буряк В. П., Мельник І. В., Щербина Р. О.**
Методичні особливості при вивченні токсикологічної хімії
- Тихоновський О. В.**
Особливості педагогічного спілкування на етапі адаптації іноземних студентів до навчання у ВНЗ
- Кефели-Яновская Е. И.**
Основные принципы применения информационных технологий в совершенствовании подготовки студентов на первых курсах обучения в медицинских университетах
- Денисенко С. В.**
Диагностика и прогнозирование состояний при экстракорпоральном оплодотворении на основе онтологии знаний
- 103 Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremiy I. M., Yakovychuk N. D., Vovk M. V.**
Synthesis and evaluation of antioxidant, antimicrobial and antifungal effect of [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids
- 107 Samelyuk Yu. G., Kaplaushenko A. G., Pruglo Ye. S.**
Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl (3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acids
- 112 Sukhodub L. B., Osolodchenko T. P., Khristyan G. E., Shtiker L. G., Kozubova G. M., Shulga N. M., Nevmerzhitskiy V. V., Kazmirchuk V. V.**
Influence of antimicrobial components of the hydroxyapatite based biocomposites on microorganisms adhesion
- 115 Litvinenko T. M.**
Perspective of polymeric films use for treatment of urogenital system inflammatory diseases in women
- 118 Kucherenko L. I., Khromilyova O. V., Moryak Z. B., Tkachenko H. I.**
Choice of optimal conditions of Isoniazid and Thiotriazolin artificial mixture analysis by high-performance liquid chromatography method
- 121 Babintseva L. Yu.**
Substantiation of the pharmaceutical market risks system ensuring the quality of health care
- Innovations in medical and pharmaceutical education*
- 124 Zaliznyak V. A., Kryt' Yu. Yu., Zharkih A. V., Pavliuchenko M. I.**
The experience of obstetrics and gynecology for the preparation of medical students to the licensing exam «Krok-2. General medical training»
- 127 Nikiforov O. A.**
Modern pedagogical aspects of teaching the reproductive andrology during course of thematic improvement on reproductive health and family planning
- 130 Panasenko O. I., Hotsulya A. S., Safonov A. A., Buryak V. P., Melnik I. V., Sherbyna R. O.**
Methodological features of the study of toxicological chemistry
- 132 Tikhonovskiy O. V.**
Peculiarities of pedagogic communication on the stage of foreign student's adaptation to study in higher educational institution
- 135 Kefeli-Yanovska O. I.**
Basic principles of information technologies use in the improvement in training of the first-year students of medical universities
- 137 Denysenko S. V.**
Diagnosis and prognosis of states in invitro fertilization based on the ontology knowledge



В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, А. О. Алферов

Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, тромболітична терапія, статини.

У 67 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії вивчили клінічний перебіг, коагуляційний та агрегаційний гемостаз, структурно-функціональні показники серця для визначення оптимального режиму дозування статинів. У хворих, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, відзначили легший перебіг захворювання, меншу частоту виникнення ускладнень, зниження згортальної здатності крові та вищу толерантність до фізичного навантаження на тлі збільшення потужності глобальної систолічної функції лівого шлуночка.

Выбор оптимального режима дозирования статинов у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии

В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, А. А. Алферов

У 67 больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии изучали клиническое течение, коагуляционный и агрегационный гемостаз, структурно-функциональные показатели сердца для определения оптимального режима дозирования статинов. У больных, получавших средне- и высокодозовые режимы дозирования статинов, отметили более легкое клиническое течение заболевания, меньшую частоту возникновения осложнений, снижение свертывающей способности крови и более высокую толерантность к физической нагрузке на фоне увеличения мощности глобальной систолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, статины.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 5–7

Selecting of statins optimum dosage regimen in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

V. D. Syvolap, S. M. Kyselov, A. A. Alferov

In 67 patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy were included into the study. Clinical symptoms, coagulation and aggregation status, structural and functional parameters of the heart were studied to determine the optimal dosing regimen of statins. Patients treated by high- and medium-dosing regimens of statins noted mild clinical course of the disease and higher exercise tolerance. Lower incidence of complications, reduced blood coagulation abilities were detected on the background of increasing of the power of the global left ventricular systolic function.

Key words: Q-wave myocardial infarction, thrombolytic therapy, statins.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 5–7

Серцево-судинні захворювання нині є основною причиною смертності в Україні [1]. Незважаючи на пріоритетну роль ангіопластики в лікуванні гострого Q-інфаркту міокарда (Q-ІМ), що продемонстровано під час останніх клінічних випробувань [2], в умовах нашої країни не втрачає актуальності фармакологічна реканалізація інфаркт-зумовленої артерії, тобто тромболітична терапія (ТЛТ) [4]. Однак при проведенні ТЛТ не вдається досягти у багатьох випадках оптимальної реперфузії міокарда, що зумовлює активний пошук факторів, котрі підвищують ефективність призначення ТЛТ, і медикаментів, що здатні покращити перебіг Q-ІМ [6,7]. У цьому контексті стабілізація атеросклеротичного процесу є пріоритетним завданням після ТЛТ у хворих на гострий Q-ІМ [4,5]. Плеотропні ефекти статинів дали можливість обґрунтувати раннє призначення препаратів цієї групи хворим після ТЛТ, але існують певні розбіжності щодо дози, яку доречно призначати за таких умов [3,6].

Мета роботи

Вивчити вплив різних режимів дозування статинів на клінічний перебіг, особливості коагуляційно-агрегаційного гемостазу, внутрішньосерцевої гемодинаміки та частоту

виникнення ускладнень у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка після тромболітичної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 67 пацієнтів (43 чоловіки і 24 жінки), середній вік – 64,5±7,2 року, що надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» з діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих призначали за Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q) від 03.11.2011 р.

Усі хворі отримали тромболітичну терапію із включенням стрептокінази та базисну терапію, що передбачала призначення статинів, антикоагулянтів (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагрегантів (аспірин і клопідогрель), бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ у цільових дозах, нітратів за потреби. Залежно від режиму дозування статинів хворих розподілили на групи: перша (18 осіб) – низькодозовий режим (аторвастатин 20 мг/добу або



розувастатин 10 мг/добу), друга (27 осіб) – середньодозовий (аторвастатин 40 мг/добу або розувастатин 20 мг/добу), третя (22 особи) – високодозовий (аторвастатин 80 мг/добу або розувастатин 40 мг/добу). Групи співвідносні за віком, статтю хворих та наявністю у них супутніх захворювань.

Усім пацієнтам виконали клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ на 5 добу та 6-хвилинний тест ходьби наприкінці лікування (14 доба). ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері My Lab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні й гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) серця. Показники агрегації тромбоцитів оцінювали на двоканальному лазерному агрегометрі AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Білорусь). Як індуктор агрегації використовували адреналін. Вивчали ступінь (%), швидкість (% за хв) і час агрегації (хв).

Статистично результати опрацьовували на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описову статистику наведено у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні і Вілкоксона, достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Для визначення характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

При клінічному аналізі (табл. 1) у другій та третій групах у порівнянні з першою виявили суттєво меншу кількість ангінозних нападів на добу (на 56,3%, $p < 0,05$ і 62,5%, $p < 0,05$ відповідно), тривалість ангінозного болю (на 68,9%, $p < 0,05$ і 62,1%, $p < 0,05$ відповідно); у третій групі суттєво менше було пацієнтів із важкою гострою серцевою недостатністю (на 38,7%, $p < 0,05$) та шлуночковими порушеннями ритму (на 45,5%, $p < 0,05$). Протягом 6-хвилинного тесту ходьби пацієнти третьої групи пройшли більшу дистанцію, ніж хворі першої та другої груп (на 18,3%, $p < 0,05$ і 16,8%, $p < 0,05$ відповідно).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=27)	3 група (n=22)
Кількість нападів стенокардії/добу	3,2±0,32	1,4±0,43*	1,2±0,28*
Тривалість ангінозного болю, днів	2,9±0,12	0,9±0,27*	1,1±0,16*
Killip III–IV, %	22,2%	18,5%	13,6%*
Шлуночкові аритмії, %	16,7%	14,8%	9,1%*
6-хвилинний тест ходьби, м	325±3,5	331±6,9	398±2,3**

Примітки: * – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ($p < 0,05$); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ($p < 0,05$).

Виявлені дані вказують, що пацієнти, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, мали менші клінічні прояви ішемічної хвороби серця, перебіг захворювання був легшим, частота виникнення ускладнень перебігу була меншою, толерантність до фізичного навантаження збільшувалась при застосуванні високих доз статинів.

Вивчення коагуляційного гемостазу (табл. 2) продемонструвало, що протромбін у третій групі нижчий, ніж у першій і другій групах (на 13,1%, $p < 0,05$ і 29,2%, $p < 0,05$ відповідно), як і фібриноген (на 10,2%, $p < 0,05$ і 10,5%, $p < 0,05$ відповідно). Ступінь агрегації тромбоцитів у першій групі виявився вищим, ніж у другій і третій групах (на 15,5%, $p < 0,05$ і 21,0%, $p < 0,05$ відповідно), швидкість агрегації була суттєво більшою у першій групі, ніж у третій (на 26,7%, $p < 0,05$), а час агрегації – значно менший (на 16,2%, $p < 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика системи гемостазу

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=27)	3 група (n=22)
Коагуляційний гемостаз			
Протромбін, %	93,1±3,1	106,4±2,4	82,3±1,9**
Фібриноген, г/л	3,36±0,05	3,37±0,07	3,05±0,06**
Гематокрит, од.	0,43±0,04	0,43±0,12	0,46±0,2
Власна ретракція, %	35,4±7,5	33,2±4,6	36,8±3,2
Сумарна ретракція, %	58,4±4,8	50,9±2,8	56,3±4,1
Агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	52,8±0,5	44,6±0,7*	41,7±1,0*
Час, хв	6,8±0,7	7,5±0,6	7,9±0,3*
Швидкість, % за хв	27,7±0,6	23,4±0,5	20,3±0,3*

Примітки: * – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ($p < 0,05$); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ($p < 0,05$).

Такі особливості, ймовірно, віддзеркалюють плеотропні ефекти статинів щодо зниження згортальної здатності крові на рівні як коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу.

Вивчаючи структурно-функціональні показники серця (табл. 3), у третій групі у порівнянні з першою та другою визначили суттєву перевагу кінцево-діастолічного (на 13,3%, $p < 0,05$ і 15,9%, $p < 0,05$ відповідно), кінцево-систолічного (на 17,8%, $p < 0,05$ і 24,3%, $p < 0,05$ відповідно) розмірів і фракції викиду (на 13,6%, $p < 0,05$); у другій і третій групах у порівнянні з першою більшими виявились ударний об'єм (на 30,4%, $p < 0,05$ і 22,7%, $p < 0,05$ відповідно), ударний індекс (на 45,3%, $p < 0,05$ і 46,7%, $p < 0,05$ відповідно), серцевий викид (на 27,9%, $p < 0,05$ і 27,3%, $p < 0,05$ відповідно) і серцевий індекс (на 33,7%, $p < 0,05$ і 37,2%, $p < 0,05$ відповідно), що свідчить про збільшення потужності глобальної систолічної функції ЛШ у групах із високодозовими режимами прийому статинів.

Крім того, у другій і третій групах у порівнянні з першою виявлено більші значення швидкості кровотоку під час раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (на 25,5%, $p < 0,05$ і 46,8%, $p < 0,05$ відповідно) і співвідношення



Таблиця 3

Структурно-функціональні показники серця

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=27)	3 група (n=22)
ЛП, см	3,7±0,35	4,05±0,47	4,22±0,23
МШП, см	0,93±0,15	1,10±0,12	0,97±0,08
ҚДР ЛШ, см	5,70±0,42	5,83±0,23	5,03±0,14**
ЗС ЛШ, см	1,14±0,06	1,16±0,04	1,17±0,14
КСР ЛШ, см	4,75±0,12	5,01±0,17	4,03±0,13**
ВТС, од.	0,41±0,06	0,39±0,04	0,43±0,08
ІММ ЛШ, г	102,8±8,1	139,7±5,3	121,3±7,6
ФВ, %	44,1±0,9	43,5±2,3	50,1±1,0**
УО, мл	54,6±4,6	71,2±6,2*	67,0±4,1*
УІ, мл/м ²	30,2±5,5	43,9±2,7*	44,3±3,8*
СВ, л/хв	4,54±0,23	5,81±0,11*	5,78±0,15*
СІ, л/хв/м ²	2,58±0,20	3,45±0,21*	3,54±0,18*
VE, м/с	0,47 (0,41; 0,52)	0,59 (0,52; 0,63)*	0,69 (0,66; 0,75)*
VA, м/с	0,52 (0,49; 0,57)	0,32 (0,31; 0,36)*	0,41 (0,37; 0,43)*
VE/VA	0,84±0,07	1,42±0,08*	1,53±0,06*
DT, мс	161,9±2,3	127,4±1,5*	131,3±1,9*
IVRT, мс	118,3±2,4	79,4±3,2*	96,4±2,5*
СртТЛА, мм рт.ст.	32,6±7,1	31,5±4,2	29,3±2,1
Феномен спонт. контрастування	12,1%	3,7%	4,5%
Аневризма ЛШ	16,7%	11,1%	9,1%
Тромб ЛШ	5,5%	7,4%	0%

Примітки: * – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою (p<0,05); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою (p<0,05).

Список літератури

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітико-статистичний посібник / [за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К., 2013. – 240 с.
2. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients / E. Boersma // Eur. Heart J. – 2006; 27: 779 – 88.
3. Briel M. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients / M. Briel, N. Vale, G.G. Schwartz [et al.] // Int J. Cardiol. – 2011. – Online First.
4. Halvorsen S. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention / S. Halvorsen, K. Huber // Thromb. Haemost. – 2011; 105: 390 – 5.
5. Hulten E. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials / E. Hulten, J.L. Jackson, K. Douglas [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – V. 166. – P. 1814–1821.
6. Morrissey R.P. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? / R.P. Morrissey, G.A. Diamond, S. Kaul // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 54. – P. 1425–1433.
7. Vale N. Statins for acute coronary syndrome / N. Vale, A.J. Nordmann, G.G. Schwartz [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – №6:CD006870.

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.
Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kiseluyv@bk.ru.
Алферов А.О., студент V курсу медичного факультету, Запорізький державний медичний університет.

швидкостей трансмітрального кровотоку (на 69,0%, p<0,05 і 82,1%, p<0,05 відповідно) на тлі менших значень швидкості кровотоку під час систоли передсердь (на 38,5%, p<0,05 і 21,2%, p<0,05 відповідно), часу уповільнення трансмітрального кровотоку (на 21,3%, p<0,05 і 18,9%, p<0,05 відповідно) та часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (на 32,8%, p<0,05 і 18,5%, p<0,05 відповідно). Це свідчить про більшу вираженість порушень діастолічної функції ЛШ на тлі низькодозових режимів лікування статинами.

Висновки

Пацієнти, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, мали менші клінічні прояви ішемічної хвороби серця, легший перебіг захворювання, меншу частоту виникнення ускладнень.

При застосуванні середніх і високих доз статинів спостерігається зниження згортальної здатності крові на рівні як коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу.

При застосуванні високих доз статинів у підгострому періоді Q-інфаркту міокарда встановлено вищу толерантність до фізичного навантаження на тлі збільшення потужності глобальної систолічної функції ЛШ.

Використання низькодозових режимів лікування статинами супроводжується більш вираженими порушеннями діастолічної функції ЛШ.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження патогенетичних механізмів та особливостей клінічного перебігу гострого Q-інфаркту міокарда ЛШ дозволять визначити можливі шляхи профілактики життєво небезпечних ускладнень та оптимізувати лікувальну тактику.

References

1. Kovalenko, V. M. & Kornatskii V. M. (Eds.) (2013) *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihhu. Dynamika ta analiz [Regional medical and social problems of cardiovascular system diseases. Dynamics and analysis. Analytic statistic textbook]*. Kyiv [in Ukrainian].
2. Boersma E. (2006). Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*, 27(7), 779–788.
3. Briel M., Vale, N., Schwartz, G. G. & [et al.] (2011) Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. *Int J. Cardiol.* Online First.
4. Halvorsen, S., & Huber, K. (2011). The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thrombosis and haemostasis*, 105(3), 390–395.
5. Hulten, E. (2006). The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*, 166(17), 1814–1821.
6. Morrissey, R. P. & Diamond, G. A., Kaul S. (2009) Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54, 1425–1433.
7. Vale N., Nordmann A. J., Schwartz, G. G. & [et al.] (2011) Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 6:CD006870.

Поступила в редакцію 17.03.2014 г.



Н. С. Михайловська

Клінічна ефективність гліклазиду модифікованого вивільнення після перенесеного інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, гліклазид, клінічний перебіг, глюкометаболічний контроль, гуморальні показники.

Дослідили ефективність гліклазиду модифікованого вивільнення у 99 хворих після інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу за його впливом на клінічний перебіг захворювання, а також глюкометаболічний контроль і гуморальні показники. Доведено, що гліклазид модифікованого вивільнення при тривалому застосуванні після інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, що виявляється у зменшенні частоти розвитку нефатального інфаркту міокарда та смертності у 2,29 рази протягом 12 місяців спостереження. Препарат забезпечує ефективний глюкометаболічний контроль та оптимальну переносимість, зменшує виразність гіперінсулінемії, гіперлептинемії та прояви ендотеліальної дисфункції, запобігає процесам тромбоутворення, зменшує концентрацію прозапальних цитокінів протягом 6 і 12 місяців терапії.

Клиническая эффективность гликлазида модифицированного высвобождения после перенесенного инфаркта миокарда у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Н. С. Михайловская

Исследовали эффективность гликлазида модифицированного высвобождения у 99 больных после инфаркта миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа по его влиянию на клиническое течение заболевания, а также глюкометаболический контроль и гуморальные показатели. Доказано, что гликлазид модифицированного высвобождения при длительном применении после инфаркта миокарда у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа положительно влияет на клиническое течение заболевания, что проявляется в уменьшении частоты развития нефатального инфаркта миокарда и смертности в 2,29 раза в течение 12 месяцев наблюдения. Препарат обеспечивает эффективный глюкометаболический контроль и оптимальную переносимость, уменьшает выраженность гиперинсулинемии, гиперлептинемии и проявления эндотелиальной дисфункции, предупреждает процессы тромбообразования, уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов в течение 6 и 12 месяцев терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, гликлазид, клиническое течение, глюкометаболический контроль, гуморальные показатели.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 8–12

Clinical efficacy of gliclazide with modified release after myocardial infarction in patients with concomitant type 2 diabetes

N. S. Mykhailovska

Investigated the efficiency of Gliclazide with modified release in 99 patients after myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes by its effect on the clinical course of the disease, glucometabolic control and humoral indicators. Proved that Gliclazide with modified release long-term use after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes has a positive effect on the clinical course of the disease, which manifested in a decrease of the incidence of nonfatal myocardial infarction and mortality at 2.29 times during 12 months of observation. The drug provides an effective glucometabolic control and optimal portability, reduces the severity of hyperinsulinemia, hyperleptinemia and manifestation of endothelial dysfunction, prevents thrombus formation processes, reduces the concentration of proinflammatory cytokines on 6 and 12 months of therapy.

Key words: Q-myocardial infarction, type 2 diabetes, Gliclazide, clinical course, glucometabolic control, humoral parameters.

Запорожье medical journal 2014; №2 (83): 8–12

Сьогодні немає однозначного підходу до корекції гіперглікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) при виникненні гострого інфаркту міокарда (ІМ) [1–5]. У більшості спеціалізованих установ при розвитку гострого коронарного синдрому у хворих на ЦД застосовують дрібне три-чотириразове введення невеликих доз інсуліну короткої дії [1–3]. Такий підхід зумовлений тим, що інсулін при ІМ не тільки знижує рівень глікемії, але й виявляє метаболічну, фібринолітичну, антиоксидантну, протизапальну, вазодилатуючу дії [5]. Однак у певній частині хворих традиційне призначення інсуліну відповідно до рівня глікемії не завжди дає змогу ефективно її коригувати через наявність інсулінорезистентності [4,5].

За сучасними вимогами, під час лікування цукрового

діабету слід намагатись досягти такі показники глікемії: до 7,0 ммоль/л натще і до 10 ммоль/л протягом дня після їди; рівень глікозильованого гемоглобіну не повинен перевищувати 7% [6–8]. Інтенсивна цукрознижувальна терапія дає змогу зменшити кардіоваскулярний ризик, оскільки, за даними дослідження ADVANCE, зростання рівня глікозильованого гемоглобіну навіть на 1% асоціюється зі збільшенням розвитку мікросудинних (на 26%) і макросудинних (на 22%) ускладнень [7,8].

Для досягнення відзначених цільових значень в арсеналі лікарів-ендокринологів є пероральні цукрознижувальні препарати: бігуаніди (метформін), похідні сульфонілсечовини (гліклазид, гліметірид), похідні тіазолідіндіону (розиглітазон, піоглітазон), інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза,



міглітол) [3,6,8]. У клінічних рекомендаціях Міжнародної діабетичної федерації (IDF), Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації вивчення діабету (EASD) метформін і препарати сульфонілсечовини є першим ступенем фармакотерапії пацієнтів із ЦД 2 типу. Однак у гострій фазі інфаркту міокарда при застосуванні метформіну існує певний ризик розвитку лактатацидозу. Піоглітазон або розиглітазон протипоказані пацієнтам із важкими кардіоваскулярними захворюваннями, серцевою недостатністю (рівень доказовості А). Інгібітори альфа-глюкозидази можна застосовувати як монотерапію, якщо хворі переносять їх добре (рівень доказовості В).

Нині найбільшу клінічну ефективність щодо зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень і найменшу частоту небажаних реакцій, у першу чергу гіпоглікемії, продемонструвала стратегія інтенсивної покрової цукрознижувальної терапії із застосуванням похідного сульфонілсечовини – гліклазиду модифікованого вивільнення [8–10]. Цей препарат знижує рівень глюкози у крові за рахунок збільшення секреції інсуліну β -клітинами та підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, що особливо важливо у пацієнтів із метаболічним синдромом. Гідрофільний матрикс забезпечує поступове вивільнення діючої речовини протягом 24 годин, і це відповідає циркадним коливанням глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу [11]. Плавний фармакокінетичний профіль забезпечує стабільний контроль глікемії та мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії. Протягом останніх досліджень доведено, що препарат зменшує прояви оксидативного стресу, відновлює функцію ендотелію, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, підвищує активність тканинного плазміногену і зменшує ризик розвитку мікротромбозів [8,10,11]. Однак недостатньо досліджень, протягом яких цілеспрямовано вивчали ефективність цього препарату у хворих на Q-інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу в гострому періоді захворювання та через 6, 12 місяців терапії.

Мета роботи

Вивчити ефективність гліклазиду модифікованого вивільнення після інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу за його впливом на клінічний перебіг захворювання, а також глюкометаболічний контроль і гуморальні показники протягом 12 місяців спостереження.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 99 хворих на Q-ІМ із супутнім цукровим діабетом 2 типу, зокрема 52 чоловіки (52,53%) і 47 жінок (47,47%), середній вік – $62,9 \pm 2,05$ року. Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ і Європейського товариства кардіологів (2003) [7,8]. Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно до критеріїв ВООЗ (1999) та Американської асоціації з діабету (2010) [8].

Усім хворим на Q-інфаркт міокарда після надходження до стаціонару виконали комплексне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.). Методом стратифікаційної рандомізації залежно від виду цукрознижувальної терапії хворих

розподілили на групи: основна – 28 осіб, яким додатково до базисної терапії як цукрознижувальний засіб призначали гліклазид модифікованого вивільнення (Діабетон MR, фірма «Servier», Франція) у дозі 30–60 мг перед сніданком; групу порівняння склали 71 хворий, які отримували цукрознижувальну терапію препаратом глібенкламід. Слід підкреслити, якщо у хворих була загроза розвитку гострих ускладнень цукрового діабету або на тлі інфаркту міокарда виникала його декомпенсація, рівень нормоглікемії досягали за допомогою інсулінотерапії в гострому періоді захворювання з подальшим переходом на пероральні цукрознижувальні препарати. Групи подібні за віком, статтю хворих, клініко-анамнестичними характеристиками та базисною терапією.

За допомогою імуноферментного методу визначали рівень ІІ-1 α , ІІ-6, ФНП- α (Diaclone, Франція), ендотеліну-1 (Biomedica, Австрія), інсуліноподібного фактора росту, інсуліну, С-пептиду, лептину, С-реактивного білка (DAI, США), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (Biopool, США) на повноплашковому автоматизованому аналізаторі Digiscan Microplate Reader SA400 (Австрія). Концентрацію глюкози, глікозильованого гемоглобіну досліджували з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська Республіка) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора. Усі реактиви використовували згідно з інструкцією, що додавалась до набору. Інсулінорезистентність вивчали за допомогою розрахунку індексів НОМА.

Обстежували хворих у гострому періоді, через 6 і 12 місяців.

Результати опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняльного аналізу незалежних вибірок із нормальним розподілом вірогідність відмінностей підтверджували використанням двовибіркового критерію t Стьюдента. При аналізі вибірок, що не відповідають законам нормального Гаусівського розподілу, використовували критерій Манна-Уїтні. Порівняння якісних показників здійснювали за допомогою критерію Фішера і χ^2 .

Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середня величина, m – помилка середньої величини.

Результати та їх обговорення

Клінічний перебіг гострого періоду Q-ІМ з ЦД 2 типу на тлі цукрознижувальної терапії наведено у таблиці 1.

За летальністю, частотою розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії, шлуночкової екстрасистоїї та шлуночкової тахікардії, суправентрикулярної екстрасистоїї, атріовентрикулярної блокади вірогідних відмінностей між основною групою і групою порівняння не зареєстрували. Середній клас ГСН був дещо вищим у хворих, які отримували глібенкламід (на 11,76%, $p > 0,05$). Гостру аневрizmu міокарда не зафіксували у жодного хворого, який отримував гліклазид MR, й у 4 (5,70%) пацієнтів, яким призначили глібенкламід.

Таблиця 1

Клінічний перебіг гострого Q-ІМ із ЦД 2 типу на тлі цукрознижувальної терапії (абс./%)

Показники	Гліклазид MR (n=28)	Глібенкламід (n=71)
Летальний наслідок захворювання	2 (7,14%)	6 (8,45%)
Рецидив інфаркту міокарда	–	4 (5,64%)
Середній клас ГСН (M±m)	1,36±0,19	1,52±0,13
Рання післяінфарктна стенокардія	12 (42,86%)	30 (42,25%)
Гостра аневризми міокарда	–	4 (5,64%)
Шлуночкова екстрасистолія	2 (7,14%)	5 (7,04%)
Шлуночкова тахікардія	1 (3,57%)	1 (1,41%)
Суправентрикулярна екстрасистолія	3 (11,54%)	16 (22,54%)
Суправентрикулярна тахікардія	–	1 (1,41%)
Атріовентрикулярні блокади I–III ступенів	–	4 (5,63%)
Перикардит	–	7 (9,86%)
Застійна СН перед випискою зі стаціонару (III–IV ФК)	1 (3,57%)	5 (7,04%)
Тест із 6-хвилинним ходінням, м	315,00±22,19	317,71±14,19
Середній функц. клас СН (за NYHA) (M±m)	2,2±0,14	2,24±0,10

Рецидив інфаркту міокарда виявили у 4 (5,64%), суправентрикулярну тахікардію – у 1 (1,41%), перикардит – у 7 (9,86%) хворих, яким призначено глібенкламід, не зафіксували у жодного пацієнта, який отримував гліклазид. Застійна серцева недостатність (СН) перед виписуванням зі стаціонару (III–IV ФК) розвинулась у 1 (3,57%) хворого основної групи, у 5 (7,04%) осіб групи порівняння. За середнім значенням функціонального класу серцевої недостатності та дистанцією за тестом 6-хвилинної ходьби пацієнти основної групи і групи порівняння вірогідно не відрізнялись.

Клінічний перебіг Q-ІМ із ЦД 2 типу на тлі цукрознижувальної терапії упродовж 12 місяців спостереження наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічний перебіг Q-ІМ із ЦД 2 типу на тлі цукрознижувальної терапії протягом 12 місяців спостереження (абс./%)

Показники	Гліклазид MR (n=28)	Глібенкламід (n=71)
Коронарна смерть	3 (10,71%)*	16 (24,62%)
Нефатальний інфаркт міокарда	1 (3,57%)*	13 (18,31%)
Нестабільна стенокардія	8 (28,57%)	13 (20%)
Коронарні втручання	1 (3,57%)	1 (1,53%)
Ішемічний інсульт	2 (7,14%)	1 (1,53%)

Примітка: * – вірогідність розбіжностей між групами лікування (p<0,05).

Додавання до базисної терапії гліклазиду модифікованого вивільнення асоціюється зі зменшенням смертності у 2,29 рази (p<0,05), а також частоти розвитку нефатального інфаркту міокарда на 14,74% (p<0,05) протягом 12 місяців терапії. За частотою виникнення інсульту та коронарних втручань групи хворих не відрізнялись. Частота повторних госпіталізацій щодо дестабілізації стану становила 8 (28,57%) випадків в основній групі, 13 випадків (20%) – у групі порівняння (p>0,05).

Отже, на тлі цукрознижувальної терапії гліклазидом модифікованого вивільнення спостерігається дещо сприятливіший клінічний перебіг захворювання, що виявляється у зменшенні випадків розвитку нефатального інфаркту міокарда та коронарної смерті протягом 12 місяців спостереження.

Вплив цукрознижувальної терапії на показники вуглеводного обміну, інсулінорезистентність і рівень лептину у хворих на Q-ІМ із МС протягом 6 і 12 місяців терапії наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників вуглеводного обміну та рівня лептину у хворих на інфаркт міокарда із ЦД 2 типу під впливом цукрознижувальної терапії (M±m)

Показник	Період спостереження	Гліклазид MR (n=28)	Глібенкламід (n=65)
Глюкоза, ммоль/л	Гострий період	11,09±0,53	12,26±0,54
	6 місяців	6,84±0,28****	9,45±0,43*
	12 місяців	6,89±0,17**	8,71±0,41*
HbA1C, %	Гострий період	8,62±0,52	8,66±0,28
	6 місяців	5,64±0,24**	7,78±0,36
	12 місяців	5,71±0,19***	7,69±0,13
Інсулін, мкМО/мл	Гострий період	26,74±2,84	25,02±1,65
	6 місяців	10,30±0,49***	23,14±1,67
	12 місяців	8,85±0,53**	24,70±1,49
Індекс НОМА, мОд/мл	Гострий період	14,27±1,90	14,23±0,98
	6 місяців	3,40±0,31****	9,98±0,91*
	12 місяців	2,91±0,16**	8,82±0,44*
Лептин, нг/мл	Гострий період	49,48±6,51	53,35±4,06
	6 місяців	24,73±2,17**	41,21±4,61
	12 місяців	20,85±3,58*	36,80±2,23*

Примітки: *, **, *** – вірогідність розбіжностей у порівнянні з початковим рівнем (p<0,05; p<0,01; p<0,001); *, **, *** – вірогідність розбіжностей між групами (p<0,05; p<0,01; p<0,001).

Концентрація глюкози у хворих основної групи була вірогідно меншою у порівнянні з початковим рівнем: через 6 місяців – на 38,32% (p<0,001), через 12 місяців – на 37,87% (p<0,05); у хворих групи порівняння: через 6 місяців – на 22,92% (p<0,05), через 12 місяців – на 28,30% (p<0,05).

Рівень глікозильованого гемоглобіну у хворих основної групи значно знижувався у порівнянні з початковим рівнем: через 6 місяців – на 34,57% (p<0,05), через 12 місяців – на 33,76% (p<0,01), а у пацієнтів групи порівняння мав тільки тенденцію до зменшення через 6 місяців – на 10,17%, через 12 місяців – на 11,2%. Рівень HbA1C був вірогідно меншим в основній групі через 6 місяців – на 27,51% (p<0,05), через 12 місяців – на 34,68% (p<0,05).



Рівень інсуліну через 6 місяців терапії у хворих основної групи був вірогідно нижчим, ніж початковий показник через 6 місяців – на 61,48% ($p < 0,01$), через 12 місяців – на 66,90% ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи порівняння визначено лише тенденцію. Рівень інсуліну істотно вищий у хворих групи порівняння, ніж у пацієнтів основної групи на 55,49% ($p < 0,05$) – через 6 місяців, на 64,17% ($p < 0,05$) – через 12 місяців.

Рівень лептину істотно знижувався у порівнянні з початковим в основній групі через 6 місяців – на 50,02% ($p < 0,05$), через 12 місяців – на 57,86% ($p < 0,05$); у групі порівняння він мав лише тенденцію до зменшення, залишаючись істотно вищим – на 43,34% ($p < 0,05$) через 12 місяців лікування.

Індекс НОМА у порівнянні з початковим рівнем вірогідно зменшувався у хворих основної групи: на 76,17% ($p < 0,01$) – через 6 місяців, на 79,61% ($p < 0,05$) – через 12 місяців терапії; у хворих групи порівняння на 29,87% ($p < 0,05$) – через 6 місяців, на 38,02% ($p < 0,05$) – через 12 місяців. Індекс НОМА у групі порівняння був вірогідно вищим, ніж в основній через 6 місяців – на 65,93% ($p < 0,05$), 12 місяців – на 67,01% ($p < 0,05$).

Побічну дію цукрознижувальної терапії у вигляді гіпоглікемічного стану не зафіксували.

Отже, гліклазид модифікованого вивільнення забезпечує ефективний глюкометаболічний контроль та оптимальну переносимість, що даватиме змогу хворим дотримуватись комплаєнсу, позитивно впливає на показники інсуліно-резистентності, зменшує виразність гіперінсулінемії та гіперлептинемії упродовж 6 і 12 місяців терапії.

Вплив цукрознижувальної терапії на нейрогуморальні показники наведено у таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка гуморальних показників у хворих на Q-інфаркт міокарда із ЦД 2 типу під впливом цукрознижувальної терапії (M±m)

Показник	Період спостереження	Гліклазид MR (n=28)	Глібенкламід (n=65)
ЕТ-1, нг/л	Гострий період	34,91±1,34	35,23±1,19
	6 місяців	15,75±1,08****	33,37±1,68
	12 місяців	11,73±0,45****	32,57±1,23
ІТАП-1, ІУ/мл	Гострий період	18,23±2,87	17,87±2,66
	6 місяців	6,55±0,45**	19,92±2,70
	12 місяців	3,73±0,43**	19,37±1,71
ІЛ-1α, пг/мл	Гострий період	354,51±15,95	383,64±7,51
	6 місяців	236,27±17,86*	256,51±16,02
	12 місяців	131,09±10,03**	175,59±11,39
ІЛ-6, пг/мл	Гострий період	463,47±38,21	473,48±26,12
	6 місяців	205,33±9,06**	357,18±12,77
	12 місяців	109,76±11,74****	273,02±7,01
ФНП-α, пг/мл	Гострий період	520,62±44,19	512,03±25,88
	6 місяців	259,80±10,70****	318,92±10,15**
	12 місяців	184,48±8,32**	288,87±9,49**

Примітки: *, **, *** – вірогідність розбіжностей у порівнянні з початковим рівнем ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$); *, **, *** – вірогідність розбіжностей між групами ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Під впливом терапії гліклазидом MR спостерігали зниження рівня ІТАП-1: через 6 місяців – на 64,07% ($p < 0,05$), через 12 місяців – на 79,53% ($p < 0,05$) від початкового рівня. У групі глібенкламід у виявили тенденцію до підвищення цього показника. Через 6 місяців рівень ІТАП-1 у групі глібенкламід більший на 67,12% ($p < 0,05$), а через 12 місяців – на 80,74% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою гліклазиду MR.

Цитокіновий профіль під впливом терапії гліклазидом також зазнав суттєвих змін: через 6 місяців від початку терапії концентрація ІЛ-1 була нижчою на 33,35% ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 55,69% ($p < 0,05$), ФНП-α – на 50,09% ($p < 0,001$); через 12 місяців: ІЛ-1 – на 63,02% ($p < 0,01$), ІЛ-6 – на 76,32% ($p < 0,001$), ФНП-α – на 64,56% ($p < 0,05$) нижчою у порівнянні з початковим рівнем. У хворих, які отримували гліклазид, через 6 місяців від початку терапії концентрація ІЛ-6 була нижчою на 42,51% ($p < 0,05$), ФНП-α – на 18,54% ($p < 0,05$); через 12 місяців: ІЛ-6 – на 58,02% ($p < 0,01$), ФНП-α – на 17,54% ($p < 0,05$) нижче у порівнянні з групою глібенкламід.

Під впливом терапії з гліклазидом MR визначено зниження рівня ендотеліну-1: через 6 місяців – на 54,88% ($p < 0,001$), через 12 місяців – на 66,39% ($p < 0,001$) від початкового рівня. Терапія глібенкламідом не впливала істотно на динаміку цього показника. У групі гліклазиду MR через 6 місяців рівень ендотеліну був меншим на 52,80% ($p < 0,01$), а через 12 місяців – на 63,98% ($p < 0,01$) у порівнянні з групою глібенкламід.

Наведені дані збігаються з результатами Б.М. Маньковського (2005), який спостерігав покращення ендотеліальної функції та досягнення показників нормоглікемії під дією гліклазиду модифікованого вивільнення у хворих із цукровим діабетом [11].

Отже, гліклазид здійснює нормалізуючий вплив на цитокіновий профіль, має позитивний ефект на функцію ендотелію та запобігає процесам тромбоутворення, що підтверджується поступовим зниженням рівня ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α, ЕТ-1 та ІТАП-1 протягом 12 місяців терапії.

Висновки

1. Гліклазид модифікованого вивільнення при тривалому застосуванні після інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2 типу позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, що виявляється у зменшенні частоти розвитку нефатального інфаркту міокарда та смертності у 2,29 раза протягом 12 місяців спостереження, забезпечує ефективний глюкометаболічний контроль та оптимальну переносимість.

2. У хворих на інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу гліклазид модифікованого вивільнення зменшує виразність гіперінсулінемії, гіперлептинемії та прояви ендотеліальної дисфункції, запобігає процесам тромбоутворення, зменшує концентрацію прозапальних цитокінів протягом 6 і 12 місяців терапії.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо вивчити вплив базисної терапії з додаванням як цукрознижувального препарату гліклазиду модифікованого вивільнення на виживаність хворих із цукровим діабетом 2 типу після інфаркту міокарда протягом п'яти років спостереження.



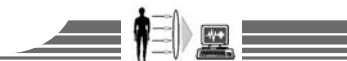
Список літератури

1. Каминский А.В. Особенности патогенеза и лечения сахарного диабета 2-го типа: дилеммы, заблуждения и консенсусы / А.В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 7(39). – С. 25–35.
2. Пекарева Е.В. Преимущества применения гликлазида MR у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Пекарева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 58–61.
3. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / [под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
4. Лыченко О.М. Лікування при цукровому діабеті 2-го типу. Коротке резюме систематичних оглядів Кокранівського співробітництва / О.М. Лыченко // Український медичний часопис. – 2007. – № 2(58). – III/IV. – С. 54–59.
5. Мітченко О.І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О.І. Мітченко // Український медичний часопис. – 2007. – № 2(58). – III/IV. – С. 4–13.
6. Обновленные рекомендации Американской ассоциации диабета по ведению сахарного диабета // Практична ангіологія. – 2010. – № 2. – С. 5–11.
7. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 17–30.
8. Диагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань : рекомендації Укр. асоціації кардіологів та Укр. асоціації ендокринологів. – К., 2008. – 29 с.
9. Standards of medical care in diabetes - 2013. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S. 11–S.66.
10. Маньковський Б.М. Цукровий діабет як фактор ризику серцево-судинних захворювань у жінок / Б.М. Маньковський // *Нова медицина*. – 2005. – № 1. – С. 38–39.
1. Kaminskij, A. V. (2011) Osobennosti patogeneza i lecheniya saharnogo diabeta 2-go tipa: dilemmy, zabluzhdeniya i konsensusy [Pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus: dilemmas, delusions and consensuses] *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*, 7(39), 25–35 [in Ukrainian].
2. Pekareva, E. V. (2012) Preimushhestva primeneniya gliklazida MR u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa [Advantages of using gliclazide MR in patients with type 2 diabetes]. *Problemy endokrinologii*, 2, 58–61 [in Russian].
3. Dedov, I. I. & Shestakova, M. V. (Eds.) (2011) *Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]*. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie ahenstvo [in Russian].
4. Ilchenko, O. M. (2007) Likuvannya pry tsukrovomu diabieti 2-ho typu. Korotke reziume systematichnykh ohliadiv Kokranivskoho spivrobotnytstva [Treatment of type 2 diabetes mellitus. A brief summary of systematic reviews of Cochrane collaboration] *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(58), III/IV, 54–59 [in Ukrainian].
5. Mitchenko, O. I. (2007) Vid imeni Robochoi hruppy z metabolichnoho syndromu, preddiabetu i sertsevo-suddynnykh zahvoriuvan Ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv i Ukrainskoi asotsiatsii endokrinologiv [On behalf of the Working Group of the metabolic syndrome, prediabetes and cardiovascular diseases Ukrainian Heart Association and Ukrainian Association of Endocrinologists] *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(58), III/IV, 4–13 [in Ukrainian].
6. (2010) Obnovlyonnye rekomendacii Amerikanskoj asociacii diabeta po vedeniyu saharnogo diabeta [Updated recommendations of the American Diabetes Association for diabetes management] *Praktychna anhiologia*, 2, 5–11 [in Ukrainian].
7. Nathan, D. M., Buse J. B., Davidson, M. B. & [et al.] (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetologia*, 52, 17–30.
8. (2008) *Diahnostika i likuvannya metabolichnoho syndromu, tsukrovoho diabetu i sertsevo-suddynnykh zahvoriuvan: rekomendatsii Ukrainskoi assotsiatsii kardiologiv ta Ukrainskoi asotsiatsii endokrinologiv* [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases: recommendations of Ukrainian Heart Association and Ukrainian Association of Endocrinologists] Kyiv [in Ukrainian].
9. Standards of medical care in diabetes – 2013. (2013) American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 36(1), 11–S.66.
10. Mankovskyi, B. M. (2005) Tsukrovyi diabet yak factor rysyku sertsevo-suyynykh zakhvoriuvan u zhinok [Diabetes mellitus as risk factor cardiovascular diseases in women] *Nova medytsyna*, 1, 38–39 [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Михайловська Н.С., д. мед. н., зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: natalizgmu@rambler.ru.

Поступила в редакцію 27.02.2014 г.



Я. В. Земляний

Динаміка структурно-функціональних змін серця та рівнів GDF 15 і NTproBNP на тлі терапії кандесартаном і раміприлом у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, кандесартан, раміприл, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія.

У 38 хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%), які перенесли інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією, дослідили динаміку структурно-функціональних змін серця та рівнів GDF 15 і NTproBNP на тлі терапії кандесартаном і раміприлом протягом 12 тижнів. Виявили, що прийом кандесартану та раміприлу сприяв зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка. На тлі терапії кандесартаном спостерігали суттєвіше покращення діастолічної функції лівого шлуночка зі зменшенням E/E' в порівнянні з раміприлом. Призначення кандесартану та раміприлу призводило до зниження рівнів GDF 15 і NTproBNP, при цьому динаміка рівня NTproBNP на тлі прийому кандесартану була більшою. Терапія кандесартаном і раміприлом забезпечувала покращення клінічного стану пацієнтів.

Динамика структурно-функциональных изменений сердца и уровней GDF 15 и NTproBNP на фоне терапии кандесартаном и рамиприлом у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии

Я. В. Земляной

У 38 больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%), перенесших инфаркт миокарда с коморбидной артериальной гипертензией, исследовали динамику структурно-функциональных изменений сердца и уровней GDF 15 и NTproBNP на фоне терапии кандесартаном и рамиприлом в течение 12 недель. Обнаружили, что прием кандесартана и рамиприла способствовал уменьшению гипертрофии левого желудочка. На фоне терапии кандесартаном отмечено более весомое улучшение диастолической функции левого желудочка с уменьшением E/E' по сравнению с рамиприлом. Назначение кандесартана и рамиприла приводило к снижению уровней GDF 15 и NTproBNP, при этом динамика уровня NTproBNP на фоне приема кандесартана была большей. Терапия кандесартаном и рамиприлом обеспечивала улучшение клинического состояния пациентов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кандесартан, рамиприл, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 13–17

Dynamics of structural and functional changes of the heart and the levels of GDF 15 and NT pro BNP on the candesartan and ramipril therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction on the background of arterial hypertension

Ya. V. Zemlyaniy

38 patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (EF>45 %) after myocardial infarction with comorbidity arterial hypertension were included into the study. Dynamics of structural and functional changes of the heart and the levels of GDF 15 and NTproBNP on the ramipril and candesartan therapy for 12 weeks were investigated. We found that candesartan and ramipril administration decrease LV hypertrophy. Therapy with candesartan compared with ramipril improve LV diastolic function, decrease E/E'. Administration of candesartan and ramipril led to decrease of GDF 15 and NTproBNP. Candesartan significantly increased dynamics of NTproBNP in patients. Therapy with candesartan and ramipril improve clinical condition of patients.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, candesartan, ramipril, myocardial infarction, hypertension.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 13–17

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є актуальною медичною проблемою в усьому світі та в Україні. Захворюваність на ХСН становить від 150 до 500 випадків на 100 тис. населення (0,15–0,5%), причому серед осіб віком понад 45 років цей показник подвоюється кожні 10 років [2]. Майже у 50% цих хворих визначають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СН ЗФВ). ХСН є результатом та ускладненням багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ): ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), та артеріальної гіпертензії (АГ) [1,2].

Незважаючи на поширеність СН ЗФВ, поки не розроблено єдиної стратегії лікування цього захворювання. Це пов'язано з обмеженою кількістю контрольованих досліджень у таких пацієнтів [11]. Найбільшим за обсягом дослідженням, яке присвячене лікуванню СН ЗФВ, є CHARM та його гілка Preserved. Дослідження CHARM Preserved показало, що застосування блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II) кандесартану при СНЗФВ хоча і не зменшує кардіоваскулярну смертність, але дозволяє знизити частоту госпіталізації, що робить його застосування обґрунтованим. У цьому дослідженні більшість пацієнтів мали в анамнезі



інфаркт міокарда, тому використання кандесартану може бути ефективним у хворих на СН ЗФВ, яка розвинулась після інфаркту міокарда [7]. Ефективним препаратом у лікуванні СН після перенесеного інфаркту міокарда є інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) раміприл. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні AIRE раміприл сприяв зниженню ризику смерті на 7%. Однак у цьому дослідженні взяли участь лише хворі на СН зі зниженою фракцією викиду. Тому питання щодо ефективності раміприлу у хворих на СН ЗФВ після інфаркту міокарда залишається відкритим [3].

Для діагностики й оцінювання перебігу СН ЗФВ останнім часом використовують біомаркери, серед них найбільш дослідженим є N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) [8]. Перспективним біомаркером СН ЗФВ є ростовий фактор диференціювання 15 (GDF 15). Рівень цього біомаркера корелює з важкістю проявів СН і показниками діастолічної дисфункції (ДД) [10,13]. Визначення динаміки рівнів NTproBNP та GDF 15 поряд із показниками ехокардіографії є перспективним для оцінювання ефективності лікування хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ.

Мета роботи

Оцінити динаміку структурно-функціональних змін серця, рівнів GDF 15 і NTproBNP на фоні терапії кандесартаном і раміприлом у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 38 хворих (33 чоловіки і 5 жінок) на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%), які перенесли інфаркт міокарда з коморбідною АГ I–III ступенів важкості (середній вік $64,3 \pm 1,3$ року). Давність інфаркту міокарда коливалась від 2 місяців до 3 років (середня давність – $23,8 \pm 1,7$ місяця). Залежно від лікування пацієнтів розподілили на 2 групи. В обох групах пацієнти отримували базисну терапію, яка включала антиагреганти, статини, В-блокатори, антагоністи альдостерону, антагоністи кальцію, діуретики. За частотою призначення цих препаратів між групами суттєвих відмінностей не було. Перша група додатково до базисної терапії отримувала кандесартан (КАСАРК, «Артеріум», Україна) у середній дозі $18,5 \pm 2,1$ мг/доба. Хворі другої групи отримували раміприл (РАМІМЕД, «Medochemie Ltd.», Ісландія/Кіпр) у середній дозі $5,8 \pm 0,6$ мг/доба. Тривалість лікування становила 12 тижнів. Групи співвідносні за віком, статтю хворих і функціональним класом (ФК) ХСН. У групі кандесартану хворі з ФК I – 10,5%, ФК II – 42,1%, ФК III – 47,4%. У групі раміприла пацієнти з ФК I – 10,5%, ФК II – 47,4%, ФК III – 42,1%.

Обстеження здійснювали на початку дослідження та через 12 тижнів. Оцінювання внутрішньосерцевої гемодинаміки виконали за допомогою ехокардіографії на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з використанням тканинної доплерографії. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), розмір лівого шлуночка (ЛШ) у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ у

діастолу; розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, ударний об'єм (УО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, відносну товщину стінок (ВТС). Розраховували індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП) згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства [9]. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (MVE) і максимальну швидкість (MVA) наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя, їх відношення (E/A). За допомогою тканинної доплерографії вивчали максимальну швидкість ранньої діастолічної хвилі руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (E'), розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E'). Діастолічну функцію визначали згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства та рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції [12].

Клінічний стан пацієнтів визначали за шкалою оцінювання клінічного стану (ШОКС). Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за допомогою проби з 6-хвилинною ходьбою. Визначали відстань, яку пройшли пацієнти, рівень задишки за шкалою Борга та функціональний клас СН.

Рівні GDF-15 і NT-proBNP у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Використовували стандартні набори реактивів Human GDF-15/MIC-1 ELISA («BioVendor», Чехія) та NT-proBNP ELISA Kit («Biomedica», Словаччина).

Статистично дані опрацювали із використанням пакета статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows». Перемінні наведено у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm похибка середнього арифметичного) або Me (25–75%) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента для незалежних і залежних вибірок, при нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Mann-Whitney і Wilcoxon. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У групах лікування початкові рівні офісного артеріального тиску (АТ), показники ехокардіографії та рівні біомаркерів суттєво не відрізнялись. При призначенні обох препаратів побічних ефектів не відзначили. Призначення кандесартану в середній дозі $18,5 \pm 2,1$ мг/доба додатково до базисної терапії дало змогу ефективно знизити офісний АТ. Початковий рівень систолічного артеріального тиску (САТ) становив $153,2 \pm 11,4$, діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – $87,6 \pm 6,8$. На фоні лікування кандесартаном протягом 12 тижнів офісний САТ достовірно знизився до $129,4 \pm 7,2$, ДАТ – до $78,3 \pm 3,8$. На тлі призначення раміприлу в середній дозі $5,8 \pm 0,6$ мг/доба додатково до базисної терапії також спостерігали достовірне зниження офісного АТ. Початковий офісний САТ був на рівні $154,8 \pm 10,9$, ДАТ – $88,4 \pm 7,1$. Лікування раміприлом призвело до зниження САТ до $136,2 \pm 8,3$, ДАТ – до $80,5 \pm 4,9$.



Аналізуючи показники ехокардіографії на тлі прийому кандесартану (табл. 1), відзначили зменшення гіпертрофії, про що свідчить достовірне потоншення ЗСЛШ (на 6,6%, $p < 0,05$), МШП (на 3,9%, $p < 0,05$) та зменшення ІММЛШ (на 5,4%, $p < 0,05$). Вивчення параметрів діастолічної функції через 12 місяців після терапії кандесартаном показало зниження MVA (на 11,0%, $p < 0,05$), збільшення E' (на 12,5%, $p < 0,05$) та зменшення відношення E/E' (на 10,9%, $p < 0,05$). У цій підгрупі відзначили також зменшення ІОЛП (на 12,0%, $p < 0,05$). Такі зміни засвідчують позитивний вплив кандесартану на діастолічну функцію у хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ. У хворих із групи терапії раміприлом (табл. 1) через 12 тижнів відзначили достовірне потоншення ЗСЛШ (на 6,7%, $p < 0,05$), зменшення ІММЛШ (на 5,9%, $p < 0,05$) та ІОЛП (на 10,1%, $p < 0,05$). Ці зміни свідчать, що раміприл, як і кандесартан, сприяє зменшенню гіпертрофії ЛШ, однак на фоні терапії кандесартаном протягом 12 тижнів у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли ІМ із коморбідною АГ, спостерігають суттєвіше покращення діастолічної функції ЛШ за даними тканинної доплерографії. Регрес гіпертрофії з покращенням діастолічної дисфункції на тлі прийому кандесартану продемонстровано й у дослідженнях інших авторів, які обстежували пацієнтів із гіпертонічною хворобою [6].

Краща ефективність БРА II кандесартану в корекції діастолічної дисфункції зумовлена високоселективним прямим блокуючим впливом на АТ1-рецептори і опосередкованим (через ангіотензин II) стимулюючим впливом на АТ2-рецептори, що сприяє вазодилатації, поліпшенню коронарної перфузії, гальмуванню гіпертрофії кардіоміоцитів і проліферації фіброblastів. Ці зміни зменшують діастолічний стрес міокарда ЛШ, збільшуючи його податливість [5].

Аналіз динаміки рівнів біомаркерів (табл. 2) засвідчив, що на тлі терапії кандесартаном протягом 12 тижнів відбувалось достовірне зниження концентрації GDF 15 ($\Delta(\%) = -27 \pm 4,65$) та NTproBNP ($\Delta(\%) = -22 \pm 12,7$) у сироватці крові. Терапія раміприлом у хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ, також сприяла достовірному зменшенню рівнів GDF 15 ($\Delta(\%) = -25 \pm 3,48$) і NTproBNP ($\Delta(\%) = -16 \pm 12,6$). Динаміка рівнів GDF 15 в обох підгрупах суттєво не відрізнялась. Терапія кандесартаном у групі пацієнтів із СН ЗФВ призводила до достовірно суттєвішого зниження NTproBNP у порівнянні з раміприлом.

Таблиця 1

Динаміка показників ехокардіографії у хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ

Показники		Основна група (+кандесартан), n=19	Група порівняння (+раміприл), n=19
ФВ, %	початково	58,71±2,94	60,30±2,65
	ч/з 12 тижнів	57,34±2,69	60,87±2,22
УО, мл	початково	94,13±6,56	86,77±5,88
	ч/з 12 тижнів	90,97±5,85	88,52±5,34
КДО, мл	початково	159,82±10,52	149,17±12,82
	ч/з 12 тижнів	161,51±9,61	151,15±12,18
КСО, мл	початково	72,47±8,22	62,39±8,61
	ч/з 12 тижнів	71,44±7,25	64,26±8,83
ЗСЛШ, см	початково	1,26±0,04	1,38±0,06
	ч/з 12 тижнів	1,15±0,04*	1,29±0,06*
МШП, см	початково	1,35±0,05	1,46±0,05
	ч/з 12 тижнів	1,26±0,04*	1,42±0,04
ІММЛШ, г/м ²	початково	166,67±12,01	160,89±7,90
	ч/з 12 тижнів	158,31±10,34*	151,43±8,69*
ІОЛП, мл/м ²	початково	26,42±2,02	28,36±2,67
	ч/з 12 тижнів	23,25±1,89*	25,78±2,43*
MVE, см/с	початково	0,81±0,07	0,85±0,04
	ч/з 12 тижнів	0,79±0,06	0,83±0,04
MVA, см/с	початково	0,91±0,07	0,86±0,05
	ч/з 12 тижнів	0,81±0,06*	0,79±0,04
E/A	початково	0,99±0,14	1,01±0,10
	ч/з 12 тижнів	1,06±0,12	1,12±0,10
E', см/с	початково	0,08±0,01	0,10±0,01
	ч/з 12 тижнів	0,09±0,01*	0,11±0,01
E/E'	початково	10,41±0,74	9,1±0,71
	ч/з 12 тижнів	9,28±0,55*°	8,57±0,75

Примітки: * – відмінності достовірні між початковим рівнем і через 12 тижнів терапії ($p < 0,05$); ° – достовірні відмінності динаміки на тлі терапії кандесартаном і раміприлом ($p < 0,05$).

Це узгоджується з відомостями спеціалізованої літератури, згідно з якими кандесартан сприяє значно вираженому зниженню рівня NTproBNP у пацієнтів із ХСН у порівнянні з іншим інгібітором АПФ еналаприлом [4]. Тому призначення кандесартану можна вважати більш патогенетично доцільним у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, оскільки він сприяє максимальному зниженню маркерів GDF 15 і NTproBNP.

Таблиця 2

Динаміка рівнів GDF 15 і NTproBNP у сироватці крові в пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ

Показники	Основна група (+кандесартан) n=19			Група порівняння (+раміприл) n=19		
	початково	ч/з 12 тижнів	$\Delta(\%)$	початково	ч/з 12 тижнів	$\Delta(\%)$
GDF 15, пг/мл	4896,6 (2458,1; 6757,9)	3253,5 (2033,8; 4483,0)*	-27±4,65	4083,8 (1796,6; 4549,2)	3087,2 (1509,8; 3691,9)*	-25±3,48
NTproBNP, фмоль/мл	119,6 (13,5; 131,1)	82,2 (8,3; 144,9)*°	-22±12,7	132,0 (17,3; 203,9)	108,0 (20,6; 223,1)*	-16±12,6

Примітки: * – відмінності достовірні між початковим рівнем і через 12 тижнів терапії ($p < 0,05$); ° – достовірні відмінності динаміки на тлі терапії кандесартаном і раміприлом ($p < 0,05$)



У группах лікування початковий клінічний стан за шкалою ШОКС і толерантність до фізичного навантаження суттєво не відрізнялись. На фоні терапії кандесартаном протягом 12 тижнів (табл. 3) у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ, за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою спостерігали достовірне збільшення відстані, яку вони подолали (на 26,1%; $p < 0,05$), і зменшення рівня задишки за шкалою Борга (на 26,0%; $p < 0,05$).

Таблиця 3

Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ

Показники		Основна група (+кандесартан) n=19	Група порівняння (+раміприл) n=19
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	початково	233,16±22,28	292,10±23,52
	ч/з 12 тижнів	294,21±22,75*	330,00±22,53*
Рівень задишки за Боргом, бал	початково	3,42±0,28	2,58±0,29
	ч/з 12 тижнів	2,53±0,21*	2,11±0,21*

Примітки: * – відмінності достовірні між початковим рівнем і через 12 тижнів терапії ($p < 0,05$); ° – достовірні відмінності динаміки на тлі терапії кандесартаном і раміприлом ($p < 0,05$);

За шкалою ШОКС у цій групі визначили достовірне зниження кількості балів від $6,05 \pm 0,72$ до $4,26 \pm 0,46$. При цьому на тлі терапії кандесартаном 62,5% хворих із ФК ІІ перейшли до ФК І, 55,6% пацієнтів із ФК ІІІ – до ФК ІІ. Терапія раміприлом також призводила до достовірного збільшення відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 13,1%; $p < 0,05$) та зменшення рівня задишки за шкалою Борга (на 18,3%; $p < 0,05$). За шкалою ШОКС у цих хворих визначили достовірне зниження кількості балів від $4,63 \pm 0,87$ до $3,58 \pm 0,64$. На фоні лікування раміприлом 55,6% пацієнтів із ФК ІІ перейшли до ФК І, 62,5% хворих із ФК ІІІ – до ФК ІІ.

Суттєвих відмінностей у динаміці показників толерантності до фізичного навантаження між групами лікування не визначили. Отже, кандесартан і раміприл сприяють покращенню клінічного стану та підвищенню толерантності до фізичного навантаження у хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда з супутньою АГ, обґрунтовуючи ефективність цих препаратів для пацієнтів. Подібні дані отримали й інші автори, які протягом власних досліджень показали рівноцінний позитивний вплив БРА ІІ та інгібіторів АПФ на толерантність до фізичного навантаження у хворих на СН ЗФВ різної етіології [4,14].

Висновки

У хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ, прийом кандесартану або раміприлу на тлі базисної терапії сприяв зменшенню гіпертрофії ЛШ із потоншенням стінок і зменшенням ІММЛШ.

На тлі терапії кандесартану в пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли ІМ із супутньою АГ, спостерігали суттєвіше покращення діастолічної функції ЛШ у порівнянні з раміприлом, що виявилось у достовірному зменшенні Е/Е’.

У хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ із коморбідною АГ, призначення кандесартану або раміприлу додатково до базисної терапії призводило до зниження рівнів GDF 15 і NTproBNP, при цьому динаміка рівня NTproBNP на фоні прийому кандесартану була вагомшою.

Терапія кандесартаном або раміприлом на тлі базисної терапії забезпечувала покращення клінічного стану та підвищення толерантності до фізичного навантаження у хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ.

За результатами дослідження, перспективним може бути використання комбінацій кандесартану з іншими препаратами в лікуванні хворих на СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
2. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / [Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін.]. – К., 2012. – 106 с.
3. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл / В.П. Лупанов // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1(9). – С. 12–15.
4. Мухаматулина Д.М. Сравнительная эффективность кандесартана и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертонией и пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Д.М. Мухаматулина, С.В. Шалаев / Врач-аспирант. – 2007. – № 6(21). – С. 465–478.
5. Секерко С.А. Клинико-гемодинамическая оценка эффективности телмисартана и эналаприла в коррекции диастолической дисфункции левого желудочка при ишемической болезни сердца / С.А. Секерко // Аспирантский вестник Поволжья. 2009. № 78. С. 6066.
6. Сидоренко Б.А. Кандесартан – новый блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, А.В. Соплебенко // Кардиология. 2004. Т. 44. – № 1. С. 55–63.
7. Терещенко С.Н. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности. Итоги программы CHARM / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Сердечная недостаточность : журнал. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 146–149.
8. de Denus S. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denus, J. Lavoie, A. Ducharme // Can J. Cardiol. – 2012. – Vol. 28(1). – P. 62–68.
9. Jiamsripong P. Three methods for evaluation of left atrial volume. / P. Jiamsripong, T. Honda // Eur. J. of Echocardiography. – 2008. – Vol. 9. – P. 351–355.
10. Kempf T. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure / T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 1054–1060.
11. McMurray J.J. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.



12. Nagueh S.F Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.
 13. Stahrenberg R. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 1309–1316.
 14. Yip G.W.K. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. / G.W.K. Yip, M. Wang, T. Wang [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 573–580.
- References**
1. Voronkov, L. H. (2012) Patsient iz KHSN Ukraini: analiz usiiei populatsii patsientiv, obstezhennykh u ramkakh pershoho natsionalnogo zrizovoho doslidzhennia UNIVERS [A patient with heart failure in Ukraine: an analysis across the patient population studied in the framework of the National sectional study UNIVERS]. *Sertseva nedostatnist*, 1, 8–13.
 2. Voronkov, L. H., Amosova, K. M. & Bagrii, A. E. (2012) *Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]*. Kyiv [in Ukrainian].
 3. Lupanov, V. P. (2010) Ingibitory angiotenzinprevrashhayushhego fermenta v lechenii i prognoze zhizni bol'nykh IBS i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Fokus na ramipril [Angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment and prognosis of patients with CHD and chronic heart failure. Focus on ramipril] *Arterialnaia hipertenzia*, 1(9), 12–15 [in Ukrainian].
 4. Mukhamatulina, D. M. & Shalaev, S. V. (2007) Sravnitel'naya e'ffektivnost' kandesartana i e'nalaprila u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu, obuslovlennoy arterial'noj gipertoniej i paroksizmal'noj fibrill'jaciej predserdij [Comparative efficacy of candesartan and enalapril in patients with chronic heart failure due to hypertension and paroxysmal atrial fibrillation]. *Vrach-aspirant*, 6(21), 465–478 [in Russian].
 5. Sekerko, S. A. (2009) Kliniko-gemodinamicheskaya ocenka e'ffektivnosti telmisartana i e'nalaprila v korrekcii diastolicheskoy disfunkcii levogo zheludozhka pri ishemicheskoy bolezni serdca [Clinico-hemodynamic assessment of the effectiveness of telmisartan and enalapril in the correction of left ventricular diastolic dysfunction in patients with ischemic heart disease] *Aspirantskii vestnik Povolzhia*, 78, 60–66 [in Russian].
 6. Sidorenko, B. A., Preobrazhenskij, D. V. & Soplevenko, A. V. (2004) Kandesartan – novyj blokator AT1-angiotenzinovykh receptovor: osobennosti farmakologii i opyt ispol'zovaniya pri arterial'noj gipertenzii [Candesartan – new blocker AT1 angiotensin receptor: pharmacology and experience especially use in hypertension] *Kardiologiya*, 44(1), 55–63 [in Russian].
 7. Tereshhenko, S. N. & Zhyrov, I. V. (2006) Mesto antagonistov receptovor angiotenzina II v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Itogi programmy CHARM [Place of angiotensin II receptor antagonists in the treatment of chronic heart failure. Results of the program CHARM] *Serdechnaia Nedostatochnost*, 7(3), 146–149 [in Russian].
 8. Denus, S. D., Rouleau, J., Zhu, L., Neagoe, P., Sirois, M. G., Racine, N., et al. (2012). Differences in Biomarkers in Patients With Heart Failure With a Reduced vs a Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Canadian journal of cardiology*, 28(1), 62–68.
 9. Jiamsripong, P. & Honda, T. (2008) Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur. J. of Echocardiography*, 9, 351–355.
 10. Kempf, T., Anker, S. D., Haehling, S. V., Wollert, K. C., Drexler, H., Rozentryt, P., et al. (2007). Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(11), 1054–1060.
 11. McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D. [et al.] (2012) ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 33, 1787–1847.
 12. Nagueh, S. F., Pellikka, P. A., Flachskampf, F. A., Waggoner, A. D., Smiseth, O. A., Oh, J. K., et al. (2009). Recommendations For The Evaluation Of Left Ventricular Diastolic Function By Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(2), 107–133.
 13. Stahrenberg, R., Pieske, B., Edelmann, F., Wachter, R., Hasenfuß, G., Gelbrich, G., et al. (2010). The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 12(12), 1309–1316.
 14. Yip, G. W., Yu, C., Wang, M., Sanderson, J. E., Tang, M., Lau, C., et al. (2008). The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*, 94(5), 573–580.

Відомості про автора:

Земляний Я.В., аспірант каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: jarlord@gmail.com.

Поступила в редакцію 17.03.2014 г.



Д. А. Лашкул

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, що асоційована з нирковою дисфункцією

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: структурно-функціональне ремоделювання міокарда, ниркова дисфункція.

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей структурно-функціонального й геометричного ремоделювання серця у 333 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від наявності та ступеня ниркової дисфункції. Встановили, що у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зниження швидкості клубочкової фільтрації супроводжується структурною перебудовою, а саме збільшенням діаметра лівого передсердя й лівого шлуночка як у діастолу, так і в систолу. Порушення ниркової функції асоціюється з підвищенням індексу міокарда лівого шлуночка і розвитком його дезадаптивного ремоделювання, що проявляється у вигляді збільшення кількості пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією та погіршенням діастолічної функції з переважанням псевдонормального та рестриктивного типу.

Структурно-функциональные изменения сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, ассоциированной с почечной дисфункцией

Д. А. Лашкул

Целью исследования было изучение особенностей структурно-функционального и геометрического ремоделирования сердца у 333 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия и степени почечной дисфункции. Установили, что у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается структурной перестройкой в виде увеличения диаметра левого предсердия и левого желудочка как в диастолу, так и в систолу. Нарушение функции почек ассоциируется с повышением индекса миокарда левого желудочка и развитием дезадаптивного ремоделирования левого желудочка, что проявляется в виде увеличения количества пациентов с эксцентричной гипертрофией и ухудшением диастолической функции с преобладанием псевдонормального и рестриктивного типа.

Ключевые слова: структурно-функциональное ремоделирование миокарда, нарушение функции почек.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 18–21

Structural and functional changes of the heart in patients with chronic ischemic heart failure, associated with renal dysfunction

D. A. Lashkul

The aim of the study was to investigate the structural and functional features and geometric remodeling of the heart in 333 patients with ischemic chronic heart failure, depending on the presence and degree of renal dysfunction. We found that in patients with ischemic chronic heart failure decline of the glomerular filtration rate accompanied by structural adjustment in the form of an increase in the diameter of the left atrium, left ventricle, both in diastole and systole. The presence of renal dysfunction is associated with increased left ventricular myocardium index, development of maladaptive remodeling of the left ventricle. Increase in patients with eccentric hypertrophy and diastolic function deterioration dominated pseudonormal and restrictive type.

Key words: structural and functional remodeling of the myocardium, renal dysfunction.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 18–21

Велике значення у прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) мають процеси ремоделювання міокарда, що включає гіпертрофію і дилатацію серця. Це призводить до зміни його геометрії з переходом у сферичну форму, порушень систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ). Ішемічне ремоделювання ЛШ розвивається внаслідок загибелі кардіоміоцитів при інфаркті міокарда (ІМ), гострої ішемії з розвитком «оглушеного» міокарда або хронічної ішемії («гібернація»). Воно характеризується фазовим перебігом адаптивних, а надалі й дезадаптивних процесів [1].

Захворювання нирок є частим ускладненням хронічної серцевої недостатності (ХСН) і може зробити суттєвий внесок у її прогресування. Пізні стадії ХСН можуть бути пов'язані в єдиний кардіоренальний синдром, у якому серцева недостатність і хвороба нирок демонструють максимальну форму прогресування захворювання [2]. Незалежно

від ступеня серцевої недостатності, хронічна хвороба нирок (ХХН) збільшує ризик смерті та серцевої декомпенсації [3]. Безліч біологічних шляхів, що пов'язані з нейрогормональною регуляцією, кальцифікацією судин, окислювальним стресом і активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, були залучені як потенційні механізми, що лежать в основі підвищення ризику [4]. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є відомим параметром ремоделювання серця і має високу поширеність серед людей із порушенням функції нирок. ГЛШ є раннім субклінічним маркером серцево-судинних захворювань і ризику ХСН, і, ймовірно, є проміжним етапом на шляху, що веде від ниркової дисфункції до серцевої недостатності та її ускладнень [5,6]. Вплив ХХН на інші структурно-функціональні параметри вивчено менше, не встановлено взаємозв'язок процесів ремоделювання ЛШ із функціональним станом нирок.



Мета роботи

Вивчити структурно-функціональне та геометричне ремоделювання серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, які перебувають на стаціонарному лікуванні, залежно від наявності ниркової дисфункції.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження виконали на базі відділення аритмій і серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом. До залучення у дослідження усі учасники дали письмову інформовану згоду.

Обстежили 333 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу (277 чоловіків і 56 жінок, середній вік – 59,3±9,4 року). ХСН діагностували й оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Функціональний клас ХСН оцінювали за рекомендаціями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Етіологією ХСН у 288 (86,5%) хворих було поєднання ІХС і ГХ, у 45 (13,5%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 1 функціонального класу (ФК) діагностовано у 9 (2,7%) хворих, 2 ФК – у 106 (31,8%), 3 ФК – у 199 (59,8%), 4 ФК – у 19 (5,7%) пацієнтів. Цукровий діабет визначено 61 (18,3%) хворого, інфаркт міокарда в анамнезі – у 240 (72,1%) пацієнтів.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно NFK K/DOQI (2002), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ (від 60 до 89 мл/хв/1,73 м²). Помірне зниження ШКФ (від 30 до 59 мл/хв/1,73 м²) й тяжке зниження (від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²) протягом 3 місяців і більше з чи без ознак пошкодження нирок відповідають визначенню хронічна хвороба нирок [8]. Середній ФК серцевої недостатності у хворих із нормальною ШКФ – 2,57±0,65, при легкому зниженні – 2,68±0,59, при помірному зниженні – 2,91±0,65, $p=0,002$.

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛП), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ЛШ) в систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс ММ (ІММ) ЛШ – як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою: $VTC=(TMSP+TZS)/KDR$. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість швидкого раннього діастолічного наповнення (Е) і максимальна швидкість (А) наповнення

лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А). Критерії гіпертрофії лівого шлуночка і типів ремоделювання міокарда визначали згідно з рекомендаціями ЕТК 2013 [9]. Для оцінювання ГЛШ розраховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), верхній рівень норми для жінок – 95 г/м², для чоловіків – 115 г/м². Залежно від величини ІММЛШ і ВТС визначали такі типи геометрії: нормальна геометрія ЛШ (ВТС<0,45, нормальний ІММЛШ), концентричне ремоделювання (ВТС≥0,45, нормальний ІММЛШ), концентрична гіпертрофія (ВТС≥0,45, ІММЛШ більше норми), ексцентрична гіпертрофія (ВТС<0,45, ІММЛШ більше норми).

Усі дані наведено у вигляді середнього значення (М), стандартного відхилення (±SD), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Залежно від типу розподілу показників, які аналізували, використовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або Chi²-тест. Відмінності вважали достовірними при значеннях $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда ЛШ наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Структурно-функціональні показники серця у хворих на ХСН залежно від наявності ниркової дисфункції

Показник	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	≤60 (n=43)	61–90 (n=218)	>90 (n=72)	
ЛП, см	4,2±0,82	4,1±0,59	3,9±0,52	0,006
ЮЛП, мл/м ²	13,6±5,1	14,6±5,9	12,9±6,8	0,3
ТМШПд, см	1,31±0,23	1,33±0,22	1,27±0,15	0,13
ТЗСЛШд, см	1,23±0,23	1,18±0,2	1,17±0,18	0,23
КДР, см	5,87±1,01	5,69±0,85	5,46±0,79	0,03
КСР, см	4,29±1,24	4,07±1,01	3,66±1,09	0,003
ІММЛШ, г/м ²	169,9±49,6	158,6±43,2	142,9±35,3	0,003
ВТС, у.о.	0,44±0,12	0,45±0,1	0,46±0,08	0,9
ДПШ, см	2,39±0,63	2,33±0,54	2,36±0,57	0,73
ДПП, см	4,06±1,12	3,86±0,81	3,73±0,75	0,18
КДО, мл	158,1±69,5	140,3±53,6	130,3±49,8	0,03
КСО, мл	87,8±55,3	76,1±47,1	62,7±47,5	0,02
ФВ, %	46,3±14,6	48,6±14,0	55,1±14,5	0,001
УІ, мл/м ²	32,3±10,2	32,0±9,5	33,9±9,2	0,41
УО, мл	64,5±21,3	63,3±17,6	67,2±18,0	0,31
ХОК, л/хв	4,4±2,1	4,1±1,3	3,9±1,3	0,32
MV E, м/с	0,83±0,27	0,83±0,21	0,84±0,19	0,87
MV A, м/с	0,76±0,21	0,79±0,20	0,78±0,20	0,55
Е/А	1,19±0,76	1,15±0,48	1,18±0,48	0,95
MV e', м/с	0,09±0,03	0,09±0,03	0,11±0,03	0,001
Е/е'	8,52±3,06	8,72±3,22	8,15±2,92	0,57
ДЛА, мм рт.ст.	42,6±15,2	32,1±12,6	33,2±14,9	0,003
Мітральна регургітація, ст.	1,69±1,03	1,72±0,83	1,56±0,89	0,83



У хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженням ШКФ спостерігається збільшення діаметра лівого передсердя (від $3,9 \pm 0,52$ см до $4,2 \pm 0,82$ см; $p=0,006$), кінцево-діастолічного розміру (від $5,46 \pm 0,79$ см до $5,87 \pm 1,01$ см; $p=0,03$), кінцево-систолического розміру (від $3,66 \pm 1,09$ см до $4,29 \pm 1,24$ см; $p=0,003$), кінцево-діастолічного (від $130,3 \pm 49,8$ мл до $158,1 \pm 69,5$ мл; $p=0,03$) та кінцево-систолического об'ємів (від $62,7 \pm 47,5$ мл до $87,8 \pm 55,3$ мл; $p=0,02$). Аналіз показників фракції викиду засвідчив її суттєве зниження із прогресуванням ниркової дисфункції: від $55,1 \pm 14,5\%$ при ШКФ більше ніж 90 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ до $46,3 \pm 14,6\%$ при ШКФ менше ніж 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$. Геометрична перебудова лівого передсердя та шлуночка не супроводжується збільшенням ступеня мітральної регургітації, але асоціюється з підвищенням тиску у легеневій артерії, особливо за наявності помірної ниркової дисфункції.

Слід звернути увагу, що при статистично недостовірних коливаннях товщини МШП і ЗСЛШ виявлено вищий індекс маси міокарда ЛШ у хворих із порушенням ниркової функції ($169,9 \pm 49,6$ г/ м^2 проти $142,9 \pm 35,3$ г/ м^2 ; $p=0,003$, відповідно). Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстрували у 63 ($87,5\%$) пацієнтів із нормальною функцією нирок, у 202 ($92,7\%$) хворих із легкою дисфункцією та у 42 ($97,7\%$) осіб із помірною нирковою дисфункцією.

Протягом аналізу ремоделювання ЛШ (рис. 1) у хворих на ХСН із нормальною нирковою функцією виявили переважання концентричної гіпертрофії – у $45,8\%$, менше пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією – $41,7\%$, у $8,3\%$ зареєстрували нормальну геометрію. При легкому зниженні ШКФ зберігається співвідношення на користь концентричної гіпертрофії в 50% випадків, ексцентричної гіпертрофії – в $42,7\%$, нормальна геометрія – у $4,6\%$. Водночас при зниженні ШКФ менше ніж 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ переважає ексцентрична гіпертрофія – в $55,8\%$, концентрична гіпертрофія – в $41,9\%$, з нормальною геометрією не було жодного хворого.

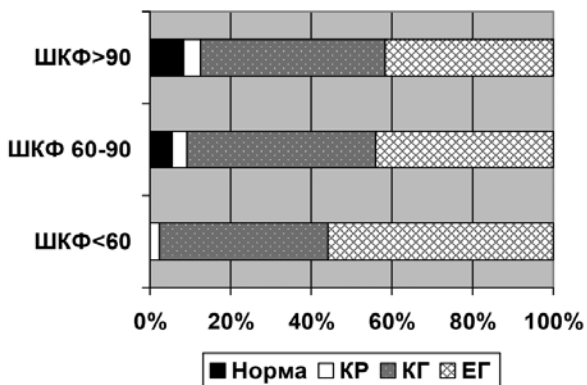


Рис. 1. Типи ремоделювання міокарда у хворих на ХСН, що асоційована з нирковою дисфункцією.

Список літератури

1. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца и сосудов / И.И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №4. – С. 96–98.
2. Bock J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // Circulation. – 2010. – №121. – P. 2592–2600.
3. Smith G.L. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / G.L. Smith, J.H. Lichtman, M.B. Bracken [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – №47. – P. 1987–1996.
4. Fujii H. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease / H. Fujii, K.

Отже, наші дані збігаються з результатами інших досліджень [10], в яких виявлено зміну геометрії ЛШ у хворих на ХСН із прогресуючим зниженням ниркової функції за рахунок зменшення пацієнтів із нормальним типом геометрії і збільшення пацієнтів з ексцентричним (один із найнесприятливіших типів ремоделювання).

Під час аналізу діастолічної функції за даними імпульсно-хвильової доплерографії не виявили істотної різниці між групами хворих. Протягом дослідження в режимі тканинної доплерографії виявили істотне зниження показника e' в міру зниження ШКФ ($0,11 \pm 0,03$ проти $0,09 \pm 0,03$; $p=0,001$). Однак при зіставленні інтегрального показника співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/e') визначена лише тенденція ($8,15 \pm 2,92$ проти $8,52 \pm 3,06$; $p=0,57$) до збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих із порушенням ниркової функції.

Проаналізувавши розподіл хворих за типом порушення діастолічної функції у хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від рівня ШКФ, можна зробити висновок, що при нормальній функції нирок у $48,6\%$ зареєстрували псевдонормальний тип, у $36,1\%$ – порушення релаксації, у $4,2\%$ – рестриктивний тип. У хворих із легким і помірним зниженням ШКФ виявили поступове погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки тяжчих порушень псевдонормального ($56,9\%$ і $60,5\%$ відповідно) та рестриктивного типу ($3,7\%$ і $9,3\%$ відповідно).

Отже, прогресивне зниження ШКФ у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу супроводжується не тільки геометричною, але й гемодинамічною трансформацією, що призводить до розвитку тяжкої діастолічної дисфункції.

Висновки

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зниження швидкості клубочкової фільтрації супроводжується структурною перебудовою у вигляді збільшення діаметра лівого передсердя і лівого шлуночка як у діастолу, так і у систолу.

Наявність порушення ниркової функції асоціюється з підвищенням індексу міокарда ЛШ, розвитком дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка, що проявляється у вигляді збільшення кількості пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією та погіршенням діастолічної функції з переважанням псевдонормального та рестриктивного типу.

Перспективним є подальше дослідження гендерних і вікових особливостей, вивчення прогностичного значення діагностованих порушень і можливість фармакологічної корекції у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.



- Nakai, M. Fukagawa // *Ther Apher Dial.* – 2011. – №15. – P. 125–128
5. Cerasola G. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function / G. Cerasola, E. Nardi, G. Mule [et al.] // *Nephrology.* – 2010. – №15. – P. 203–210.
 6. Cioffi G. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events / G. Cioffi, L. Tarantini, R. Frizzi [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – №29. – P. 565–573.
 7. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2012. – №3. – С. 60–96.
 8. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39(Suppl 1). – S1-S266.
 9. Mancia G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – №34. – P. 2159–2219.
 10. Ильичева О.Е. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической болезнью почек / О.Е. Ильичева, В.В. Белов // *Вестник Южно-уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура выпуск.* – 2005. – №4(44). – С. 310–312.
- References**
1. Volkova, I. I. (2010) Remodelirovanie serdca i sosudov pri ishemichej bolezni serdca i sosudov [Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease]. *Patologia krovoobrashcheniia i kardiokhirurgia*, 4, 96–98. [in Russian].
 2. Bock, J. S., & Gottlieb, S. S. (2010). Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation*, 121(23), 2592–2600.
 3. Smith, G. L., Lichtman, J. H., Bracken, M. B. & [et al.] (2006) Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1987–1996.
 4. Fujii, H., Nakai, K., & Fukagawa, M. (2011). Role of Oxidative Stress and Indoxyl Sulfate in Progression of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15(2), 125–128.
 5. Cerasola, G., Foraci, A. C., Giammarresi, G., Arseno, R., Guarneri, M., Cusimano, P., et al. (2010). Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology*, 15(2), 203–210.
 6. Cioffi, G., Tarantini, L., Frizzi, R., Stefanelli, C., Russo, T. E., Selmi, A., et al. (2011). Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. *Journal of Hypertension*, 29(3), 565–573.
 7. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bagriy, A. Ye. & [et al.] (2012) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012) *Sertseva nedostatnist*, 3, 60–96. [in Ukrainian].
 8. (2002) National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 39 (Suppl 1), S1-S266.
 9. Mancia G., Fagard, R., Narkiewicz, K. & [et al.] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.*, 34, 2159–2219.
 10. Il'icheva, O. E. & Belov, V. V. (2005) Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u bol'nykh khronicheskoi bolezni'yu почек [Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease]. *Vestnik yuzhno-uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovaniie, zdavookhraneniie, fizichieskaia kultura*, 4(44), 310–312. [in Russian].

Відомості про автора:

Лашкул Д.А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцію 14.03.2014 г.



В. З. Нетяженко¹, П. П. Бідзіля²

Структурні зміни міокарда при хронічній серцевій недостатності II функціонального класу на тлі надлишкової маси тіла та абдоминального ожиріння

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, структурні зміни міокарда, надлишкова вага, ожиріння.

Обстежили 153 хворих на хронічну серцеву недостатність II функціонального класу, які мали нормальну, надлишкову масу тіла та абдоминальне ожиріння I–III ступенів. Досліджували структурні зміни міокарда в умовах хронічної серцевої недостатності залежно від ступеня зайвої ваги. Встановили особливості структурних змін серця, ступеня та типу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка залежно від наявності надлишкової маси тіла та ожиріння.

Структурные изменения миокарда при хронической сердечной недостаточности II функционального класса на фоне избыточной массы тела и абдоминального ожирения

В. З. Нетяженко, П. П. Бидзиля

Обследовали 153 больных хронической сердечной недостаточностью II функционального класса, которые имели нормальную, избыточную массу тела и абдоминальное ожирение I–III степени. Исследовали структурные изменения миокарда в условиях хронической сердечной недостаточности в зависимости от степени лишнего веса. Установлены особенности структурных изменений сердца, степени и типа гипертрофии миокарда левого желудочка в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, структурные изменения миокарда, избыточная масса, ожирение.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 22–25

Structural myocardial changes in chronic heart failure of II functional class based on overweight and abdominal obesity

V. Z. Netyazhenko, P. P. Bidzilya

153 patients with CHF of II functional class, with normal weight, overweight and abdominal obesity (I–III degrees) have been examined. Structural myocardial changes at CHF depending on the degree of excess weight have been studied. Structural changes of the heart, the extent and type of myocardial hypertrophy of left ventricle depending on the availability of overweight and obesity have been revealed.

Key words: chronic heart failure, structural myocardial changes, overweight, obesity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 22–25

Хронічна серцева недостатність (ХСН) характеризується високим рівнем смертності та частоти госпіталізації пацієнтів, істотним зниженням якості життя та значним фінансовим тягарем [1]. ХСН – медико-соціальна проблема, котрій прогнозують домінуючі позиції в усьому світі у близькому майбутньому, оскільки середня тривалість життя хворих із моменту встановлення діагнозу становить від 1,7 до 7 років і при тривалому спостереженні свідчить про підвищення ризику смерті (на 5 рік у чотири рази перевищує початкові значення). Поширеність ХСН серед населення становить 2–3%, а в старшій віковій групі – 10%. Витрати на лікування пацієнтів із ХСН вдвічі перевищують кількість коштів, що виділяються на лікування всіх форм раку [2].

Основними етіологічними чинниками виникнення, прогресування та несприятливого виходу ХСН є вік, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), клапанна хвороба серця, цукровий діабет та ожиріння [3]. Протягом Фремінгемського дослідження доведено, що незалежним фактором серцево-судинної захворюваності та смертності є гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), яка відіграє важливу роль серед механізмів формування дисфункції міокарда [4]. Вірогідність розвитку серцево-судинної патології в осіб з ожирінням на 50% більша, ніж у осіб із нормальною масою тіла [5]. Встановлено вірогідний зв'язок надмірної ваги та

помірного ожиріння зі збільшенням випадків вперше виявленої ХСН [6].

Структурні зміни серця при ожирінні можна поділити на такі основні складові: гіпертрофія ЛШ, зміни структурної побудови серцевої тканини, ожиріння серця, зміни розмірів правого шлуночка та лівого передсердя (ЛП), клапанна хвороба серця [4].

Багато дослідників установили незалежну асоціацію ожиріння з гіпертрофією ЛШ [7]. Деякі вчені вважають, що збільшення маси ЛШ при ожирінні є пропорційним збільшенню площі поверхні тіла та не є патологічним [8]. Попередні дослідження довели, що при ожирінні має місце дилатація камер серця [3]. За наявності ожиріння товщина стінки ЛШ у більшості випадків переважає ступінь дилатації його порожнини (концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ)) [4]. Визначено також більший розмір ЛП у хворих на ожиріння у порівнянні з групою осіб із нормальною вагою. Механізми, що призводять до збільшення розміру ЛП, ідентичні тим, котрі зумовлюють гіпертрофію ЛШ: збільшення індексу маси тіла (ІМТ), гіпертензія, об'ємне перевантаження та порушення діастолічного наповнення. Framingham Heart Study серед хворих на ожиріння показало більший ризик виникнення фібриляції передсердь, що пояснювалось саме збільшенням розміру ЛП [9].



Мета роботи

Встановити структурні зміни серця при ХСН II функціонального класу (ФК) залежно від наявності надлишкової маси тіла й абдомінального типу ожиріння різного ступеня.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 153 хворих на ХСН II ФК на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння I–III ступенів. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному, кардіологічному та ендокринологічному відділеннях КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району міста Запоріжжя». Етіологічні чинники розвитку ХСН: гіпертонічна хвороба (ГХ), хронічні форми ІХС і поєднання зазначених патологій. Діагноз ХСН встановили згідно з критеріями ВООЗ, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України та систематизували згідно з функціональною класифікацією New York Heart Association (NYHA) (за допомогою тесту з 6-хвилинною ходою). Надлишкова маса тіла та абдомінальне ожиріння діагностували спираючись на критерії ВООЗ, ступінь та абдомінальний (вісцеральний) тип ожиріння градували за загальноприйнятими метричними індексами.

Критерії залучення у дослідження: згода пацієнта на участь, ХСН II функціонального класу (NYHA), що виникла внаслідок ГХ, і хронічних форма ІХС у пацієнтів із нормальною, надлишковою масою тіла та абдомінальним ожирінням I–III ступенів. Критерії виключення: відмова пацієнта від участі у дослідженні, злоякісні новоутворення, важка ниркова та печінкова недостатність, системні захворювання сполучної тканини, хронічні запальні захворювання у фазі загострення, наявність фібриляції передсердь на час ехокардіографії.

Сформували 4 групи пацієнтів із ХСН II функціонального класу (NYHA). I групу становили 23 пацієнти із нормальною масою тіла, II – 36 хворих із надлишковою масою тіла, III – 48 осіб з ожирінням I ступеня, IV – 46 пацієнтів із ожирінням II–III ступенів, що зумовлено відсутністю достовірних відмінностей за показниками, які вивчали. До контрольної групи ввійшли 23 пацієнти із нормальною масою тіла та без ХСН.

Усім хворим виконали ехокардіографічне дослідження за допомогою ультразвукового сканера «SONOACE» 8000 SE. Використовували M- і B-режими сканування. Вимірювали розмір аорти, діаметр ЛП (ЛП), розмір правого передсердя (ПП) та ПШ, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолический розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ). Визначали масу міокарда ЛШ (ММЛШ) із подальшим обчисленням її індексу (ІММЛШ) до площі поверхні тіла. Тип ремоделювання ЛШ визначали з урахуванням ІММЛШ та відносної товщини стінки ЛШ (ВТС ЛШ), яку обчислювали за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДР ЛШ}.$$

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою ліцензійного пакета програм Statistica 6.0. Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень показника у двох різних групах використовували t-критерій Стьюдента. За допомогою кореляційного аналізу оцінювали взаємозв'язок показників. Статистичні дані наведено у вигляді середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm S$). Достовірним вважали значення $p < 0,05$.

Стаття є фрагментом дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук асистента кафедри внутрішніх хвороб I П. П. Бідзілі на тему «Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням», що є частиною НДР кафедри внутрішніх хвороб I Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей ішемічної хвороби серця в пацієнтів із різними варіантами перебігу, ускладненнями та супутніми патологічними станами, удосконалення методів діагностики та оптимізація лікування» (№ реєстрації 0109U003983).

Результати та їх обговорення

Аналізуючи склад груп пацієнтів, які взяли участь у дослідженні (табл. 1), слід відзначити достовірно менший вік у контрольній групі. Хворі, які склали IV групу, були достовірно молодші, ніж пацієнти I–III груп. У контрольній, II, III і IV групах переважали жінки, а в I – чоловіки.

Таблиця 1

Характеристика хворих на хронічну серцеву недостатність II функціонального класу залежно від надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння

Показник	Контроль (n=23)	Група I (n=23)	Група II (n=36)	Група III (n=48)	Група IV (n=46)
Вік, років	46,4 \pm 14,14	64,4 \pm 10,49*	63,5 \pm 11,9*	62,4 \pm 9,38*	57,9 \pm 9,46* ¹²³
Жінки	15 (65%)	8 (35%)*	23 (64%) ¹	34 (71%) ¹	32 (69%) ¹
Чоловіки	8 (35%)	15 (65%)*	13 (36%) ¹	14 (29%) ¹	14 (30%) ¹
Гіпертонічна хвороба	17 (74%)	18 (78%)	35 (97%)* ¹	47 (98%)* ¹	42 (91%)
Стабільна стенокардія	-	12 (52%)	19 (53%)	14 (29%) ²	16 (35%)
Дифузний кардіосклероз	-	4 (17%)	4 (11%)	9 (19%)	9 (20%)
Постінфарктний кардіосклероз	-	8 (35%)	10 (28%)	7 (15%)	9 (20%)
Цукровий діабет тип 2	1 (4%)	2 (9%)	4 (11%)	16 (33%)* ¹²	30 (65%)* ¹²³
БПГЛНПГ	1 (4%)	1 (4%)	5 (14%)	8 (17%)	9 (20%)
БЗГЛНПГ	-	-	-	-	-
БЛНПГ	-	-	1 (3%)	-	3 (7%)
БГНПГ	-	-	2 (6%)	2 (4%)	7 (15%)
Шлуночкова екстрасистолія	-	-	2 (6%)	1 (2%)	5 (11%)
Надшлуночкова екстрасистолія	-	-	4 (11%)	-	-

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у контрольній групі; 1 – у I групі; 2 – у II групі; 3 – у III групі ($p < 0,05$).



Структурні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність II функціонального класу залежно від надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння

Показник	Контроль (n=23)	Група I (n=23)	Група II (n=36)	Група III (n=48)	Група IV (n=46)
Аорта, см	3,08±0,33	3,31±0,26*	3,28±0,28*	3,33±0,26*	3,40±0,19* ²
ЛП, см	3,52±0,30	3,71±0,26*	3,94±0,36* ¹	3,90±0,30* ¹	3,94±0,22* ¹
ПП, см	3,77±0,36	3,9±0,28	4,11±0,38* ¹	4,23±0,33* ¹	4,16±0,38* ¹
КДР ЛШ, см	4,50±0,56	4,72±0,55	4,96±0,60*	4,98±0,54* ¹	4,97±0,41* ¹
КСР ЛШ, см	3,01±0,46	3,22±0,40	3,52±0,57* ¹	3,56±0,45* ¹	3,47±0,34* ¹
ТМШП, см	1,15±0,13	1,21±0,12	1,27±0,10* ¹	1,29±0,09* ¹	1,29±0,09* ¹
ТЗСЛШ, см	1,20±0,11	1,25±0,09	1,27±0,08*	1,30±0,06* ¹²	1,30±0,04* ¹²
ММЛШ, г	194,3±46,4	221,7±39,6*	238,31±42,7*	253,20±52,4* ¹	278,4±42,2* ¹²³
ІММЛШ	110,0±23,5	124,4±18,6*	124,46±29,15	129,54±27,38*	129,6±17,99*
ПШ, см	1,75±0,11	1,80±0,14	1,81±0,20	1,82±0,21	1,89±0,22*
ВТС	0,53±0,08	0,53±0,09	0,51±0,09	0,53±0,06	0,53±0,06
ЕГЛШ	2 (9%)	4 (18%)	2 (6%)	2 (4%)	3 (6%)
КГЛШ	21 (91%)	19 (82%)	34 (94%)	46 (96%)	43 (94%)

Примітки: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у контрольній групі, 1 – у I групі, 2 – у II групі, 3 – у III групі (p<0,05).

За етіологічним чинником ХСН у всіх пацієнтів переважала ГХ, відсоток якої був максимальним у II–IV групах. У порівнянні з контрольною групою ГХ достовірно частіше визначали у II (на 23%) та III (на 24%) групах. Порівнюючи із I групою мало місце достовірне переважання за частотою ГХ у II та III групах (на 19% та 20% відповідно). Стабільну стенокардію не спостерігали у контрольній групі, найчастіше вона мала місце у II групі, достовірно переважала показник III групи (на 24%). Дифузний і постінфарктний кардіосклероз не визначили у контрольній групі, а за частотою в основних групах достовірних відмінностей не встановили. Варто відзначити, що поширеність цукрового діабету 2 типу збільшувалась зі збільшенням маси тіла. У IV групі відсоток цукрового діабету достовірно вищий, ніж у осіб контрольної (на 61%), I (на 56%), II (на 54%) та III (на 22%) груп. У III групі поширеність цукрового діабету 2 типу була достовірно вищою, ніж у контрольній (на 29%), I (на 24%) та II (на 22%) групах. Встановили достовірний прямий кореляційний зв'язок поширеності цукрового діабету з ІМТ ($r=+0,53$, $p<0,05$). За частотою порушень ритму та провідності на ЕКГ достовірних відмінностей між групами не спостерігали.

Протягом дослідження структурних змін серця у хворих на ХСН залежно від ступеня надмірної ваги отримали результати, що наведені у таблиці 2. З підвищенням маси тіла відзначено збільшення розміру аорти, що був максимальним у IV групі та достовірно переважав показник контрольної (на 0,32 см) та II (на 0,12 см) груп. У порівнянні з контрольною групою розмір аорти був достовірно більшим у I, II та III групах (на 0,23, 0,2 та 0,25 см відповідно). Подібну картину спостерігали стосовно розміру ЛП, що в I, II, III та IV групах був достовірно вищим за показник контрольної групи (на 0,19, 0,42, 0,38 та 0,42 см відповідно). У порівнянні з I групою діаметр ЛП був достовірно більшим у II (на 0,23 см), III (на 0,19 см) та IV (на 0,23 см) групах. Спостерігали також збільшення розміру ПП зі збільшенням маси тіла: у II, III та

IV групах цей показник достовірно перевищував значення контрольної (на 0,34, 0,46 та 0,39 см відповідно) та I групи (на 0,21, 0,33 та 0,26 см відповідно). КДР ЛШ в II, III і IV групах достовірно більший, ніж показник контрольної (на 0,46, 0,48 та 0,47 см відповідно). У порівнянні з I групою КДР ЛШ був більшим у III (на 0,26 см) та IV (на 0,25 см) групах. Показник КСР ЛШ в II–IV групах достовірно перевищує значення контрольної групи (на 0,51, 0,55 та 0,46 см відповідно). Також у II і III групах визначено достовірну різницю за КСР ЛШ у порівнянні з I групою (на 0,3, 0,34 та 0,25 см відповідно). За показником розміру ПШ має місце тенденція до збільшення у I, II та III групах, а в IV значення достовірно перевищує дані контрольної групи (на 0,14 см).

Щодо гіпертрофії міокарда ЛШ отримали такі результати: у II, III та IV групах має місце достовірне переважання ТМШП у порівнянні з контрольною (на 0,12, 0,14 та 0,14 см відповідно) та I (на 0,06, 0,08, та 0,08 см відповідно) групами. Показник ТЗСЛШ у II, III та IV групах достовірно перевищував дані контрольної групи (на 0,07, 0,1 та 0,1 см відповідно). Також ТЗСЛШ у III та IV групах достовірно більша у порівнянні з I (на 0,05 см) та II (на 0,03 см) групами. ММЛШ в I, II, III та IV групах достовірно перевищувала значення контрольної групи (на 27, 44, 59 та 84 г відповідно). У III групі ММЛШ достовірно переважала відповідний показник I групи (на 59 г). Максимальною ММЛШ є в IV групі та достовірно перевищує значення в I, II та III групах (на 57, 40 та 25 г відповідно). За значенням ІММЛШ визначили достовірне переважання у порівнянні з контролем у I, III та IV групах (на 14, 20 та 20 г відповідно). За показником ВТС ЛШ суттєвих відмінностей між групами не спостерігали. У всіх групах достовірно переважала концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) над ексцентричною (ЕГЛШ).

Протягом кореляційного аналізу встановили: ІМТ має прямий кореляційний зв'язок із показником діаметра аорти ($r=+0,21$, $p<0,05$), ПП ($r=+0,19$, $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,25$, $p<0,05$), ТЗСЛШ ($r=+0,33$, $p<0,05$), ММЛШ ($r=+0,39$, $p<0,05$).



Висновки

1. Зі збільшенням маси тіла при хронічній серцевій недостатності II функціонального класу визначили підвищення ступеня дилатації всіх камер серця, що максимально проявляється в групах хворих з ожирінням.

2. Серед хворих на хронічну серцеву недостатність II функціонального класу встановлено підвищення ступеня гіпертрофії міокарда лівого шлуночка зі збільшенням ваги та абсолютне переважання концентричного типу гіпертрофії лівого шлуночка.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
2. Манойленко Т.С. Рациональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник / [Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенко, В.А. Гандзюк, Ю.В. Корнацький]; Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». – К., 2011. – 211 с.
3. Frankel, D. S. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure. The Framingham Offspring study / D.S. Frankel, R.S. Vasan, R. D'Agostino et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 754–762.
4. Abel E.D. Cardiac Remodelling in Obesity / E.D. Abel, S.E. Litwin, G. Sweeney // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 8. – P. 389–419.
5. Poirier P. Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss / P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 968–976.
6. Tribouilloy C. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, H. Mahjoub et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 339–347.
7. Avelar E. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass / E. Avelar, T. Cloward, J.M. Walker, R.J. Farney et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 34–39.
8. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects / G. Iacobellis, F. Leonetti // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 6300–6302.
9. Wang T.J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T.J. Wang, H. Parise, D. Levy, R.B. Sr D'Agostino, P.A. Wolf et al. // J. Am. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 292. – P. 2471–2477.

References

1. Voronkov, L. H. (2012) Patsient iz HSN v Ukraini: analiz usiiei populiatsii patsientiv, obstezhenyh u ramkakh pershoho natsionalnoho zrizovoho doslidzhennia [Patient with CHF in Ukraine: analyze all population, were examined at first national slice investigation UNIVERSE]. *Sertseva nedostatnist*, 1, 8–13. [in Ukrainian].
2. Manoilenko, T. S., Revenko, I. L., Handziuk, V. A. & Kornatskyi, Yu. V. (2011) *Ratsionalni osoblyvosti rivnia zdorovia narodu Ukrainy. Analitiko-statystychnyi posibnyk [Rational features of health level at people of Ukraine. Analytical-statistic manual]*. Kyiv [In Ukrainian].
3. Frankel, D. S., Vasan, R. S., D'Agostino R., et al. (2009) Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure. The Framingham Offspring study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53, 754–762.
4. Abel, E. D., Litwin, S. E., Sweeney, G. (2008) Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol. Rev.*, 8, 389–419.
5. Poirier, P. (2006). Obesity And Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, And Effect Of Weight Loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), 968–976.
6. Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Mahjoub, H., Souliere, V., Levy, F., Peltier, M., et al. (2008). Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *European Heart Journal*, 29(3), 339–347.
7. Avelar, E., Hunt, S. C., Litwin, S. E., Gress, R. E., Adams, T. D., Segerson, N., et al. (2006). Left Ventricular Hypertrophy in Severe Obesity: Interactions Among Blood Pressure, Nocturnal Hypoxemia, and Body Mass. *Hypertension*, 49(1), 34–39.
8. Iacobellis, G. (2005). Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & metabolism*, 90(11), 6300–6302.
9. Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B. Sr, Wolf, P. A. (2004) Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J. Am. Med. Assoc.*, 292, 2471–2477.

Відомості про авторів:

Нетяженко В.З., член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, позаштатний спеціаліст МОЗ України за фахом «Терапія».

Бідзіля П.П., к. мед. н., асистент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

Поступила в редакцію 13.03.2014 г.



В. Н. Клименко¹, Д. В. Сыволап¹, С. М. Кравченко^{1,2}, А. В. Захарчук¹, В. В. Вакуленко¹, Б. С. Кравченко¹

Сравнительный анализ течения послеоперационного периода после лапароскопической холецистэктомии и минимального лапаротомного доступа

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²Многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа, лапароскопическая холецистэктомия.

Приведены данные сравнительного анализа особенностей послеоперационного течения у 159 больных желчнокаменной болезнью после выполнения холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа (73 пациентов) и лапароскопическим способом (86 больных). Течение послеоперационного периода зависело от вида хирургического вмешательства (холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа или лапароскопическая холецистэктомия). Более благоприятное течение послеоперационного периода у больных после лапароскопической холецистэктомии определяется меньшей длительностью оперативного вмешательства, снижением частоты и продолжительности гипертермии и сокращением сроков пребывания в стационаре.

Порівняльний аналіз перебігу післяопераційного періоду після лапароскопічної холецистектомії і мінімального лапаротомного доступу

В. М. Клименко, Д. В. Сыволап, С. М. Кравченко, А. В. Захарчук, В. В. Вакуленко, Б. С. Кравченко

Наведено результати порівняльного аналізу особливостей післяопераційного перебігу у 159 хворих на жовчнокам'яну хворобу після виконання холецистектомії з мінімального лапаротомного доступу (73 пацієнти) і лапароскопічним способом (86 осіб). Перебіг післяопераційного періоду залежав від виду хірургічного втручання (холецистектомія з мінімального лапаротомного доступу чи лапароскопічна холецистектомія). Сприятливіший перебіг післяопераційного періоду у хворих після лапароскопічної холецистектомії визначається меншою тривалістю оперативного втручання, зниженням частоти і тривалості гіпертермії та скороченням термінів перебування у стаціонарі.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холецистектомія з мінімального лапаротомного доступу, лапароскопічна холецистектомія. *Запорізький медичний журнал*. – 2014. – №2 (83). – С. 26–28

Comparative analysis of the postoperative period after laparoscopic cholecystectomy and minimal laparotomical access

V. N. Klimenko, D. V. Syvolap, S. M. Kravchenko, A. V. Zakharchuk, V. V. Vakulenko, B. S. Kravchenko

This article presents data on comparative analysis of the postoperative period in 159 patients with cholelithiasis after cholecystectomy from the minimal laparotomy access (73) and laparoscopic cholecystectomy (86). Postoperative period features depends on the type of surgery (cholecystectomy CMAL or LC). More favorable postoperative period in patients after LC explained as shorter operating time, reduced frequency and duration of hyperthermia and reduced postoperative length of hospital stay.

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy from the minimal laparotomical access, laparoscopic cholecystectomy. *Zaporozhye medical journal* 2014; №2 (83): 26–28

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных по частоте нозологий и требует хирургического лечения. В мире ежегодно выполняется около 1,5 млн холецистэктомий, при этом лапароскопический способ удаления желчного пузыря становится доминирующим, вытесняя открытые (лапаротомные) доступы [2,5,8]. Минимальный лапаротомный доступ (МЛД) для выполнения холецистэктомии, который применяют в настоящее время, вызывает дискуссию [1,3,6,7,11,12,14]. Ряд хирургов рассматривают такой подход как эффективный метод хирургического лечения холецистолитиаза [4,9,10,13].

Цель работы

Провести анализ особенностей послеоперационного течения у больных после выполнения холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа и лапароскопическим способом.

Пациенты и методы исследования

В ретроспективное исследование включены 159 пациентов с желчнокаменной болезнью, которым в плановом порядке проведена холецистэктомия.

Критерии включения: хронический калькулезный холецистит, требующий хирургического лечения; возраст более 18 лет.

Критерии исключения: анестезиологический риск III–IV (по ASA), наличие механической желтухи в анамнезе, острый панкреатит или перенесенный панкреонекроз, индекс массы тела более 40 кг/м².

Оценку эффективности проводили по таким критериям: общее время операции, количество послеоперационных осложнений, длительность гипертермии в послеоперационном периоде, длительность пребывания в стационаре после операции.

Холецистэктомия из МЛД выполнена 73 (45,9%) больным. Лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) провели 86 (52,1%) пациентам. Минимальный доступ выполнен путем правосторонней трансректальной лапаротомии длиной 4–6 см в правом подреберье, что проекционно соответствовало зоне желчного пузыря.

Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, росту, весу, индексу массы тела (табл. 1).

Статистическую обработку материала провели при помощи пакета программ Statistica 6.0. и MedCalc 10.2.0.0.



Таблица 1

**Распределение пациентов
с желчнокаменной болезнью
по возрасту, полу, росту, весу, индексу массы тела**

Показатель, единицы измерений	ЛХЭ (n=86)	Холецистэктомия из МЛД (n=73)	P
Возраст, лет	50,17±2,61	51,07±2,55	0,187
Вес, кг	80,67±3,57	78,35±3,24	0,632
Рост, см	163,38±1,43	165,73±1,59	0,869
ИМТ, кг/м ²	29,45±1,14	28,46±1,04	0,524
Пол, % (n)	Женщины, 75,5% (n=65)	Женщины, 72,6% (n=53)	0,593

После проверки гипотезы о нормальности распределения переменных (Shapiro-Wilk W test) использовали методы параметрической (t-test для зависимых и независимых переменных, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, парная корреляция Пирсона) и непараметрической (Wald-Wolfowitz runs test, Kolmogorov-Smirnov two-sample test, Mann-Whitney U test, корреляция Spearman) статистики, анализ кумулятивных частот Kaplan-Meier. Различия считали статистически достоверными при значении $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал достоверные различия по показателям, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Длительность операции и основные показатели
послеоперационного периода**

Показатель, единицы измерений	ЛХЭ (n=86)	Холецистэктомия из МЛД (n=73)	P
Длительность операции, мин	39,58±4,55	65,04±19,00	0,004
Период гипертермии, дни	0,91±0,22	2,71±0,57	0,008
Количество пациентов с гипертермией более 3 суток после ЖЭ, n (%)	6 (6,9%)	14 (19,2%)	0,047
Среднее время пребывания в стационаре после операции, дни	3,2±1,1	5,3±0,7	0,002

Среднее время выполнения лапароскопической холецистэктомии составило 39,58±4,55 мин, что в 1,64 раза достоверно меньше, чем время холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа (65,04±19,00 мин, $p=0,004$). После холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа в раннем послеоперационном периоде у большего числа пациентов отмечена длительная гипертермия (14 против 6, $p=0,047$) в сравнении с больными после лапароскопической холецистэктомии, при этом длительность гипертермии была также более продолжительной (2,71±0,57 дня против 0,91±0,22 дня, $p=0,008$).

Среднее время пребывания в стационаре после операции было в 1,66 раза меньше (табл. 2) после лапароскопической холецистэктомии, чем после холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа (3,2±1,1 дня против 5,3±0,7 дня и соответственно, $p=0,002$). Анализ Kaplan-Meier подтвердил достоверные различия периодов пребывания в стационаре после оперативного лечения ЖКБ в зависимости от вида хирургического вмешательства (холецистэктомия из МЛД и ЛХЭ) – Cox's F-Test ($T_1 = 6,721776$ $T_2 = 7,278224$; $F(6, 20) = 3,078488$, $p=0,02665$).

Анализ кумулятивных частот Kaplan-Meier также показал достоверные различия показателей продолжительности послеоперационной гипертермии в зависимости от вида хирургического лечения ЖКБ (холецистэктомия из МЛД и ЛХЭ) (Cox's F-Test ($T_1 = 6,525863$ $T_2 = 7,474137$; $F(6, 20) = 2,910420$, $p=0,03312$)).

Продолжительность периода послеоперационной гипертермии (рис. 1) прямо пропорционально зависела от продолжительности хирургического вмешательства ($r=0,58$; $p=0,0001$).

Полученные результаты согласуются с данными L. Geng et al. (2013) [15] (мета-анализ 25 рандомизированных кон-

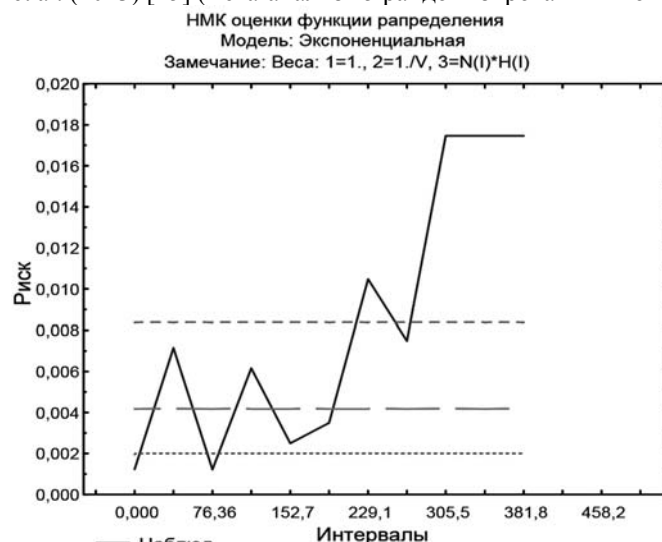


Рис. 1. Модель экспоненциальной зависимости риска послеоперационной гипертермии от продолжительности оперативного вмешательства.

тролированных исследований, объединивших результаты хирургического лечения 1841 пациента) и результатами мета-анализа Garg P. et al. (2012) [16] (хирургическое лечение 659 больных ЖКБ).

Таким образом, в представленном исследовании дополнены научные данные о том, что у больных ЖКБ течение послеоперационного периода зависит от вида хирургического вмешательства (холецистэктомия из МЛД или ЛХЭ). Более благоприятное течение послеоперационного периода у больных после выполнения ЛХЭ определяется меньшей длительностью оперативного вмешательства, снижением частоты и продолжительности гипертермии и сокращением сроков пребывания в стационаре.

Выводы

Лапароскопическая холецистэктомия имеет ряд преимуществ перед холецистэктомией из минимального лапаротомного доступа: средняя длительность вмешательства в 1,64 раза меньше ($p=0,004$), в послеоперационном периоде в 2,8 раза реже возникает гипертермия ($p=0,047$), а ее длительность в 2,98 раза меньше ($p=0,008$), среднее время пребывания в стационаре после операции меньше в 1,66 раза.

Частота и продолжительность послеоперационной гипертермии зависят от вида холецистэктомии (лапароскопическая или из минимального лапаротомного доступа), ее продолжительность имеет прямую корреляционную связь с длительностью оперативного вмешательства ($r=0,58$; $p=0,0001$).



Список литературы

1. Бебуришвили А.Г. Миниинвазивные операции при остром холецистите у больных с высоким операционным риском / А.Г. Бебуришвили, Е.Н. Зюбина // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 7. – № 1. – С. 87.
2. Бурков С.Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме / С.Г. Бурков // *Consilium medicum* Гастроэнтерология. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 24–27.
3. Быстров С.А. Миниинвазивные операции в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с повышенным операционным риском / С.А. Быстров, Б.Н. Жуков, В.О. Бизярин // *Хирургия*. – 2010. – № 7. – С. 55–59.
4. Галлингер Ю.И. Результаты лапароскопической холецистэктомии / Ю.И. Галлингер, В.И. Карпенко, М.А. Амелина // *Эндоскопическая хирургия*. – 2002. – № 1. – С. 25–26.
5. Григорьев П.Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика / П.Я. Григорьев, И.П. Солянова, А.В. Яковенко // *Лечащий врач*. – 2002. – № 6. – С. 26–32.
6. Ермаков Е.А. Минимальноинвазивные методы лечения желчнокаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных путей / Е.А. Ермаков, А.Н. Лищенко // *Хирургия*. – 2003. – № 6. – С. 68–74.
7. Жуков Б.Н. Минилапаротомный доступ в хирургическом лечении желчнокаменной болезни у пожилых / Б.Н. Жуков, С.А. Быстров, В.О. Бизярин // *Самарский медицинский журнал*. – 2008. – № 11. – С. 28.
8. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
9. Коханенко Н.Ю. Выбор метода хирургического лечения холецистохоледохолитиаза / [Н.Ю. Коханенко, Э.Л. Латария, С.А. Данилов А.Л. Луговой и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16. – № 4. – С. 56–60.
10. Кузин Н.М. Лапароскопическая и традиционная холецистэктомия: сравнение непосредственных результатов / Н.М. Кузин, С.С. Дадвани, П.С. Ветшев // *Хирургия*. – 2000. – № 2. – С. 25–27.
11. Тимошин А.Д. Результаты миниинвазивных операций в хирургии желчных путей / А.Д. Тимошин, А.Л. Шестаков, С.А. Колесников // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 34–38.
12. Трачумс И. Мини-лапаротомия при хирургическом лечении желчнокаменной болезни / И. Трачумс, М. Михелсонс, А. Паварс, А. Секундо // *Хирургия*. – 2006. – № 11. – С. 33–34.
13. Шевченко Ю.Л. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т. 13. – № 4. – С. 96–105.
14. Щелкин А.А. Выбор хирургической тактики у больных механической желтухой с применением малоинвазивных технологий / А.А. Щелкин, В.Л. Хальзов, А.В. Подерган // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – Т. 9. – № 2. – С. 104–105.
15. Garg P. Single-incision laparoscopic cholecystectomy vs. conventional laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Garg, J.D. Thakur, M. Garg, G.R. Menon // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012 Aug. – Vol. 16(8). – P. 1618–1628. doi: 10.1007/s11605-012-1906-6. Epub 2012 May 12.
16. Geng L. Single incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Geng, C. Sun, J. Bai // *PLoS One*. – 2013. – Oct 2. – Vol. 8(10): e76530. doi: 10.1371/journal.pone.0076530. eCollection 2013.
2. Burkov, S. G. (2004) O posledstviyakh kholeciste'ktomii ili postkholecistektomicheskome syndrome [On the consequences of cholecystectomy syndrome or postcholecystectomy] *Consilium medicum. Gastroenterologia*, 6(2), 24–27 [in Russian].
3. Bystrov, S. A., Zhukov, B. N. & Biziarin, V. O. (2010) Miniinvazivnye operacii v lechenii zhelchnokamennoj bolezni u pacientov s povyshennym operacionnym riskom [Minimally invasive surgery of cholelithiasis in patients with high operation risk]. *Khirurgiia*, 7, 55–59 [in Russian].
4. Gallinger, Y. I., Karpenko, V. I. & Amelin, M. A. (2002) Rezul'taty laparoskopicheskoj kholeciste'ktomii [Results of laparoscopic cholecystectomy] *Endoskopicheskaja hirurgiia*, 1, 25–26 [in Russian].
5. Grigor'ev, P. Ya, Soluyanov, I. P. & Yakovenko, A. V. (2002) Zhelchnokamennaya bolezni' i posledstviya kholeciste'ktomii: diagnostika, lechenie i profilaktika [Gallstones and consequences of cholecystectomy: diagnosis, treatment and prevention] *Liechashchii vrach*, 6, 26–32 [in Russian].
6. Ermakov, E. A. & Lishhenko, A. N. (2003) Minimal'noinvazivnye metody lecheniya zhelchnokamennoj bolezni, oslozhnennoj narusheniem prohodimosti zhelchnykh putej [Minimal invasive methods of treatment of cholelithiasis complicated by impaired patency of the biliary tract] *Khirurgiia*, 6, 68–74 [in Russian].
7. Zhukov, B. N., Bystrov, S. A. & Bizyarin, V. O. Minilaparotomnyj dostup v khirurgicheskom lechenii zhelchnokamennoj bolezni u pozhilykh [Minilaparotomic access in surgical treatment of gallstone disease in the elderly] *Samarskii meditsinskii zhurnal*, 11, 28 [in Russian].
8. Ivashkin, V. T. (2002) *Bolezni pecheni i zhelzhevodyashchikh putej: rukovodstvo dlya vrachej* [Diseases of the liver and biliary tract: a guide for physicians]. Moscow: Vesti [in Russian].
9. Kokhanenko, N. Yu., Lataria, E. L., Danilov, S. A., Lugovoy, A. L., Ivanov, A. L. & Besedina, N. K. (2011) Vybor metoda hirurgicheskogo lechenija holecistokholeдохолитиаза [Choice of the Surgical Treatment Method in Cholecystocholelithiasis] *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, 16(4), 56–60 [in Russian].
10. Kuzin, N. M., Dadvani, S. S. & Vetshev, P. S. (2000) Laparoskopicheskaja i tradicionnaya kholeciste'ktomija: sravnenie neposredstvennykh rezul'tatov [Laparoscopic cholecystectomy and traditional: a comparison of the immediate results] *Khirurgiia*, 2, 25–27 [in Russian].
11. Timoshin, A. D., Shestakov, A. L. & Kolesnikov S. A. (2006) Rezul'taty miniinvazivnykh operacij v khirurgii zhelchnykh putej [Results of minimally invasive operations in surgery of the biliary tract] *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, 11(1), 34–38 [in Russian].
12. Trachums, I., Mikhelsons, M., Pavars, A. & Segundo, A. (2006) Mini-laparotomiya pri khirurgicheskom lechenii zhelchnokamennoj bolezni [Mini-laparotomy in surgical treatment of gallstone disease] *Khirurgiia*, 11, 33–34 [in Russian].
13. Shevchenko, Yu. L., Vetshev, P. S. & Stojko, Yu. M. (2008) Diagnostika i khirurgicheskaja taktika pri sindrome mekhanicheskoy zheltukhi [Diagnosis and surgical tactics in the syndrome of jaundice] *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, 13(4), 96–105 [in Russian].
14. Shhelkin, A. A., Halzov, V. L. & Tug, A. B. (2004) Vybor khirurgicheskoy taktiki u bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoj s primeneniem maloinvazivnykh tekhnologij [The choice of surgical tactics in patients with obstructive jaundice using minimally invasive technologies] *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, 9(2), 104–105 [in Russian].
15. Garg, P., Thakur, J. D., Garg, M., & Menon, G. R. (2012). Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy vs. Conventional Laparoscopic Cholecystectomy: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(8), 1618–1628. doi: 10.1007/s11605-012-1906-6. Epub 2012 May 12.
16. Geng, L., Sun, C., Bai, J., & Hills, R. (2013). Single Incision versus Conventional Laparoscopic Cholecystectomy Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 8(10), e76530.

References

1. Beburishvili, A. G. & Zyubina, E. N. (2002) Miniinvazivnye operacii pri ostrom kholecistite u bol'nykh s vysokim operacionnym riskom [Mini-invasive surgery for acute cholecystitis in patients with high surgical risk]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*, 7(1), 87 [in Russian].

Сведения об авторах:

Клименко В.Н., д. мед. н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: vnklimenko@mail.ru.

Сыволап Д.В., магистрант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кравченко С.М., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. хирургическим отделением, Многопрофильная больница «ВитаЦентр»,

Захарчук А.В., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Вакуленко В.В., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кравченко Б.С., магистрант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 13.03.2014 г.



А. А. Никоненко

Особенности локализации и варианта хирургического лечения аневризм непарных висцеральных ветвей аорты

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: аневризма непарных висцеральных ветвей, мультисрезовая спиральная компьютерная томография, хирургическое лечение.

Аневризмы непарных висцеральных ветвей аорты диагностируют случайно при обследовании по поводу другого заболевания органов брюшной полости либо при разрыве аневризмы. В настоящее время доступны такие методы лечения, как открытая операция и эндоваскулярное вмешательство. Проведен анализ данных обследований и результатов хирургического лечения 30 больных. Методом мультисрезовой спиральной компьютерной томографии и ангиографии установлена наиболее частая локализация аневризм – бассейны чревного ствола (73,3%) и верхней брыжеечной артерии (23,3%). Открытых хирургических вмешательств всего выполнено 45,4%, эндоваскулярных – 54,5%. На основании анализа результатов лечения отдается предпочтение эндоваскулярному вмешательству.

Особливості локалізації та варіанта хірургічного лікування аневризм непарних вісцеральних гілок аорти

А. О. Никоненко

Аневризми непарних вісцеральних гілок аорти діагностують випадково протягом обстеження з приводу іншого захворювання органів черевної порожнини або при розриві аневризми. Нині доступні такі методи лікування, як відкрита операція й ендоваскулярне втручання. Здійснили аналіз даних обстежень і результатів хірургічного лікування 30 хворих. Методом мультисрезової спіральної комп'ютерної томографії та ангиографії встановили найбільш часту локалізацію аневризм – басейни чревного стовбура (73,3%) і верхньої брижової артерії (23,3%). Відкриті хірургічні втручання виконали у 45,4% випадків, ендоваскулярні втручання – 54,5%. На підставі аналізу результатів лікування надається перевага ендоваскулярним втручанням.

Ключові слова: аневризма непарних вісцеральних гілок, мультисрезова спіральна комп'ютерна томографія, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 29–31

Features of localization and type of surgical treatment of aneurysms of unpaired visceral aortal branches.

A. A. Nykonenko

Aneurysms of unpaired visceral aortal branches usually diagnosed incidentally during abdominal examination, or in case of rupture of the aneurysm. Currently open surgery or endovascular intervention can be proposed as method of treatment. Results of the physical exam and surgical treatment of 30 patients were analyzed. The most frequent localization of the aneurysm (celiac trunk (73,3%) and superior mesenteric artery (23,3%)) was detected by *multi-slice spiral computed tomography*. Open surgical procedures were done just for 45,4%, endovascular interventions – 54,5%. Analysis of treatment outcomes showed benefits of the endovascular intervention.

Key words: aneurysm of unpaired visceral branches, MSCT, surgical treatment.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 29–31

Большинстве случаев аневризмы непарных висцеральных ветвей аорты (АНВВ) диагностируют случайно при обследовании по поводу другого заболевания органов брюшной полости либо при разрыве аневризмы [1]. В последние годы, благодаря частому применению ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС), мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) при различных заболеваниях органов брюшной полости, стали диагностировать бессимптомно протекающие аневризмы [2].

До настоящего времени из-за редкости АНВВ в специализированной литературе нет четко обоснованного подхода к показаниям и выбору метода лечения [3].

Хирургическое лечение заключается в лигировании артерии и резекции аневризмы, которые выполняют в случае, если имеется достаточный коллатеральный кровоток; если есть опасность развития ишемии органа, который питает аневризмонесящая артерия, нужно проводить реконструктивную операцию [1,4]. Реконструктивная операция обязательна при аневризмах печеночной и верхней брыжеечной артерии, так как рассчитывать на хороший коллатеральный кровоток вряд ли возможно [5].

Рентгеноэндоваскулярное лечение в последние годы становится методом выбора для большинства больных АНВВ. Существует несколько способов эндоваскулярного выключения аневризмы из кровотока: эмболизация артерии или заполнение полости аневризмы спиралями и эндопротезирование [6,7].

Таким образом, выбор тактики лечения зависит от локализации процесса.

Цель работы

Изучить локализации аневризм непарных висцеральных ветвей аорты и на основании анализа результатов хирургического лечения определить оптимальный вариант лечения.

Пациенты и методы исследования

Проведен анализ данных обследований и результатов хирургического лечения 30 больных АНВВ. Средний возраст пациентов составил $52,2 \pm 15,2$ лет (от 23 лет до 76). Преобладали пациенты мужского пола – 20 (66,7%). Всем больным выполнена ангиография или мультисрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ). Ангиография выполнена на аппарате «Siemens Axiom Artis MP» (Германия, 2005) в Запорожской областной клинической больнице и в

Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины – «Siemens MS Plus» (Германия, 2000). Стандартно ангиографическое исследование проводили в передне-задней проекции, а при необходимости дополняли как селективной установкой катетера, так и полипроекционной съемкой. После цифровой обработки изображение сохранялось на жестком диске компьютера для возможности детального анализа полученных данных. МСКТ выполнена по стандартной методике на 4-детекторном аппарате Toshiba Asteion и 64х-детекторном – GE Optima 660, оснащенных автоматическим иньектором. Обработку полученных изображений и их реконструкцию в 3 проекциях выполняли на рабочей станции Vitrea. На 64х-срезовом компьютерном томографе: конфигурация детекторов 64х толщина среза – 0,6 мм, питч – 0,984:1. Полученные аксиальные срезы обрабатывали на рабочей станции AW Volume Share 5. Вводили от 80 до 100 мл йодсодержащего контрастного вещества (Юнипак 350, Unique или Ультравист 370, Bayer-Shering) со скоростью 3,5 мл/с. Использовали автоматическую болус-трекинг систему для получения артериальной фазы (при достижении плотности контрастного вещества в брюшной аорте 180 Нц, сканирование начиналось через 8–10 секунд). Методом ангиографии обследовали 17 больных. МСКТ выполнена 14 больным. Хирургическая коррекция проведена 22 больным (73,3%).

Результаты и их обсуждение

На основании проведенного МСКТ и ангиографии определены анатомические уровни локализации АНВВ. Основные уровни поражения бассейна чревного ствола (ЧС), верхней брыжеечной артерии (ВБА) и нижней брыжеечной артерии (НБА) представлены на рис. 1. Локализация поражения в бассейне ЧС (n=22): непосредственно в ЧС обнаружено 5 (16,7%) аневризм, в селезеночной артерии – 13 (43,3%), желудочной артерии – 2 (6,7%), верхней панкреатодуоденальной артерии – 1 (3,3%), правой печеночной артерии – 1 (3,3%). Средний возраст пациентов с поражением в бассейне ЧС – 51,5±15,4 года, преобладали мужчины – 14 больных (63,6%).

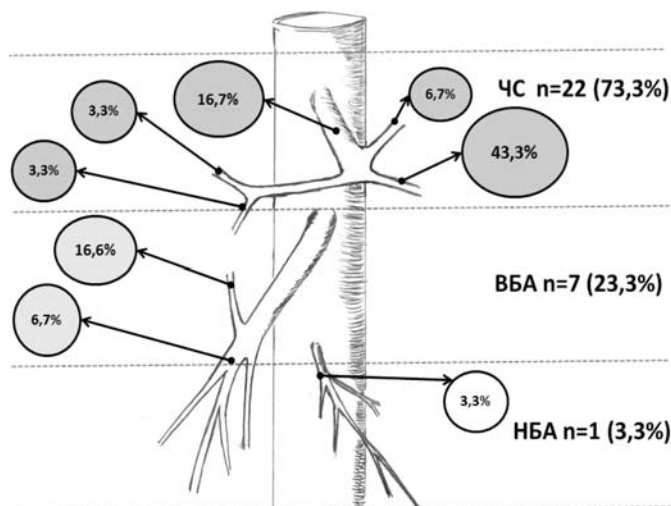


Рис. 1. Анатомическая локализация аневризм НВВ (n=30).

Локализация поражения ВБА (n=7) в 5 (16,6 %) случаях была в нижней панкреатодуоденальной артерии (из них у 3 больных обнаружена окклюзия чревного ствола). В 2 (6,7 %)

случаях аневризма локализовалась в ветвях ВБА третьего порядка. Возраст пациентов аневризмой ВБА – 51 (38–68) год, преобладали мужчины – 5 (71,4%). Локализация аневризмы НБА (3,3%) – в начальном отделе артерии, возраст мужчины – 71 год.

Таким образом, наиболее часто обнаруживали аневризмы в бассейне ЧС – аневризма селезеночной артерии (43,3%), следующие по частоте – аневризма ЧС (16,7%), аневризма нижней панкреатодуоденальной артерии (16,6%). Далее по частоте – бассейн ВБА и НБА.

Проведен анализ данных диаметра аневризм относительно анатомической локализации (табл. 1). В анализируемой группе достоверного отличия диаметра в зависимости от локализации аневризмы не отметили.

Таблица 1

Максимальный диаметр АНВВ в зависимости от локализации процесса (n=30)

Анатомическая локализация	Абс, %	Диаметр, М (25%-75%)мм
Бассейн ЧС	22 (73,3%)	30 (18–60)
Селезеночная артерия	13 (43,3%)	30 (20–60)
ЧС	5 (16,7%)	30 (18–35)
Желудочная артерия	2 (6,7%)	29,5 (21–38)
Верхняя панкреатодуоденальная артерия	1 (3,3%)	38
Правая печеночная артерия	1 (3,3%)	38
Бассейн ВБА	7 (23,3%)	30 (15–66)
Нижняя панкреатодуоденальная артерия	5 (16,6%)	30 (18–37)
Ветви ВБА третьего порядка	2 (6,7%)	40,5 (15–66)
НБА	1 (3,3%)	18

Обращает внимание возникновение аневризм в бассейне ВБА в коллатерале между ВБА и бассейном чревного ствола у 3 больных на фоне окклюзии ЧС и сформировавшихся компенсаторных коллатералей. Возникновение аневризм в коллатералах, по всей видимости, связано с дополнительной нагрузкой на эти артерии, изначально не предназначенные для выполнения такой гемодинамической нагрузки.

Таблица 2

Вид и количество хирургических вмешательств при АНВВ (n=22)

Анатомическая локализация	Вид операции	Абс., %
Бассейн чревного ствола	Открытая	6 (27,3%)
	Эндоваскулярная	9 (40,9%)
Бассейн ВБА	Открытая	3 (13,6%)
	Эндоваскулярная	3 (13,6%)
НБА	Открытая	1 (4,5%)
	Эндоваскулярная	0 (0%)
Всего операций		22 (100%)
Эндоваскулярные		12 (54,5%)
Открытые		10 (45,4%)

Тактика хирургического вмешательства базировалась на локализации процесса. В таблице 2 представлены варианты выполненного хирургического лечения.

Все эндоваскулярные вмешательства в анализируемой группе больных заключались в эмболизации полости аневризмы. Для этого выполняли селективную ангиогра-



фию аневризм-зависимой артерии, в полость аневризмы вводили спирали. В дальнейшем проводили контрольную ангиографию или МСКТ для контроля за тромбированием полости аневризмы.

Открытые хирургические вмешательства (10/100%) в большинстве случаев заключались в лигировании артерии и резекции аневризмы – 8 (80%), резекции аневризмы и протезировании – 2 (20%).

Осложнения интраоперационного периода были только при открытых вмешательствах – 3 (13,6%). Во всех случаях отметили повышенную кровопотерю (более 1000 мл) по ходу выполнения доступа к аневризме. Хирургическое лечение заключается в лигировании артерии и резекции аневризмы, что выполняли в случае, если имеется достаточный коллатеральный кровоток. Если же есть опасность развития ишемии органа, который питает аневризм-несущая артерия, нужно выполнять реконструктивную операцию [1,4]. Реконструктивная операция обязательна при аневризмах печеночной (бассейн ЧС) и ВБА, так как рассчитывать на хорошей коллатеральный кровоток вряд ли возможно [5,8].

Рентгеноэндоваскулярное лечение в последние годы становится методом выбора для большинства больных АНВВ, существует несколько способов эндоваскулярного выключения аневризмы из кровотока: эмболизация артерии или заполнение полости аневризмы спиралями и эндопротезирование [6,7].

В настоящее время благодаря бурному развитию эндоваскулярной хирургии появились новые методы хирургической коррекции АНВВ: эндоваскулярная эмболизация полости аневризмы, эндоваскулярное протезирование, стентирование.

Для определения тактики хирургического лечения необходимо учитывать локализацию аневризмы, диаметр, наличие коллатерального кровообращения, определиться с необходимостью сохранения кровотока по аневризм-

несущей артерии. Учитывая частую локализацию АНВВ в бассейне ЧС и ВБА, предпочтительно эндоваскулярное вмешательство в связи с высоким риском интраоперационного кровотечения и разрыва.

Эндоваскулярная тактика заключается в возможности эмболизации, стентирования или эндоваскулярного протезирования. Эмболизация полости аневризмы является наиболее простым и эффективным методом лечения. Для оценки возможности выполнения эмболизации нужно учитывать характер кровотока, возможность «отключения» артерии и риск ишемии органа, коллатеральный кровоток. Цель стентирования или протезирования аневризматического мешка заключается в выключении из кровотока полости аневризмы и сохранении кровотока по артерии. Оптимальный метод эндоваскулярной коррекции, однако, не всегда доступен из-за диаметра, протяженности аневризмы и наличия необходимых устройств. Эндоваскулярное вмешательство обладает высокой эффективностью, низким процентом осложнений, является предпочтительным методом хирургического лечения АНВВ.

Выводы

Основным методом диагностики является МСКТ, которая помогает установить локализацию, оценить перспективу коллатерального кровообращения. Учитывая проведенный анализ, тактика лечения должна быть эндоваскулярной в случаях локализации АНВВ в ветвях 2 и 3 порядка висцеральных ветвей и при отсутствии возможных осложнений выключения этой артерии из кровотока. При локализации в основном стволе артерии необходима открытая хирургическая коррекция – резекция и протезирование, однако предпочтительнее эндоваскулярное протезирование. Перспективным направлением в развитии эндоваскулярных вмешательств является разработка специальных стентов и протезов для одновременного выключения и сохранения кровотока по аневризм-зависимой артерии.

Список литературы

1. Аневризмы висцеральных и почечных артерий: диагностика и лечение / [Ф.Ф. Хамидов, М.Д. Дибиров, С.А. Терещенко] // Хирургия. – 2013. – № 12. – С. 85–88.
2. Pancreatoduodenalarteryaneurysmresultingfrommedianarcuate ligamentcompressionsuccessfullytreatedwithlaparoscopicligament section / Y.L. Hiramatsu, T. Sakaguchi, T. Kawabata [et al.] // Asian. J. Endosc. Surg. – 2014. – Vol. 7(1). – P. 75–78.
3. Treatment of visceral artery aneurysm: description of a retrospective series of 42 aneurysm in 34 patients / C. Sessa, G. Tinella, P. Porcu [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2004. – Vol. 18. – P. 695–703.
4. Janzen R.M. Visceral artery aneurysm / R.M. Janzen, W.T. Simpson // C. J. S. – 2004. – Vol. 43. – № 4. – P. 301–302.
5. Visceral artery aneurysms: experience in a tertiary-care center / A. Hossain, E.D. Reis, S.P. Dave [et al.] // Am. Surg. – 2001. – Vol. 67. – № 5. – P. 432–437.
6. Endovascular treatment of a giant superior mesenteric artery pseudoaneurysm using a nitinol stent-graft / R. Gandini, V. Pipitone, D. Konda [et al.] // Cardiovasc. Interv. Radiol. – 2005. – Vol. 1. – P. 102–106.
7. Endovascular stent graft treatment in a patient with splenic artery aneurysm / K. Karaman, L. Onat, M. Sirvanci [et al.] // Diagn. Interv. Radiol. – 2005. – Vol. 11. – P. 119–121.
8. Hepatic artery aneurysm: factors that predict complications / M.A. Abbas, R.J. Fowl, W.M. Stone [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 38. – P. 41–45.

References

1. Khamidov, F. F., Dibirov, M. D. & Tereshhenko, S. A. (2013) Aneurysm visceral'nykh i pochechnykh arterij: diagnostika i lechenie [Aneurysms of the visceral and renal arteries: diagnosis and treatment]. *Khirurgiya*, 12, 85–88.
2. Y. L. Hiramatsu, T. Sakaguchi, T. Kawabata et al. Pancreatoduodenal artery aneurysm resulting from median arcuate ligament compression successfully treated with laparoscopic ligament section Asian. *J. Endosc. Surg.* 2014; 7(1): 75-78.
3. Sessa, C., Tinella, G., Porcu, P. & et al. (2004) Treatment of visceral artery aneurysm: description of a retrospective series of 42 aneurysm in 34 patients. *Ann. Vasc. Surg.*, 18, 695–703.
4. Janzen, R. M. & Simpson, W. T. (2004) Visceral artery aneurysm. *C. J. S.*, 43(4), 301–302.
5. Hossain, A., Reis, E. D., Dave, S. P. & et al. (2001) Visceral artery aneurysms: experience in a tertiary-care center. *Am. Surg.*, 67(5), 432–437.
6. Gandini, R., Pipitone, V., Konda, D. & et al. (2005) Endovascular treatment of a giant superior mesenteric artery pseudoaneurysm using a nitinol stent-graft. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 1, 102–106.
7. Karaman, K., Onat, L., Sirvanci, M. & et al. (2005) Endovascular stent graft treatment in a patient with splenic artery aneurysm. *Diagn. Interv. Radiol.*, 11, 119–121.
8. Abbas, M. A., Fowl, R. J., Stone, W. M. & et al. (2003) Hepatic artery aneurysm: factors that predict complications. *J. Vasc. Surg.*, 38, 41–45.

Сведения об авторе:

Никоненко А.А., к. мед. н., доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: 00106@mail.ru.

Поступила в редакцию 17.03.2014 г.



В. В. Сиволап, Л. О. Курілець

Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, діастолічна функція, лівий шлуночок.

Наведено дані щодо змін діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію. Доведено, що у таких пацієнтів відбуваються позитивні зміни діастолічного наповнення лівого шлуночка: збільшується внесок раннього наповнення лівого шлуночка, зменшується розмір лівого передсердя у систолу, знижується діастолічне внутрішньоміокардіальне напруження, тиск заклинювання легеневих капілярів і середній тиск у легеневій артерії. У хворих на пневмонію залишається незмінною фракція викиду лівого шлуночка, а також збільшується систолічна функція правого шлуночка.

Особенности диастолической функции левого желудочка у больных негоспитальной пневмонией

В. В. Сыволап, Л. О. Курілець

Приведены данные об изменениях диастолического наполнения левого желудочка у больных негоспитальной пневмонией. Доказано, что у таких больных происходят позитивные изменения диастолического наполнения левого желудочка: растет вклад раннего наполнения левого желудочка, уменьшается размер левого предсердия в систолу, снижается диастолическое внутримыокардиальное напряжение, давление заклинивания легочных капилляров и среднее давление в легочной артерии. У больных пневмонией остается неизменной фракция выброса левого желудочка, а также увеличивается систолическая функция правого желудочка.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, диастолическая функция, левый желудочек.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 32–35

Features of the left ventricle diastolic function in patients with community acquired pneumonia

V. V. Syvolap, L. O. Kurilets

The article presents data on changes in left ventricular diastolic filling in patients with community acquired pneumonia. It is proved that such patients have positive changes in diastolic left ventricular filling: increased contribution of early ventricular filling, reduced size of the left atrium in systole, diastolic myocardial tension, reduced pulmonary capillary wedge pressure and mean pulmonar artery pressure. In patients with pneumonia remains unchanged LV ejection fraction and increased systolic function of the right ventricle.

Key words: community-acquired pneumonia, diastolic function, left ventricle.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 32–35

Незважаючи на сучасні досягнення пульмонології, пневмонія залишається актуальною медико-соціальною проблемою, особливо у хворих похилого та старечого віку із супутніми захворюваннями. За даними офіційної статистики, у 2012 році в Україні захворюваність на негоспітальну пневмонію (НП) становила 414,4, а в Києві – 339,2 на 100 тис. дорослого населення. Смертність від НП у 2012 році в Києві була на рівні 11,4 на 100 тис. дорослого населення, а в Україні – 11,8. Госпітальна летальність у Києві становила 1,72%, а в Україні – 1,11% [1]. Пневмонія посідає 4–5 місце у структурі загальних причин смертності після серцево-судинних хвороб, онкологічної патології та ХОЗЛ і перше – серед інфекційних хвороб [2]. Одними із провідних чинників несприятливого перебігів захворювання вважають порушення центральної та периферичної гемодинаміки, виявлення яких для своєчасної корекції є перспективним напрямом покращення прогнозу у хворих на негоспітальну пневмонію [3]. Залишаються суперечливими дані щодо особливостей порушень діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на пневмонію [4–8].

Мета роботи

Вивчення особливостей діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи.

Пацієнти і методи дослідження

У відкрите проспективне дослідження залучено 50 хворих на НП 3 групи (згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.) [9] і 30 практично здорових осіб. Групи хворих і практично здорових осіб зіставні за віком

та статтю. Зокрема, середній вік хворих на пневмонію – 55,0±1,20 року; середній вік групи практично здорових осіб – 52,13±1,73 року. Групу хворих становили 27 (54%) чоловіків і 23 (46%) жінки, групу практично здорових осіб – 13 чоловіків (43,3%) і 17 жінок (77,7%). Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в період із 2006 до 2010 р. у пульмонологічному відділенні КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету.

Діагноз негоспітальної пневмонії верифікований після рентгенологічного обстеження хворих згідно з наказом МОЗ України (№128 від 19.03.2007 р.) [9]. Рентгенологічні ознаки пневмонії (інфільтрація) зареєстрували у 100% хворих. Дані щодо локалізації патологічного процесу наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Поділ хворих на негоспітальну пневмонію залежно від локалізації патологічного процесу

Бік ураження	Локалізація	Кількість хворих
	Нижня доля	16
Праворуч (18)	Середня доля	1
	Верхня доля	1
Ліворуч (25)	Верхня доля	2
	Нижня доля	23
3 обох боків (7)	Нижня доля	7
Бал за шкалою PORT (M±SD)		72,4±10,8
Група пневмонії		3



Таблиця 2

Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на негоспітальну пневмонію

Показник, одиниці вимірювання	Практично здорові особи, N=30	Хворі на пневмонію, n=50	P
	M±m	M±m	
Ао, см	3,17 ± 0,09	2,93 ± 0,05	<0,015
РЛПд, см	3,65 ± 0,09	3,54 ± 0,05	<0,28
РЛПс, см	2,60 ± 0,09	2,36 ± 0,07	<0,039
ФСЛП, %	28,98±1,33	33,26±1,60	<0,065
КДР, см	4,64 ± 0,10	5,00 ± 0,09	<0,011
КСР, см	2,76 ± 0,08	3,01 ± 0,06	<0,016
ТЗЛК, мм рт. ст.	11,47 ± 0,49	10,12 ± 0,34	<0,022
КДО, мл	101,25 ± 5,24	120,63 ± 4,64	<0,009
КСО, мл	29,58 ± 2,13	36,50 ± 1,89	<0,02
ФВ, %	71,57 ± 1,22	69,39 ± 1,14	<0,22
ПЗС, %	40,77 ± 1,02	39,65 ± 0,93	<0,44
ТМШПс, см	1,26 ± 0,04	1,17 ± 0,04	<0,075
ТМШПд, см	0,82 ± 0,03	0,77 ± 0,03	<0,28
ТЗСЛШс, см	1,40 ± 0,03	1,35 ± 0,03	<0,24
ТЗСЛШд, см	0,90 ± 0,03	0,80 ± 0,03	<0,025
ВМН, дін/см ²	194,21±6,93	147,58±7,72	<0,0001
Ve, м/с	0,620 ± 0,031	0,711 ± 0,026	<0,029
Va, м/с	0,521 ± 0,021	0,499 ± 0,021	<0,48
Ie, м ²	0,081 ± 0,005	0,108 ± 0,012	<0,07
Ia, м ²	0,041 ± 0,002	0,049 ± 0,007	<0,36
IVRT, с	0,076 ± 0,002	0,136 ± 0,027	<0,087
DT, с	0,150 ± 0,006	0,154 ± 0,005	<0,66
Ve/Va, ум.од.	1,23 ± 0,07	1,51 ± 0,07	<0,008
Ie/Ia, ум.од.	2,06 ± 0,12	2,65 ± 0,20	<0,030
ППШ, см	1,69 ± 0,11	1,71 ± 0,06	<0,84
ИММЛШ, г/м ²	84,32 ± 3,82	83,07 ± 4,09	<0,84
RVET, с	0,36 ± 0,01	0,34 ± 0,01	<0,004
R-R, с	0,948 ± 0,023	0,840 ± 0,027	<0,006
ACT, с	0,151 ± 0,005	0,155 ± 0,004	<0,55
I a.p.	0,138 ± 0,006	0,154 ± 0,004	<0,021
D a.p., см	2,12 ± 0,07	2,06 ± 0,04	<0,48
V a.p., м/с	0,65 ± 0,02	0,76 ± 0,02	<0,0003
СТЛА, мм рт. ст.	18,81 ± 1,78	14,87 ± 0,82	<0,026
ЗПСО, дін * с * см-5	1725,52±120,11	797,67±115,00	<0,0001

Показники фракції викиду лівого шлуночка мали тенденцію до зниження у хворих на негоспітальну пневмонію в порівнянні із практично здоровими особами: 69,39±1,14% проти 71,57±1,22% (p<0,22) відповідно.

Зміни трансмітрального наповнення лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію характеризувались достовірним збільшенням лінійної швидкості раннього

Згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Пульмонологія» (наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.) при загальноклінічному обстеженні хворих на негоспітальну пневмонію здійснили обов'язкові (збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання артеріального тиску (АТ), температури тіла, визначення маси тіла та росту), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, загальний холестерин і його фракції, тригліцериди, глюкоза, натрій, калій крові, визначення вмісту АЛТ, загальний білок крові) й інструментальні дослідження (ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, визначення сатурації кисню у крові). Усім хворим виконували трансторакальну ехокардіоскопію на ультразвуковому діагностичному приладі «My Lab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням фазованого датчика PA230E 2-4 МГц («Esaote», Італія) на перший день госпіталізації.

Величини наведено у вигляді середнє значення ± стандартна похибка середнього значення. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Вірогідність розходжень кількісних даних встановлювали шляхом перевірки «нульової» гіпотези з використанням критерію Р. «Нульову» гіпотезу відкидали при рівні Р менше ніж 0,05. Для оцінювання вірогідності різниці за наявності парних змін показників використовували критерій t Стюдента. У випадку відхилення від розподілу за Гаусом перевірку статистичної значущості розходжень виконували за допомогою критерію Манна-Уїтні. Усі статистичні процедури здійснювали з використанням пакетів прикладних програм «STATISTICA® 6.0 for Windows» («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5), «Microsoft Excel 2007» (Microsoft®).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів (табл. 2) виявив вірогідне збільшення кінцево-сistolічного об'єму на 23,4% (p<0,05), кінцево-діастолічного об'єму – на 19,1% (p<0,05) у хворих на негоспітальну пневмонію в порівнянні із практично здоровими особами.

Розмір лівого передсердя у діастолу, товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки в обидві фази серцевого циклу у хворих на негоспітальну пневмонію вірогідно не відрізнялись від аналогічних показників у практично здорових осіб. Розмір лівого передсердя в систолу у хворих на пневмонію був вірогідно меншим на 9,2% (p=0,039), ніж у практично здорових осіб.

Розмір порожнини правого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію вірогідно не різнився від відповідного показника у групі практично здорових осіб.

Отже, особливостями структурно-геометричної перебудови серця у хворих на негоспітальну пневмонію без супутньої ІХС є збільшення лінійних та об'ємних показників лівого шлуночка, зменшення розміру лівого передсердя у систолу за умови відсутності змін діастолічного розміру лівого передсердя, товщини стінок лівого та порожнини правого шлуночка.



Вік хворих на негоспітальну пневмонію з доведеною діастолічною дисфункцією ЛШ

Вік, роки	0–1	2–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60+
Діастолічна дисфункція	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

наповнення у діастолу (V_e) на 14,7% ($p < 0,05$). Швидкість трансмітрального потоку під час систоли передсердя у хворих мала тенденцію до зниження у порівнянні із групою контролю. За рахунок вірогідного збільшення раннього наповнення та зниження внеску передсердної систоли в наповнення лівого шлуночка відбулось достовірне збільшення співвідношення швидкостей V_e/V_a на 22,8% ($p < 0,05$) та I_e/I_a на 28,6% ($p < 0,05$) у хворих на негоспітальну пневмонію на відміну від аналогічних показників у практично здорових осіб. Час ізометричного розслаблення та фракція спорожнення лівого передсердя у хворих на пневмонію також мали тенденцію до збільшення. Діастолічне внутрішньоміокардіальне напруження у хворих на негоспітальну пневмонію було вірогідно менше на 24,0% ($p < 0,05$) у порівнянні із відповідним показником практично здорових осіб.

Отже, особливостями діастолічного наповнення лівого шлуночка варто вважати вірогідне зростання внеску раннього наповнення при достовірному зниженні систолічного розміру лівого передсердя та внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка, що свідчить про покращення профілю його діастолічного наповнення у хворих на пневмонію у порівнянні із практично здоровими особами.

Виявили також вірогідне зменшення на 5,6% ($p < 0,05$) часу вигнання правого шлуночка (RVET) у хворих на негоспітальну пневмонію, на 11,4% ($p < 0,05$) – показника R-R у порівнянні із відповідними показниками практично здорових осіб. Скорочення часових показників, імовірно, зумовлено наявністю тахікардії у хворих на пневмонію.

Інтегральна ($I_a.p.$) та максимальна ($V_a.p.$) швидкості у легеневій артерії були достовірно вищими у хворих на негоспітальну пневмонію на 7,1% ($p < 0,05$) та 17,0% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні із практично здоровими особами. Це свідчить про збільшення систолічної функції правого шлуночка.

Водночас хворі на негоспітальну пневмонію мали вірогідно нижчий тиск заклинювання легеневих капілярів на 11,8% ($p < 0,05$), середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) – на 20,9% ($p < 0,05$), загальний периферичний судинний опір – на 53,8% ($p < 0,05$), ніж практично здорові особи, тобто у хворих на негоспітальну пневмонію формується «малий гемодинамічний профіль» за такими ознаками: нормальна ФВ ЛШ, низький ТЗЛК та ЗПСО.

На думку В.Ф. Портнягіна і співавт. (1983), при пневмоніях можливе збільшення об'єму кровотоку по бронхіальному руслу в ситуаціях, що характеризуються регіональною редукцією кровотоку по малому колу кровообігу [10].

Н.В. Кукушкіна і співавт. (2002, 2003) з'ясували, що при негоспітальних пневмоніях у більшості випадків (93%) мають місце патологічні зміни кровотоку в малому колі кровообігу, що характеризуються зниженням кровотоку в легеневих венах і через мітральний отвір. Частота і вираженість змін кровотоку залежить від ступеня поширеності

запальних змін у легеневій паренхімі і ступеня тяжкості захворювання. Автори стверджують, що параметри, котрі характеризують легеневий венозний кровотік і діастолічну функцію лівого шлуночка, залежать від віку хворих на пневмонію [6].

За даними Н.В. Кукушкіної (2003), діастолічний потік крові легеневими венами у хворих на НП зменшується, але менше, ніж систолічний потік. На думку автора, це зумовлено збільшенням градієнта тиску між лівими порожнинами серця внаслідок збільшення тиску в лівому передсерді [6].

Зменшення об'єму крові, що проходить через ліві камери серця, є наслідком її перерозподілу. У свою чергу, перерозподіл крові виникає через низку патологічних процесів [11]:

- збільшення тиску заклинювання в лівому передсерді, що призводить до «рекрутування» судин малого кола, котрі раніше не функціонували;
- депонування крові в судинах малого кола кровообігу для повнішої реоксигенації (за рахунок зменшення швидкості руху еритроцитів);
- токсичного парезу венозних стінок, який погіршує депонування і зменшує венозне повернення крові в ліве передсердя. Цій обставині сприяє також підвищений тиск заклинювання легеневих капілярів.

Результати, які отримали, збігаються із даними американської організації FDA [12]. Відповідно до звіту FDA станом на 10.01.2014 р., серед 11 721 хворих на негоспітальну пневмонію задокументовано тільки 5 (0,04%) випадків діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Усі випадки зареєстровано у чоловіків віком старше ніж 60 років (табл. 3), до того ж, у 3 випадках діагностовано супутню патологію – інфаркт міокарда.

Ми не спостерігали зменшення трансмітрального кровотоку, підвищення тиску заклинювання легеневих капілярів у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи. Порушень діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію не було.

Висновки

У хворих на пневмонію спостерігали позитивні зміни діастолічного наповнення ЛШ: зростання внеску раннього наповнення ЛШ (на 14,7%, $p < 0,05$), зменшення розміру лівого передсердя у систолу (на 9,2%, $p = 0,039$), зменшення діастолічного внутрішньоміокардіального напруження (на 24,0%, $p < 0,05$), зниження тиску заклинювання легеневих капілярів (на 11,8%, $p < 0,05$) і середнього тиску в легеневій артерії (на 20,9%, $p < 0,05$).

У хворих на пневмонію незмінною залишається фракція викиду ЛШ за рахунок вірогідного збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ і зниження загального периферичного судинного опору на 53,8% ($p < 0,05$), а також збільшується систолічна функція правого шлуночка.

Хворі на негоспітальну пневмонію мають «малий гемодинамічний профіль»: низький ТЗЛК, нормальна ФВ ЛШ, низький ЗПСО.



Список літератури

- Юдина Л.В. Применение антибиотиков у больных негоспитальной пневмонией на амбулаторном этапе: как не ошибиться в выборе // Л.В. Юдина / Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – Додаток. – С. 59–62.
- Джемайло В.И. Антибиотики в лечении пневмоний у больных пожилого и старческого возраста / В.И. Джемайло, Л.П. Купраш, О.В. Купраш // Клинич. антибиотикотерапия. – 2005. – № 5. – С. 11–15.
- Гаврисюк В.К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник, С.С. Солдатченко // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 32–34.
- Николаев А.В. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка у больных пневмонией и ее медикаментозная коррекция : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.06 «Кардиология» / А.В. Николаев. – СПб., 1998. – 22 с.
- Афонасков О.В. Острый миокардит у больных внебольничной пневмонией молодого возраста : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О.В. Афонасков. – Хабаровск, 2005. – 127 с.
- Кукушкина Н.В. Состояние внутрисердечной гемодинамики и кровотока в легочных венах у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией, в различные периоды заболевания : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Н.В. Кукушкина. – М., 2003. – 144 с.
- Шустов С.Б. Определение возрастных особенностей кровотока в легочных венах методом трансторакальной доплерографии / С.Б. Шустов, С.С. Бабичев, Н.В. Кукушкина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2002. – № 4. – С. 98–100.
- Особенности центральной гемодинамики при затяжных пневмониях / А.Г. Чучалин // 9-й национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. результатов. – М., 1999. – 355 с.
- Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. № 128 // Лікарська справа. – 2008. – № 5/6. – С. 108–130.
- Портнягин В.Ф. О роли нарушений легочного и бронхолегочного кровообращения в развитии легочного сердца / В.Ф. Портнягин, Е.Г. Григорьев // Хронический бронхит и легочное сердце. – Л., 1983. – С. 134–136.
- Уэйр Е.К. Физиология и патофизиология легочных сосудов / Е.К. Уэйр, Дж.Т. Ривс. – М. : Медицина, 1995. – 672 с.
- [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ehealthme.com/cs/pneumonia/diastolic+dysfunction>.
- Dzhemajlo, V. I., Kuprash, L. P. & Kuprash O. V. (2005) Antibiotiki v lechenii pnevmonij u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Antibiotics in the treatment of pneumonia in elderly and senile patients]. *Kinicheskaya antibiotikoterapiya*, 5, 11–15. [in Ukrainian].
- Gavrisyuk, V. K., Jachnik, A. I. & Soldatchenko, S. S. (2003) Klinicheskaya klassifikaciya dyhatel'nykh i gemodinamicheskikh narushenij pri zabolevaniyakh legkikh [Clinical classification of respiratory and hemodynamic disorders in pulmonary diseases]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 2, 32–34. [in Ukrainian].
- Nikolaev, A. V. (1998) *Diastolicheskaya disfunkciya miokarda levogo zheludochka u bol'nykh pnevmoniej i eyo medikamentoznaya korrekciya* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Diastolic dysfunction of the left ventricular myocardium in patients with pneumonia and drug correction]. (Extended abstract of candidate's thesis). Saint Peterburg [in Russian].
- Afonaskov, O. V. (2005) *Ostryj miokardit u bol'nykh vnebol'nichnoj pnevmoniej molodogo vozrasta* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Acute myocarditis in younger patients with community-acquired]. (Extended abstract of candidate's thesis). Khabarovsk [in Russian].
- Kukushkina, N. V. (2003) *Sostoyanie vnutriserdechnoj gemodinamiki i krovotoka v legochnykh venakh u lic molodogo vozrasta s vnebol'nichnoj pnevmoniej, v razlichnye periody zabolevaniya* (Dis...kand. med. nauk). [Intracardiac hemodynamics state and pulmonary veins blood flow in the young age patients with community-acquired pneumonia, in different periods of the disease]. (Candidate's thesis). Moscow [in Russian].
- Shustov, S. B., Babichev, S. S. & Kukushkina, N. V. (2002) *Opreделение vozrastnykh osobennostej krovotoka v legochnykh venakh metodom transtorakal'noj dopplerografii* [Determination of age of a blood flow in the pulmonary veins by transthoracic Doppler]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*, 4, 98–100. [in Russian].
- Chuchalin, A. G. (1999) *Osobennosti central'noj gemodinamiki pri zatjazhnykh pnevmonijakh* [Features of the central hemodynamics in prolonged pneumonia]. *9th National Congress of Respiratory Diseases: Sat results*. Moscow. [in Russian].
- (2008) *Nakaz MOZ Ukrainy Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu «Pulmonologiiia»* [The Order Ministry of Health of Ukraine «On approval of clinical protocols of care in the « Pulmonology» specialty»: vid 19 bereznia 2007 roku № 128. *Likarska sprava*, 5(6), 108–130. [in Ukrainian].
- Portnyagin, V. F. & Grigoriev, E. G. (1983) *O roli narushenij legochnogo i bronkholegochnogo krovoobrashheniya v razvitii legochnogo serdca* [The role of pulmonary and bronchopulmonary disorders of blood circulation in the pulmonary heart development]. *Khronicheskij bronhit i legochnoe serdce*. Leningrad [in Russian].
- Weir, E. K., Reeves, JT. (1995) *Fiziologiya i patofiziologiya legochnykh sosudov* [Physiology and pathophysiology of the pulmonary vasculars]. Moscow: Medicine. [in Russian].
- Retrieved from <http://www.ehealthme.com/cs/pneumonia/diastolic+dysfunction>

References

- Yudina, L. V. (2013) *Primenenie antibiotikov u bol'nykh negospital'noj pnevmoniej na ambulatornom e'tape: kak ne oshibit'sya v vybore* [Antibiotic treatment of patients with community acquired pneumonia outpatient: how not to make a mistake in choosing]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 3, 59–62. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Сиволап В.В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Курілець Л.О., к. мед. н., асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 11.02.2014 г.



Л. Ф. Кузнецова, Т. В. Богослав, Ю. И. Решетиллов

Рациональная стратегия ведения пациентов с внебольничной пневмонией в пожилом и старческом возрасте

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: внебольничная пневмония, комбинированная антибактериальная терапия, ретроспективный анализ.

Цель исследования – ретроспективный анализ историй болезней с оценкой качества оказания медицинской помощи и практики назначения системной антибактериальной терапии в соответствии с современными критериями и индикаторами качества у пациентов старших возрастных групп с внебольничной пневмонией в терапевтическом отделении ЦРБ Коммунарского района г. Запорожья за период с сентября 2010 по май 2013 г. Для анализа отобраны 66 историй болезней пациентов с негоспитальной пневмонией в возрасте старше 60 лет. Стартовая антибактериальная терапия в большинстве случаев соответствовала национальным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии и в дальнейшем не требовала коррекции в 93% случаев. Ступенчатую антибактериальную терапию назначали в 15% случаев, в основном, больным с легким течением заболевания, а также при отсутствии осложнений. Комбинированную антибактериальную терапию, двух- и трехкомпонентную, получали 56 пациентов. Определили лучшую эффективность трехкомпонентной антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия в 89,9% случаев соответствовала существующим национальным рекомендациям по ведению больных с внебольничной пневмонией.

Рациональна стратегія ведення пацієнтів із негоспітальною пневмонією в похилому та старечому віці

Л. Ф. Кузнецова, Т. В. Богослав, Ю. І. Решетілов

Мета дослідження полягала в аналізі якості надання медичної допомоги та практики призначення системної антибактеріальної терапії згідно з сучасними критеріями й індикаторами якості у пацієнтів старших вікових груп із негоспітальною пневмонією в терапевтичному відділенні ЦРЛ Комунарського району м. Запоріжжя. Виконали ретроспективний аналіз історій хвороб за період з вересня 2010 до травня 2013 р. Для аналізу обрали 66 історій хвороби пацієнтів віком старше ніж 60 років із негоспітальною пневмонією. Стартова антибактеріальна терапія в більшості випадків відповідала національним рекомендаціям щодо ведення хворих на негоспітальну пневмонію та надалі не потребувала корекції в 93% випадків. Поступову антибактеріальну терапію призначали в 15% випадків, в основному, хворим із легким перебігом захворювання, а також якщо вони не мали ускладнень. Комбіновану антибактеріальну терапію, дво- і трикомпонентну, отримували 56 пацієнтів. Виявили більшу ефективність комбінованої трикомпонентної антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія у 89,9% випадків відповідала чинним національним рекомендаціям щодо ведення хворих на негоспітальну пневмонію.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, комбінована антибактеріальна терапія, ретроспективний аналіз.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 36–38

Rational strategy of pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia at elderly and senile age

L. F. Kuznetsova, T. V. Bogoslav, Yu. I. Reshetilov

Aim of the study was to analyze quality of the medical aid and system antibacterial therapy use in patients at advanced age with community-acquired pneumonia. Study was provided in therapeutic department of the central regional hospital of the Kommunarisky region in Zaporizhzhia. Retrospective analysis of the case histories since September 2010 till May 2013 was done. 66 case histories of patients at advanced age were taken into account.

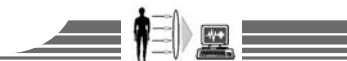
Key words: community-acquired pneumonia, combined antibacterial therapy, retrospective analysis.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 36–38

Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний нижних отделов дыхательных путей [10]. Заболеваемость ВП в Украине составляет 3–11 случаев на 1000 взрослых в год и является самой высокой среди пациентов пожилого и старческого возраста [1,4,5]. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (>18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6%; в старших возрастных группах – 25–44% [2]. В России, согласно расчетам, заболеваемость ВП достигает 14–15%, а общее количество больных ежегодно превышает 1,5 млн человек. Очевидно, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости [7]. В США ежегодно диагностируют более 5 млн больных ВП, из которых более 1,2 млн нуждаются в госпитализации [2]. Летальность при ВП оказывается наи-

меньшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. У пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, ХОЗЛ, сахарный диабет и др.), а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, частота дыханий >30/мин и др.) этот показатель достигает 15–30% [6].

Заболевания легких (инфекционные и неинфекционные) часто являются причиной некардиальной смертности у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Острая декомпенсация ХСН по многим характеристикам отличается от стабильной ХСН и является частой причиной обращения за медицинской помощью и, во многих случаях, госпитализации. В клинической практике частыми причинами декомпенсации ХСН оказывается пневмония и другие воспалительные заболевания легких [9]. В свою очередь,



наличие ХСН повышает риск неблагоприятных исходов у больных ВП. Негативное влияние ХСН на прогноз у больных ВП нашло отражение во многих прогностических шкалах, многие из которых используются как для решения вопроса о месте лечения больного с ВП, так и для оценки риска неблагоприятных последствий [2].

Для улучшения исхода лечения ВП и оптимизации затрат в последние годы используется ряд международных и национальных рекомендаций, которые помогают врачу выбрать наиболее рациональную стратегию ведения пациентов в конкретной клинической ситуации [11].

Известны основные индикаторы качества медицинской помощи при лечении больных ВП, в том числе госпитализированных: рентгенологическое исследование органов грудной клетки при наличии клинических признаков ВП в течение 24 часов с момента госпитализации (если не выполнено на амбулаторном этапе), бактериологическое исследование мокроты (у пациентов с тяжелой ВП) до назначения антибиотиков, введение первой дозы системного антибиотика в первые 8 часов с момента госпитализации, соответствие стартового режима антибактериальной терапии (АБТ) национальным рекомендациям, использование ступенчатой АБТ для пациентов, нуждающихся в парентеральном назначении антибиотиков.

Цель работы

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов старших возрастных групп с ВП, прошедших лечение в терапевтическом отделении ЦРБ Коммунарского района г. Запорожья с сентября 2010 по май 2013 г. с оценкой качества оказания медицинской помощи и практики назначения системной АБТ в соответствии с современными критериями и индикаторами качества.

Материалы и методы исследования

Качество оказания медицинской помощи при ВП определяется, в первую очередь, своевременно начатой и адекватной АБТ [1,3,8].

В соответствии с поставленной целью отобраны 66 историй болезни больных ВП в возрасте старше 60 лет, не имевших на момент госпитализации иных заболеваний и требующих назначения системных антимикробных препаратов (АМП).

В задачи исследования входило: оценить частоту назначения АБТ у больных ВП на амбулаторном этапе, исследовать особенности назначения АМП при стартовой терапии ВП и соответствие выбора АБТ национальным рекомендациям, оценить эффективность проведения ступенчатой АБТ и эффективность моно-АБТ в сравнении с комбинированной АБТ, а также соответствие проводимой АБТ существующим национальным рекомендациям.

Статистическая обработка данных проведена в системе ППП Statistica, версия 8.0.

Результаты и их обсуждение

По данным анализа историй болезни, больных ВП мужчин – 41 (62,1%), женщин – 25 (37,9%). В возрасте 60–64 лет было 16 (39,0%) мужчин, 7 (30,0%) женщин; 65–70 лет – 9 (22%) и 6 (24%) соответственно; 71–75 лет – 10 (24,4%) и 9 (36%) соответственно; 76–80 лет – 6 (12,6%) и 3 (12,0%) соответственно. Средний возраст больных составил $69,5 \pm 8,1$ лет; средний койко-день в отделении – $13,1 \pm 1,7$. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени отмечена в 76,8%, случаев, II и III – в 21,2% случаев ($p < 0,02$).

Все госпитализированные больные получали системную АБТ. Частота назначений АМТ больным на амбулаторном этапе составляла 21%, при этом не обнаружено достоверного улучшения как клинических показателей (нормализация температуры тела, средний койко-день), так и лабораторных показателей в этой группе (в сравнении с группой пациентов, не получавших амбулаторно антибиотиков). Данные, полученные при анализе АБТ на амбулаторном этапе, показали, что сумамед, амоксициллин и цефотаксим – наиболее часто назначаемые препараты.

Ступенчатая АБП в течение многих лет считается общепринятым стандартом лечения госпитализированных больных с ВП, т. к. без ущерба для эффективности позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, уменьшить число постинъекционных осложнений и расходы на лечение. По данным анализа историй болезней, частота ступенчатой терапии составила 15,1% (10 случаев), преимущественно у больных от 60 до 68 лет, при более легком течении ВП и при отсутствии осложнений. Отмечена большая эффективность комбинированной АБТ в сравнении с моно-АБТ: обнаружили достоверные различия у пациентов сравниваемых групп по уровню температуры тела ($p=0,449$), нейтрофилов ($p=0,453$), лимфоцитов ($p=0,447$). Среди пациентов, получавших комбинированную АБТ (56 больных (84,9%)), выделили 3 группы в зависимости от АМП, входящих в схему комплексной АБТ.

Первую группу составили пациенты (27 (48,2%)), получавшие комбинированную АБТ, состоящую из цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения и макролидного АМП. Во вторую группу вошли 9 (16%) больных, получавших комбинацию АБТ, включая цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения и фторхинолоновый АМП. Пациенты третьей группы (20 (35,8%)) получали трехкомпонентную АБТ, которая включала цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения, фторхинолоновый и макролидный АМП.

Данные, полученные в результате анализа, позволили сделать вывод о большей эффективности АБТ в группе больных, которые получали комбинацию из цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения и макролидного АМП, чем в группе пациентов, получавших комбинацию из цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения и фторхинолонового АМП. Наиболее эффективным антибактериальным лечением ожидаемо оказалась трехкомпонентная комбинация: цефалоспорины 3-го поколения + фторхинолоны + макролиды (табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели ОАК больных ВП после лечения в зависимости от комбинации применяемой АБТ

Показатели ОАК	1 группа (N=27)	2 группа (N=9)	3 группа (N=20)
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,11 \pm 2,375$	$11,21 \pm 1,782^*$	$6,31 \pm 1,997^{\wedge}$
Нейтрофилы, %	$59,16 \pm 13,472$	$62,17 \pm 7,821^*$	$51,80 \pm 8,96^{\wedge}$
СОЭ, мм/час	$24,43 \pm 16,34^*$	$33,51 \pm 15,874^*$	$14,79 \pm 10,402^{\wedge}$

Примечание: * – различия достоверны при сравнении 1 и 2 групп ($p < 0,05$); * – различия достоверны при сравнении 2 и 3 групп ($p < 0,05$); $^{\wedge}$ – различия достоверны при сравнении 1 и 3 групп ($p < 0,05$).

Анализ особенностей АБТ в зависимости от пути введения АМП не показал значимых отличий в лабораторных показателях, показателях температуры тела, сатурации и продолжительности среднего койко-дня. Наиболее ча-



сто – в 62,8% случаев – использовался комбинированный (внутривенный+внутримышечный) способ введения АМП, пероральный – в 11,3%, внутримышечный – в 17,5%, внутривенный – в 8,4% случаев.

Отмечено высокое соответствие проводимой АБТ существующим национальным рекомендациям по ведению больных с ВП (89,9%), что сопоставимо с приверженностью к соблюдению рекомендаций в клиниках Европы и США.

Выводы

Результаты ретроспективного анализа историй болезней с оценкой качества оказания медицинской помощи и практики назначения системной АБТ, в соответствии с современными критериями и индикаторами качества по ведению больных старше 60 лет с негоспитальной пневмонией, позволили сделать заключение:

1. Частота назначений АБТ на амбулаторном этапе не высока, в частности, а проведенном исследовании она составила 21%. При этом не получили данных о достоверном улучшении клинических и лабораторных показателей в сравнении с больными, не получавшими АБТ в амбулаторных условиях.

2. Стартовая АБТ в большинстве случаев соответствовала национальным рекомендациям по лечению ВП и в дальнейшем в 93% случаев не требовала коррекции.

3. Ступенчатая АБТ в 15% случаев была назначена больным, в основном, в возрасте 60–68 лет с легким течением заболевания и при отсутствии осложнений.

4. Отмечена большая эффективность комбинированной АБТ в сравнении с моно-АБТ.

5. АБТ в 89,9% случаев соответствовала существующим национальным рекомендациям по ведению больных ВП.

Список литературы

1. Березняков И.Г. Антибактериальная пневмония у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара / И.Г. Березняков // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 5. – С. 22–26.
2. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / [А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др.]. – М., 2010. – 106 с.
3. Лукашенко Е.П. Ретроспективный анализ ведения больных внебольничной пневмонией в стационаре / Е.П. Лукашенко, С.Ю. Чикина, А.Л. Черняев // Проблемы клинической медицины. – 2008. – Т. 16. – № 4. – С. 35–40.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. №128. – К., 2007. – 146 с.
5. Негоспітальна пневмонія: стандарти діагностики, сучасна антибактеріальна терапія / Р.С. Козлов, Т.О. Перцева, В.В. Дмитриченко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2011. – № 6(85). – С. 59–63.
6. Официальный сайт Организации Объединенных Наций / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.un.org/Russian>.
7. Рачина С.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей / С.А. Рачина, А.А. Зайцев // Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение: руководство для врачей / [под ред. А.И. Синопальникова, Р.С. Козлова]. – М., 2008. – С. 254–271.
8. Рачина С.А. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / [С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 66–78.
9. Романова Н.Е. Внебольничная пневмония у больных с хронической сердечной недостаточностью: частота и факторы риска / Н.Е. Романова, Б.А. Сидоренко, В.Е. Ноников, И.А. Шарошина, Д.В. Преображенский // Клиническая геронтология. – 2006. – № 8. – С. 30–35.
10. Chuchalin, A. G., Sinopalnikov, A. I., Kozlov, R. S., et al. (2010) *Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults. Practical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention]*. Moscow. [in Russian].
11. Lukashenko, E. P., Chikina, S. Yu. & Chernyaiev, A. L. (2008) *Retrospektivnyj analiz vedenija bol'nykh vnebol'nicnoj pnevmoniej v stacionare [Retrospective analysis of the management of patients in hospital CAP]. Problemy klinicheskoj mediciny*, 16(4), 35–40.
12. Nakaz Ministerstva ohorony zdorovia Ukrainy *Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nasannia medychnoi sopoohy za spetsialnistiu Pulmolohiia: vid 19.03.2007 p. №128*. Kyiv. [in Ukrainian].
13. Kozlov, R. S., Pertseva, T. O., Dmitrichenko, V. V. & [et.al.] (2011) *Nehospitalna pnevmonii: standarty diahnozytyky, suchasna antybakteryalna terapiia [Community-acquired pneumonia: diagnosis standards, modern antibiotic therapy]. Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(85), 59–62.
14. Officialnyj sajt Organizacii Obiedynonnykh Nacij [Official site of the United Nations] Retrieved from <http://www.un.org/Russian>.
15. Rachina, S. A., Zajcev, A. A., Sinopalnikova, A. I. & Kozlov, R. S. (2008) *Farmakoe'pidemiologicheskie issledovaniya antibakterial'nykh preparatov pri vnebol'nicnykh infekcijakh dykhatel'nykh putej [Pharmacoepidemiological study of antimicrobials in community-acquired respiratory tract infections. Community-acquired respiratory tract infections: diagnosis and treatment. Guide for Physicians]. Vnebol'nichnye infekcii dykhatel'nykh putiej: diagnostika i iechenie*. A. I. Sinopalnikov & Kozlov R. S. (Eds.). Moscow. [in Russian].
16. Rachina, S. A., Kozlov, R. S., Shal, E. P., Nedorozenyuk, I. V., Leshchenko, I. V., Bochanova, E. N., et al. (2009) *Analiz antibakterial'noj terapii hospitalizirovannykh pacientov s vnebol'nicnoj pnevmoniej v razlichnykh regionakh RF: uroki mnogocentrovogo farmakoe'pidemiologicheskogo issledovaniya [Patterns of Antibacterial Therapy of CommunityAcquired Pneumonia in Hospitalized Adults in Different Regions of Russia: Lessons from Multicentre Pharmacoepidemiology Study]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya химиотерапия*, 11(1), 66–78. [in Russian].
17. Romanova, N. E., Sidorenko, B. A., Nonikov, V. E., Sharoshina, I. A. & Preobrazhensky, D. V. (2006) *Vnebol'nicnaya pnevmoniya u bol'nykh s khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu: chastota i faktory riska [Non-Hospital Pneumonia of chronic heart insufficiency patients: frequency and risk factors]. Klinicheskaya gerontologiya*, 8, 30–35. [in Russian].

Сведения об авторах:

Кузнецова Л.Ф., д. мед. н., профессор каф. семейной медицины и гастроэнтерологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: kuznecova3838@mail.ru.

Богослав Т.В., к. мед. н., ассистент каф. семейной медицины и гастроэнтерологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Рештилов Ю.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. семейной медицины и гастроэнтерологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Поступила в редакцию 24.01.2014 г.



Л. М. Боярська, К. О. Іванова, Л. В. Кравець, Т. О. Левчук

Особливості варіабельності серцевого ритму у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, варіабельність серцевого ритму.

Наведено дані дослідження варіабельності серцевого ритму у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Особливістю таких дітей є переважання симпатичної активності протягом добового циклу, більшою мірою у дівчат з езофагітом та якщо є прояви недиференційної дисплазії сполучної тканини.

Особенности вариабельности сердечного ритма у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Л. Н. Боярская, Е. А. Иванова, Л. В. Кравец, Т. О. Левчук

Приведены данные исследования вариабельности сердечного ритма у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Особенностью таких детей является преобладание симпатической активности в течение суток у девочек и при наличии проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, вариабельность сердечного ритма.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 39–43

Peculiarities of heart rate variability in children with gastroesophageal reflux disease

L. N. Boyarskaya, K. A. Ivanova, L. V. Kravets, T. O. Levchuk

In this article we report about the data obtained from the assessment of heart rate variability in children and adolescents with gastroesophageal reflux disease (GERD). It is noted that the prevailing of sympathetic link of ANS (autonomic nervous system) is more typical for girls and in the presence of UCTD (undifferentiated connective tissue dysplasia) symptoms.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, heart rate variability.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 39–43

Вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) останнім часом використовується як найбільш інформативний неінвазивний метод кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму [6,8,9]. Основною перевагою методу вивчення добової ВСР є використання комплексного алгоритму під час аналізу серцевого ритму, що дає можливість отримати точніше уявлення про функціональний стан ВНС і конкретизувати зміни вегетативного гомеостазу у дітей. Постійна дія симпатичних і парасимпатичних впливів відбувається на всіх рівнях регуляції. Їхня сутність полягає в різному ступені активності одного з відділів вегетативної системи, якщо змінюється активність іншого. Це означає, що реальний ритм серця може часом бути простою сумою симпатичної і парасимпатичної стимуляції, а інколи симпатична чи парасимпатична стимуляція може складно взаємодіяти із вихідною парасимпатичною чи симпатичною активністю (Р. М. Баєвський, 2002).

Більшість дослідників вважають порушення регуляції діяльності ВНС важливими у розвитку порушень моторно-евакуаторної функції стравоходу, зокрема гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) у дітей [1–5,7,8]. Останнім часом у дітей відзначають значне психоемоційне навантаження, що призводить до більш раннього розвитку синдрому вегетативної дисфункції [10]. У дітей із ГЕР вегетативна дисфункція проявляється дисбалансом парасимпатичної та симпатичної ланок ВНС, що впливає на перистальтичну активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Визначили, що переважання парасимпатичної ланки впливає на стан

шлункової секреції, а симпатичної – на зниження тону нижнього стравохідного сфінктера (НСС) [7,8]. За даними С.Ф. Гнусаєва, Ю.С. Апенченко, у дітей із симпатикотонією частіше реєструють лужні рефлюкси, а у дітей із ваготонією – кислі; за результатами А.Н. Давидової (2004), у дітей із симпатикотонією реєструють кислі рефлюкси, а у дітей із ваготонією – лужні. Такі розбіжності потребують подальшого вивчення проблеми вегетативної дисфункції в ініціації гастроєзофагеального рефлюксу.

Мета роботи

Виявлення особливостей вегетативної регуляції у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 77 дітей (від 9 до 17 років) із хронічною гастродуоденальною патологією, які перебували на лікуванні у 5 міській дитячій лікарні м. Запоріжжя. Основна група – 54 дитини, у них діагностовано ГЕРХ (1 група – 23 дитини із ГЕРХ з езофагітом, 2 група – 31 дитина із ГЕРХ без езофагіту), група порівняння (3 група) – 23 дитини без клініко-ендоскопічних проявів із боку стравоходу. Для верифікації діагнозу детально вивчали скарги, анамнез захворювання та життя, виконували клінічні та загальноприйняті лабораторні й інструментальні дослідження (фіброєзофагогастроуденоскопія (фіброскоп FG-1Z «FUJINON», Японія), внутрішньошлункова ацидометрія та добовий моніторинг кислотності у стравоході (ацидогастрограф АГ-1рН-М, м. Вінниця). Додатково дітям здійснювали холтерівське моніторування серцевої діяльності (CardioSence, м. Харків).

Для статистичного опрацювання даних використовували програму «Statistica for Windows 6.0»: описову статистику подали у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення – $M \pm SD$, дві незалежні групи порівнювали за критерієм Манна-Уїтні та за допомогою подвійного критерію Фішера, достовірність вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Методом статистичного аналізу добової ВСР підтверджено, що у дітей із хронічною гастроуденальною патологією є порушення вегетативного балансу, для них характерне напруження обох відділів ВНС (рис. 1).

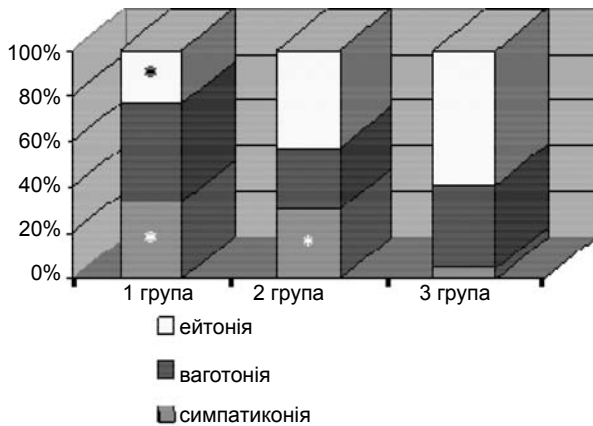


Рис. 1. Порушення вегетативного балансу у дітей із гастроуденальною патологією.

Так, для 34,8% дітей із ГЕРХ з езофагітом і 29,0% дітей з ендоскопічно негативною формою ГЕРХ характерна симпатикотонія у вихідному вегетативному тонусі, що достовірно частіше, ніж для дітей групи порівняння (у 4,3%, $p < 0,05$). Збалансованість взаємодії симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС визначили лише у 21,7% дітей з езофагітом, що майже вдвічі рідше, ніж у дітей 2 групи (у 42,0% дітей, $0,1 > p > 0,05$) та у 2,5 раза рідше, ніж у дітей групи порівняння (у 60,9% дітей, $p < 0,05$).

Індивідуальний аналіз стрес-індексу (SI) в групі дітей з езофагітом виявив, що у 39,1% хворих SI у денний час був вищим від максимальних значень у дітей групи порівняння, а в нічні години SI у дітей з езофагітом був удвічі вищим, ніж у дітей із ГЕРХ без езофагіту та у дітей 3 групи. Ці показники свідчать про активацію симпатичної ланки ВНС протягом доби і напруження адаптаційних можливостей, які при наявності несприятливих факторів можуть призвести до зриву адаптації та зумовити тяжчий перебіг основного захворювання.

Дослідження показника SDNNi у дітей із ГЕРХ виявило його зниження вночі ($80,0 \pm 29,0$ ум.од. у дітей 1 групи та $84,1 \pm 30,0$ ум.од. у дітей 2 групи проти $99,3 \pm 31,5$ ум.од. ($p < 0,05$) у дітей 3 групи), що свідчить про послаблення парасимпатичних впливів і централізацію процесів управління серцевим ритмом (табл. 1).

Переважає активності симпатичної ланки ВНС на тлі зниження активності парасимпатичної притаманне дівчатам з езофагітом. Так, у дівчат з езофагітом показники часового аналізу ВСР вдень були нижчими, ніж показники хлопчиків цієї ж групи (SDNNi $56,8 \pm 19,2$ мс проти $79,3 \pm 17,1$ мс та rMSSD $32,5 \pm 13,0$ мс проти $48,4 \pm 15,7$ мс, $p < 0,05$). Переважає активності симпатичної активності у дівчат підтверджувалось достовірно нижчим показником pNN50 ($8,9 \pm 7,3\%$ проти $18,8 \pm 10,6\%$, $p < 0,05$) та вірогідно вищим індексом напруження, ніж у хлопців ($74,4 \pm 34,6$ ум.од. проти $34,2 \pm 14,1$ ум.од., $p < 0,05$).

У нічні години у дівчаток 1 групи зберігались достовірно нижчі значення показників SDNNi, rMSSD та pNN50, ніж показники хлопців тієї ж групи. Стрес-індекс також був достовірно вищим вночі у дівчат з езофагітом ($53,9 \pm 33,7$ ум.од. проти $15,9 \pm 8,6$ ум.од., $p < 0,05$ у хлопців). За результатами досліджень, величина SDNNi була в 1,5 раза ($p < 0,05$) меншою у дівчат з езофагітом, в 1,3 раза ($p < 0,05$) – у дівчат із ГЕРХ без езофагіту, ніж у дівчат 3 групи. Водночас у дівчат, які хворі на ГЕРХ, спостерігали достовірно нижчі показники rMSSD. Відзначено, що індекс напруження у

Таблиця 1

Показники варіабельності серцевого ритму

	Група спостереження						Група порівняння		
	1 група (M±SD)			2 група (M±SD)			3 група (M±SD)		
	Показники у групі (n=23)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=12)	Показники у групі (n=31)	Дівчата (n=19)	Хлопці (n=12)	Показники у групі (n=23)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=12)
SDNNi, мс (день)	68,5±20,2	56,8±19,2 [^]	79,3±17,1	70,0±23,1 [#]	64,7±17,2 [#]	78,4±29,1	69,5±16,6 [#]	67,8±13,1 [#]	71,1±19,8 [#]
SDNNi, мс (ніч)	80,0±29,0 [*]	65,1±22,9 [*]	93,6±28,1	84,1±30,0 [*]	76,9±21,2 [*]	95,5±38,6	99,3±31,5	97,4±21,8	101,2±39,5
RMSSD, мс (день)	40,8±16,3 [#]	32,5±13,0 [^]	48,4±15,7 [#]	43,3±23,8 [#]	40,2±18,0 [#]	48,3±31,2 [#]	43,4±22,6 [#]	41,9±12,7 [#]	44,8±29,6 [#]
RMSSD, мс (ніч)	66,0±33,9	49,5±27,0 [*]	81,2±33,3	72,8±38,6	65,3±25,8 [*]	84,6±52,3	88,3±52,1	92,6±34,0	84,4±65,9
pNN50, % (день)	14,1±10,3 [#]	8,9±7,3 [^]	18,8±10,6 [#]	15,2±12,4 [#]	14,1±9,7 [#]	16,9±16,2 [#]	13,7±9,8 [#]	12,9±7,3 [#]	14,4±11,9 [#]
pNN50, % (ніч)	31,5±19,2	22,3±18,1 [*]	39,9±17,5	33,4±17,8	30,9±14,8	37,4±21,8	38,3±16,6	40,1±14,9	36,6±18,6
SI, ум.од. (день)	53,8±24,3 [#]	74,4±34,6 ^{^^}	34,2±14,1 [#]	42,9±20,3 [#]	47,3±26,4 [#]	36,9±21,5 [#]	38,4±12,7 [#]	39,3±10,8 [#]	37,6±14,5
SI, ум.од. (ніч)	34,6±17,9	53,9±33,7 ^{^^}	15,9±8,6	17,9±9,2	21,0±14,4	13,5±5,8	16,1±7,4	18,1±8,2	14,4±6,5

Примітки: * – статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з 3 групою, # – статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) у групах між показниками вдень і вночі, ^ – статистично достовірна різниця ($p \leq 0,05$) у групах між дівчатами та хлопцями.



дівчат з езофагітом у нічні години був достовірно вищим, ніж показники у дівчат 3 групи (74,4±34,6 ум.од. проти 39,3±10,8 ум.од., $p<0,05$). Дані свідчать про переважання активності симпатичної ланки ВНС у дівчат із ГЕРХ, а для дівчат з езофагітом характерне напруження адаптаційних можливостей, що може бути одним із факторів несприятливого перебігу захворювання.

Враховуючи, що, за даними фахової літератури, на розвиток вегетативної дисфункції впливає наявність дизрегуляції сполучнотканинних структур організму, визначили особливості вегетативного стану дітей із ГЕРХ залежно від наявності проявів недиференційної дисплазії сполучної тканини (НДСТ) (табл. 2). Виявили, що для дітей із езофагітом і проявами НДСТ характерне підвищення активності симпатичної ланки ВНС. Якщо у дітей без проявів НДСТ значення SDNNi знаходились у межах 82,5±12,6 мс та 94,1±20,7 мс вдень і вночі відповідно, то, якщо визначено прояви НДСТ, ці показники знижувались в 1,4 раза ($p<0,05$). Аналогічні зміни притаманні показникам rMSSD та pNN50. Аналіз SI показав значне напруження адаптаційних можливостей у дітей з езофагітом на тлі проявів НДСТ (70,9±22,3 ум.од. вдень і 48,6±18,4 ум.од. вночі, що у 2,5 раза вище ($p<0,05$), ніж у дітей без проявів НДСТ).

Таблиця 2

**Показники часового аналізу варіабельності
серцевого ритму в дітей із ГЕРХ залежно
від наявності проявів НДСТ**

	Діти з ГЕРХ із езофагітом		Діти з ГЕРХ без езофагіту	
	З проявами НДСТ (n=14)	Без проявів НДСТ (n=9)	З проявами НДСТ (n=19)	Без проявів НДСТ (n=10)
	(M±SD)			
SDNNi, мс (день)	59,6±19,2*	82,5±12,6	58,8±9,5*	71,6±13,6
SDNNi, мс (ніч)	70,9±30,6*	94,1±20,7	69,8±15,2*	87,1±22,3
rMSSD, мс (день)	35,3±16,7*	49,4±12,1	33,3±10,9	39,5±11,3
rMSSD, мс (ніч)	53,9±31,9*	84,7±29,2	55,0±16,1	68,9±28,4
pNN50, % (день)	11,3±7,6*	18,3±7,5	9,1±3,	15,8±8,9
pNN50, % (ніч)	23,7±12,4*	43,7±15,2	24,8±11,1	35,3±14,2
SI, ум.од. (день)	70,9±22,3*	26,7±13,5	53,1±24,6	32,8±15,9
SI, ум.од. (ніч)	48,6±18,4*#	12,9±6,1	20,6±12,4	15,6±7,1

Примітки: * – статистично достовірна різниця ($p<0,05$) у межах групи залежно від наявності проявів НДСТ, # – статистично достовірна різниця ($p<0,05$) між групою дітей із проявами НДСТ залежно від форми захворювання.

Аналіз групи дітей з ендоскопічно негативною формою ГЕРХ і проявами НДСТ встановив значно нижчий показник SDNNi у порівнянні з дітьми без проявів НДСТ (58,8±9,5 мс проти 71,6±13,6 мс вдень ($p<0,05$) та 69,8±15,2 мс проти 87,1±22,3 мс вночі ($p<0,05$), що вказує на посилення симпатичної регуляції та пригнічення активності автономного контуру в дітей із ГЕРХ без езофагіту на тлі проявів НДСТ.

Визначили, що для дітей із ГЕРХ без езофагіту на тлі проявів НДСТ характерне напруження адаптаційних можливостей удень, що підтверджувалось вищими показниками SI, ніж у групі порівняння (53,1±24,6 ум.од. проти 32,8±15,9 ум.од.), але менше виражене, ніж у дітей із езофагітом і проявами НДСТ (53,1±24,6 ум.од. проти 70,9±22,3 ум.од.). У нічні години у дітей з езофагітом і проявами НДСТ індекс напруження був удвічі вищим, ніж у дітей без езофагіту і з проявами НДСТ (48,6±18,4 ум.од. проти 20,6±12,4 ум.од., $p<0,05$).

Отже, аналіз SI встановив його підвищення у дітей обох груп, якщо є прояви НДСТ, проте найбільші його значення виявили у дітей із проявами НДСТ 1 групи. Це свідчило про перенапруження симпатичної ланки ВНС у дітей з езофагітом, що надалі може призвести до виснаження стресової стійкості нейрогуморальної регуляції та бути однією з причин несприятливого перебігу захворювання.

У більшості хворих на ГЕРХ виявляли нормальний циркадний профіль ЧСС, а це свідчило про адекватність вегетативної регуляції серця. Однак відзначили, що у 5 (21,7%) із 23 дітей з езофагітом реєстрували ригідний циркадний профіль, що статистично достовірно частіше, ніж у дітей 3 групи.

Для встановлення особливостей вегетативної регуляції у дітей із ГЕРХ залежно від характеру ГЕР виконали одночасне моніторування ВСР і моніторування рН у стравоході у 22 дітей із ГЕРХ. У дітей із кислими ГЕР показники, що демонструють парасимпатичну активність, були майже в 1,5 раза нижчими, ніж у дітей із лужними ГЕР, але достовірно не відрізнялись від показників дітей зі змішаними ГЕР (табл. 3). Так, у дітей із кислими ГЕР показники SDNNi та rMSSD знаходились у межах 62,2±12,6 мс ($p<0,05$) та 38,4±13,2 мс ($p<0,05$) у денний час, 72,9±20,9 мс ($p<0,05$) та 56,9±19,9 мс ($p<0,05$) у нічні години відповідно, а у дітей із лужними ГЕР SDNNi і rMSSD дорівнювали 90,9±32,6 мс та 64,0±32,2 мс вдень, 101,6±27,7 мс та 91,8±39,2 мс вночі відповідно. Особливість дітей із кислими ГЕР – наявність вірогідно нижчих показників ЦІ, що вказує на виснаження адаптаційних резервів. Аналогічні дані отримали у дітей зі змішаними ГЕР, але особливості стосувались тільки денних показників.

Для дітей як із кислими, так і зі змішаними ГЕР притаманне переважання активності симпатичної ланки ВНС із напруженням адаптаційних можливостей організму, що може сприяти розвитку ГЕР. Такий висновок підтверджується негативним кореляційним зв'язком середньої сили між кількістю ГЕР тривалістю більше ніж 5 хвилин і показниками часового аналізу ВСР (вдень $r=-0,57$; $p<0,05$; вночі $r=-0,56$; $p<0,05$). Чим більше напруження симпатичного відділу ВНС, тим більша кількість тривалих ГЕР.

Відомо, що превалювання симпатичного відділу ВНС призводить до порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дванадцятипалої кишки та зниження тону нижнього стравохідного сфінктера, що, у свою чергу, зумовлює розвиток ГЕР. Превалювання активності парасимпатичного відділу ВНС впливає на кислотоутворювальну функцію



Таблиця 3

**Показники часового аналізу варіабельності
серцевого ритму в дітей із ГЕРХ залежно
від характеру рефлексів**

	Діти з кислими рефлюксами (n=10)	Діти зі змішаними рефлюксами (n=6)	Діти з лужними рефлюксами (n=6)
	(M±SD)		
SDNNi, мс (день)	62,2±12,6*	66,4±13,5#	90,9±32,6
SDNNi, мс (ніч)	72,9±20,9#	95,4±18,2	101,6±27,7
rMSSD, мс (день)	38,4±13,2#	36,0±7,8#	64,0±32,2
rMSSD, мс (ніч)	56,9±19,9*	76,0±16,1	91,8±39,2
pNN50, % (день)	13,6±9,0#	11,2±6,7#	27,5±18,6
pNN50, % (ніч)	29,2±16,3	35,2±5,4	47,6±20,0
SI, ум.од.(день)	41,5±18,8#	53,8±21,4*	24,3±17,2
SI, ум.од. (ніч)	20,8±14,9	16,2±9,2	17,5±12,8
Ці, ум.од.	1,25±0,09#	1,33±0,09	1,37±0,09

*Примітки:** – статистично достовірна різниця (p<0,05) щодо групи дітей із лужними рефлюксами; # – статистично достовірна різниця (p<0,1) щодо групи дітей із лужними рефлюксами.

шлунка, призводячи до збільшення секреції соляної кислоти. Однак вважають, що у дітей на початку розвитку ГЕРХ переважають порушення моторно-евакуаторної функції стравоходу і закид шлункового вмісту у стравохід навіть при нормальній кислотоутворювальній функції шлунка, зумовлює пошкодження слизової оболонки. Це пояснює наявність тривалих кислих і змішаних рефлексів у дітей із превалюванням активності симпатичної ланки ВНС.

Отже, за даними аналізу ВРС, у дітей із ГЕРХ визначаються порушення ритмічності та інтенсивності коливань симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС. Превалювання симпатичної ланки ВНС характерне для дівчат і якщо є

прояви НДСТ. Виявлені особливості функціонування ВНС у дітей із ГЕРХ призводять до розвитку триваліших кислих ГЕР, впливаючи, в свою чергу, на розвиток і перебіг захворювання: тривалі кислі ГЕР частіше реєстрували у дівчат із запальними змінами у стравоході.

Зміни у хронобіологічних закономірностях функціонування ВНС є прогностично несприятливим чинником розвитку ускладнень або більш обтяженого перебігу захворювання за рахунок напруження регуляторних систем організму, що забезпечують вегетативний гомеостаз організму загалом. Залучення вищих рівнів центрального контура управління до регуляції вегетативних процесів зумовлює зрив адаптації. Отже, централізація процесів управління при хронічній патології ШКТ, з одного боку, дає можливість організму пристосуватись до тієї чи іншої ситуації, а з іншого, – зменшує резерви адаптації та свідчить про зростання енергетичних витрат при неефективному їхньому використанні.

Висновки

Для 34,8% дітей із ГЕРХ з езофагітом характерна симпатикотонія (p<0,05), для 43,5% – ваготонія, для 21,7% – ейтонія (p<0,05).

Протягом добового циклу відзначається переважання симпатичної активності у дітей із ГЕРХ, більшою мірою у дівчат з езофагітом та якщо є прояви НДСТ. Про це свідчать вірогідно нижчі показники часового аналізу ВСР і збільшення стрес-індексу.

Для дітей із кислими та змішаними ГЕР притаманне превалювання симпатичної ланки ВНС і напруження адаптаційних можливостей щодо дітей із лужними ГЕР, та чим більше напруження симпатичного відділу, тим триваліші ГЕР (r=-0,57; p<0,05).

Ці зміни можна вважати одним із механізмів формування ГЕР у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією, що, на нашу думку, визначає необхідність включення в комплекс лікування ГЕРХ вегетотропних препаратів, що призведе до швидшого регресу клінічної картини основного захворювання.

Список літератури

- Алексеева Ю.И. Особенности вегетативного гомеостаза у детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны / Ю.И. Алексеева // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – №4. – Т. 7. – С. 61–64.
- Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года [Электронный ресурс] / С.В. Бельмер, В.Ф. Приворотский // Лечащий врач. – 2013. – № 8. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/08/15435784/>.
- Гнусаев С.Ф. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей и подростков с кислыми и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 17–23.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / [под ред. В.Т. Ивашкина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Давыдова А.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции / А.Н. Давыдова // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 2. – С. 41–44.
- Еремина Е.Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Е.А. Рябова // Медицинский альманах. – 2013. – № 1. – С. 37–40.
- Завикторина Т.Г. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [Электронный ресурс] / [Т.Г. Завикторина, Е.В. Стрига, Ю.Б. Соколова и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/07/5550952/>.
- Майданник В.Г. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / В.Г. Майданник, В.В. Корнейчук, Н.В. Хайтович, Г.В. Салтыкова. – К., 2008. – 432 с.
- Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М., 2003 – 340 с.
- Степанов Ю.М. Психосоматические аспекты и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / Ю.М. Степанов // Здоров'я України. – 2008. – № 19/1. – С. 32–33.



References

1. Alekseeva, Yu. I. (2007) Osobennosti vegetativnogo gomeostaza u detej s hronicheskoj patologiej gastroduodenal'noj zony [Features vegetative homeostasis in children with chronic gastroduodenal pathology]. *Visnyk Ukrainjskoi medychnoi stomatologichnoi akademii*, 4(7), 61–64. [in Ukrainian].
2. Belmer, S. V. & Privorotskii V. F. (2013) Gastroe`zofageal'naja refluksnaya bolezn' u detej: otechestvennyj rabochij protokol 2013 goda [Gastroesophageal reflux disease in children: the domestic worker protocol 2013]. *Liechashchii vrach*, 8 Retrieved from <http://www.lvrach.ru/2013/08/15435784/>.
3. Gnusaev, S. F. (2010) Osobennosti funkcionirovaniya vegetativnoj nervnoj sistemy u detej i podrostkov s kislymi i shhelochnymi gastroe`zofageal'nymi refleksami [Features of functioning of the autonomic nervous system in children and adolescents with acidic and alkaline gastroesophageal reflux]. *Pediatrics*, 2, 17–23. [in Russian].
4. Ivashkina, V. T. (Eds.) (2008) *Gastroe`zofageal'naya refluksnaya bolezn'. Klinicheskie rekomendacii. Gastroe`nterologiya [Gastroesophageal reflux disease. Clinical recommendations. Gastroenterology]*. Moscow, GEOTAR Media. [in Russian].
5. Davydova, A. N. (2008) Gastroe`zofageal'naya refluksnaya bolezn' u detej shkol'nogo vozrasta pri razlichnykh vegetativnykh narucheniyakh i puti ikh korrekcii [Gastroesophageal reflux disease in children of school age in various autonomic disorders and ways of their correction]. *Byuleten` Volgogradskogo nauchnogo centra*, 2, 41–44. [in Russian].
6. Eremina, E. Yu., Zvereva, S. I., Ryabova, E. A. (2013) Variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nykh gastro e`zofageal'noj refluksnoj bolezn'yu [The variability of the heart rate of patients with gastroesophageal reflux disease]. *Mieditsinskii almanakh*, 1, 37–40. [in Russian].
7. Zavitkora, T. G., Stryga. E. V. & Sokolova, Yu. B. (2008) Osobennosti techeniya gastroe`zofageal'noj refluksnoj bolezn'i u detej [Features course of gastroesophageal reflux disease in children]. *Liechashchii vrach*, 7. Retrieved from <http://www.lvrach.ru/2008/07/5550952/>.
8. Maidannik, V.G., Kornichuk, V.V., Khaitovich, N.V. & Saltykova, G. V. (2008) *Zabolevaniya pishhevoda, zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej [Diseases of the esophagus, stomach and duodenum in children]*. Kyiv. [in Ukrainian].
9. Makarov L. M. (2003) *Kholterovskoe monitorirovane [Holter]*. Moscow, Miedpraktika. [in Russian].
10. Stepanov, Yu. M. (2008) Psihosomaticheskie aspekty i funkcional'nye zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta [Psychosomatic aspects and functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Zdorovia Ukrainy*, 19/1, 32–33. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Боярська Л. М., професор, зав. каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com.

Іванова К.О., к. мед. н., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Кравець Л.В., ст. лаборант каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Левчук Т.О., клінічний ординатор каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 03.02.2014 г.



Е. Н. Левик

Прогностическое значение иммуногистохимического маркера HER2/neu у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: рак желудка, иммуногистохимический маркер HER2/neu, выживаемость.

Высокая заболеваемость и низкая выживаемость больных раком желудка обуславливают поиск новых прогностических факторов. Проанализированы результаты иммуногистохимического исследования операционного материала первичной опухоли 21 пациента. Больные прооперированы в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере (с июня 2006 по сентябрь 2012 г.) по поводу рака желудка IIIA стадии. Изучали экспрессию онкобелка HER2/neu (ErbB-2). Установили, что высокий уровень или гиперэкспрессия маркера HER2/Neu (++)/+++ являются плохим прогностическим признаком в отношении продолжительности жизни больных раком IIIA стадии ($p < 0,05$).

Прогностичне значення імуногістохімічного маркера HER2/neu у пацієнтів, яких радикально прооперували з приводу раку шлунка IIIA стадії

О. М. Левик

Висока захворюваність і низька виживаність хворих на рак шлунка потребують пошуку нових прогностичних чинників. Проаналізували результати імуногістохімічного дослідження операційного матеріалу первинної пухлини 21 пацієнта. Хворі прооперували в Запорізькому обласному клінічному онкологічному диспансері (з червня 2006 до вересня 2012 р.) з приводу раку шлунка IIIA стадії. Вивчали експресію онкобілка HER2/neu (ErbB-2). Визначили, що високий рівень чи гіперекспресія маркера HER2/neu (++)/+++ є поганою прогностичною ознакою щодо тривалості життя хворих на рак IIIA стадії ($p < 0,05$).

Ключові слова: рак шлунка, імуногістохімічний маркер HER2/neu, виживаність.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 44–47

Prognostic value of immunohistochemical marker HER2/neu in patients resected for gastric cancer stage IIIA

О. М. Levyk

High morbidity and low survival rate of patients with gastric cancer cause the search for new prognostic factors. This article analyzes the results of immunohistochemical study of primary tumor surgical specimens of 21 patients who had surgery in the Zaporozhye Regional Clinical Oncology Center from June 2006 to September 2012 for gastric cancer stage IIIA. The study investigated the expression of oncoprotein HER2/neu (erbB-2). Having a high level or overexpression of marker HER2/Neu (++)/+++ is a bad prognostic sign for life expectancy of patients with IIIA stages ($p < 0,05$).

Key words: gastric cancer, immunohistochemical biomarker HER2/neu, overall survival.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 44–47

В настоящее время для прогнозирования течения заболевания у больных раком желудка используют TNM-стадирование. Однако пациенты с одной и той же стадией имеют разную продолжительность жизни, что обуславливает необходимость поиска новых прогностических факторов.

В связи с бурным развитием иммуногистохимии активно изучают факторы роста опухоли и их рецепторы, молекулы межклеточной адгезии, гены-супрессоры опухоли, факторы апоптоза, гиперэкспрессию онкобелков, опухолевоассоциированные протеиназы и их влияние на развитие, рост и течение опухолевого процесса.

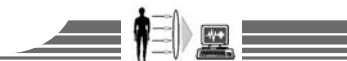
Клиническая и прогностическая значимость некоторых иммуногистохимических маркеров доказана при ряде злокачественных заболеваний. Так, например, экспрессия онкобелков HER-2/neu (ErbB-2), EGFR (ErbB-1), HER3 (ErbB-3) и VEGF, антигена Ki-67 определяют прогноз клинического течения заболевания у больных раком молочной железы [2,9]. Для оценки биологической агрессивности рака предстательной железы используют иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), E-кадгерин и бетакактенин

(межклеточная адгезия) и др. [4]. Установлено, что позитивный hERG1 маркер является независимым неблагоприятным прогностическим фактором колоректального рака [14], показателями повышенного метастатического потенциала при колоректальном раке являются изменения экспрессии E-кадхерина, TN C, KAI-1 и Ki-67 [3].

Высокие показатели заболеваемости и низкая выживаемость больных раком желудка также вызывают повышенный интерес к изучению иммуногистохимического профиля новообразований желудка. В последнее время изучают прогностическую значимость таких иммуногистохимических маркеров, как EGFR [10], VEGF [12,15,18], HER2/neu (ErbB-2) [8,17,19], экспрессию белков E-кадхерина и бетакактенина [1], hERG1 [7], p53 [14], nm23, PCNA [14,20].

Особый интерес среди названных иммуногистохимических маркеров представляет HER2/neu (ErbB-2) – трансмембранный белок с молекулярной массой 185 kDa, относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Установлено, что избыточная экспрессия HER2/neu способствует росту опухоли и играет важную роль в патогенезе некоторых злокачественных опухолей человека [17].

Тем не менее влияние HER2/neu статуса на прогноз боль-



ных раком желудка остается спорным [6,11,19]. Nakajima и Garcia и соавт. считают, что повышенная экспрессия HER2/neu у больных раком желудка коррелирует с плохим прогнозом и более агрессивным течением заболевания [11]. В то же время, Lee Kyu Eun и соавт. не находят существенной разницы в показателях 5-летней выживаемости между HER2/neu-позитивной и негативной группами больных (62,9% и 68,9% соответственно). В исследовании Begnami установлено: продолжительность жизни больных раком желудка с HER-2/neu-позитивными была значительно короче, чем у пациентов с HER-2/neu-негативными опухолями (17 против 40 месяцев соответственно, $p=0,023$) [5].

Исходя из приведенных данных, дальнейшее изучение прогностической значимости HER2/neu (ErbB-2) остается актуальным вопросом до настоящего времени.

Цель работы

Изучить прогностическую значимость иммуногистохимического маркера HER-2/neu у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии.

Пациенты и методы исследования

Исследовали гистологические препараты операционного материала первичной опухоли 21 пациента. Больные прооперированы в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере с июня 2006 по сентябрь 2012 г. по поводу рака желудка IIIA стадии, среди них 14 мужчин (67%) и 7 женщин (33%).

Больным проведены оперативные вмешательства в объеме гастрэктомии (8 человек – 38%) и субтотальной дистальной резекции желудка (13 человек – 62%). Кроме оперативного лечения 86% пациентов получили адъювантную полихимиотерапию от 1 до 7 циклов по стандартным схемам.

Образцы опухолевой ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине со стандартной проводкой и заливкой в парафин. Окраску гистологических препаратов проводили обычным способом, затем выполнили иммуногистохимическое исследование.

При иммуногистохимическом исследовании HER2/neu (ErbB-2) использовали поликлональные антитела кролика (Rabbit Polyclonal), а также одноэтапный, HIER протокол иммуногистохимического исследования, систему визуализации DAKO EnVision FLEX. В ходе последующего анализа иммуногистохимическую реакцию оценивали как негативную при отсутствии мембранной экспрессии рецепторов HER2/Neu или окраске менее 5% иммунопозитивных опухолевых клеток («-» – нет реакции), как слабопозитивную – при наличии 6–10% иммунопозитивных опухолевых клеток («+»), умереннопозитивную – 10–50% («++») и сильнопозитивную – более 50% позитивных клеток опухоли («+++»). Также учитывали характер и особенности иммуноокрашивания клеток, например, неполное иммуноокрашивание при иммуногистохимической реакции с HER2/Neu, когда клеточная мембрана окрашивается не полностью, а U- или L-образно.

Для дальнейшего сравнительного иммуногистохимического исследования выделяли два основных уровня им-

мунореактивности: низкий уровень, или редуцированная экспрессия белков (-/+); высокий уровень, или гиперэкспрессия маркера (+/+++).

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана – Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью Соx-F критерия.

Результаты и их обсуждение

В результате иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани больных раком желудка IIIA стадии определили, что наибольшую группу составили больные с негативной реакцией на наличие рецепторов HER2/neu (47,6%), на втором месте – группа пациентов с умереннопозитивной реакцией (23,8%), поровну распределены больные со слабопозитивной и сильнопозитивной реакциями (по 14,3%) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от выраженности мембранной экспрессии рецепторов HER2/neu в ходе иммуногистохимического исследования.

При проведении анализа выживаемости обнаружили, что медиана выживаемости больных, прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии, составила 19,8 месяца (рис. 2).

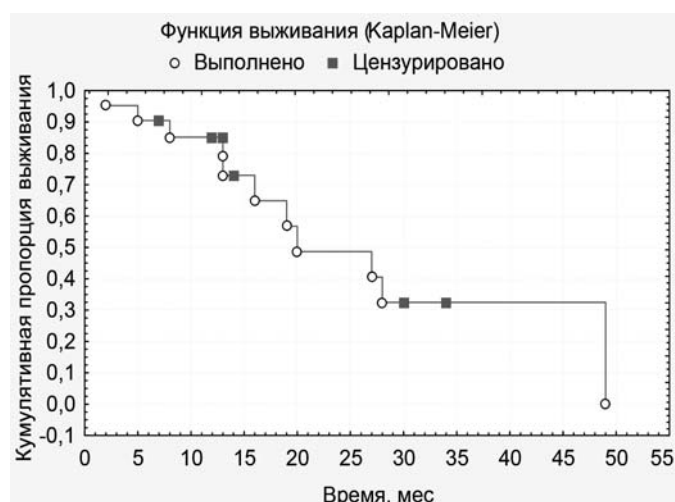


Рис. 2. Выживаемость больных раком желудка IIIA стадии.

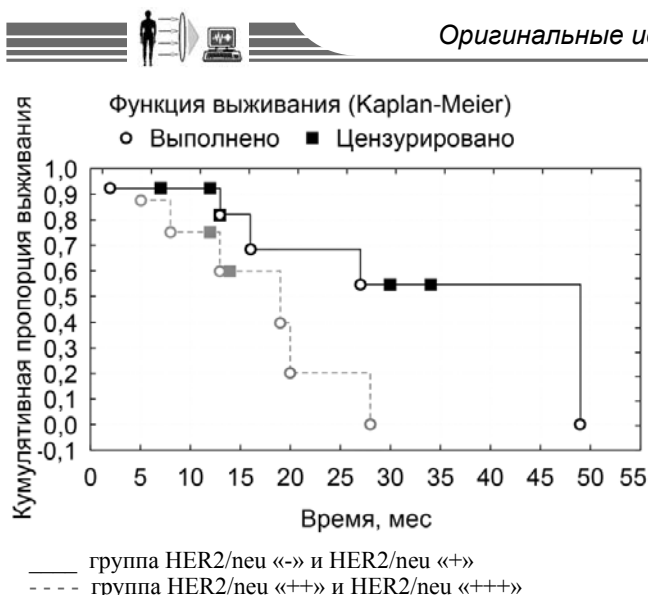


Рис. 3. Выживаемость больных раком желудка IIIA стадии в зависимости от выраженности мембранной экспрессии рецепторов HER2/neu при проведении иммуногистохимического исследования.

Изучение двух групп пациентов с низким уровнем или редуцированной экспрессией белков (-/+) и высоким уровнем или гиперэкспрессией маркера (++)/+++ продемонстрировало более высокую выживаемость в первой группе (медиана выживаемости составила 50 месяцев) по сравнению со второй группой больных (медиана выживаемости равна 16 месяцам ($p < 0,05$) (рис. 3).

Выводы

Медиана выживаемости у прооперированных больных раком желудка IIIA стадии составила в среднем 19,8 месяца.

Наличие высокого уровня или гиперэкспрессия маркера HER2/neu (++)/+++ достоверно является плохим прогностическим признаком в отношении продолжительности жизни больных раком IIIA стадии ($p < 0,05$).

Перспективой дальнейшего исследования является изучение прогностического значения иммуногистохимического маркера HER2/neu у больных раком желудка I и II стадий.

Список литературы

1. Зенюкова Т.В. Значение экспрессии E-cadherin и β -catenin при раке желудка / Т.В. Зенюкова, А.С. Зенюков // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Приложение № 1. – С. 55.
2. Сабиров А.Х. Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы, их прогностическая значимость : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : спец. 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» / А.Х. Сабиров. – Тюмень, 2010. – 20 с.
3. Самофалова О.Ю. Иммуногистохимические маркеры как фактор прогноза при хирургическом лечении колоректального рака : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.01.17 «Хирургия», 14.00.15 «Патологическая анатомия» / О.Ю. Самофалова. – М., 2012. – 24 с.
4. Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы / Г.А. Франк // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 65–70.
5. Barros-Silva J.D. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients / J.D. Barros-Silva, D. Leitão, L. Afonso [et al.] // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100(3). – P. 487–493.
6. Begnami M.D. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinoma: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome / M.D. Begnami, E. Fukuda, J.H. Fregnani, [et al.] // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 22. – P. 3030–3036.
7. Ding X.W. Prognostic significance of hERG1 expression in gastric cancer / X.W. Ding, W.B. Yang, S. Gao [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55(4). – P. 1004–1010.
8. Fornaro L. Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside / L. Fornaro, M. Lucchesi, C. Caparello [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – Vol. 8(7). – P. 369–383.
9. Frogne T. Activation of ErbB3, EGFR and Erk is essential for growth of human breast cancer cell lines with acquired resistance to fulvestrant / T. Frogne, R.V. Benjaminsen, K. Sonne-Hansen [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2009. – Vol. 114(2). – P. 263–275.
10. Gamboa-Dominguez A. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system / A. Gamboa-Dominguez, C. Dominguez-Fonseca, L. Quintanilla-Martinez // Modern Pathology. – 2004. – Vol. 17(5). – P. 579–587.
11. Gravalos C. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target / C. Gravalos, A. Jimeno // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19(9). – P. 1523–1529.
12. Iordache S. Vascular endothelial growth factor expression and microvessel density-two useful tools for the assessment of prognosis and survival in gastric cancer patients / S. Iordache, A. Saftoiu, C.V. Georgescu [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2010. – Vol. 19(2). – P. 135–139.
13. Lastraioli E. hERG1 channels and Glut-1 as independent prognostic indicators of worse outcome in stage I and II colorectal cancer: a pilot study / E. Lastraioli, L. Bencini, E. Bianchini [et al.] // Translational Oncology. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 105–112.
14. Lee Kyu Eun Prognostic Significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer / Kyu Eun Lee, Hyuk-Joon Lee, Yoon Ho Kim [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 33(4). – P. 173–179.
15. Maeda K. Vascular endothelial growth factor expression in preoperative biopsy specimens correlates with disease recurrence in patients with early gastric carcinoma / K. Maeda, S.-M. Kang, N. Onoda [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 86(4). – P. 566–571.
16. Moasser M.M. The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis / M.M. Moasser // Oncogene. – 2007. – Vol. 26(45). – P. 6469–6487.
17. Park D. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer / D. Park, J. Won Yun, J. Ho Park [et al.] // Dig Dis Sci. – 2006. – Vol. 51(8). – P. 1371–1379.
18. Schimanski C.C. VEGF-D correlates with metastatic disease in gastric cancer patients undergoing surgery / C.C. Schimanski, F. Schlaegel, M. Jordan [et al.] // World Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 35(5). – P. 1010–1016.
19. Tanner M. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / M. Tanner [et al.] // Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16(2). – P. 273–278.
20. Zafirellis K. Molecular Markers in Gastric Cancer: Can p53 and Bcl-2 Protein Expressions be Used as Prognostic Factors? / K. Zafirellis, A. Karameris, N. Milingos // Anticancer Res. – 2005. – Vol. 25(5). – P. 3629–3636.



References

1. Zenyukova, T. V. & Zenyukov, A. S. (2011) Znachenie e'kspressii E-cadherin i β -catenin pri rake zheludka [Meaning of the expression E-cadherin and β -catenin in gastric cancer]. *Siberian Journal of Oncology*, 1, 55. [in Russian].
2. Sabirov, A. H. (2010) *Gistologicheskie, immunogistohimicheskie i molekulyarno-geneticheskie markery raka molochnoj zhelezy, ikh prognosticheskaya znachimost'* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Histological, immunohistochemical and molecular genetic markers for breast cancer and their prognostic significance] Dr. med. sci. diss.]. Tyumen. [in Russian].
3. Samofalova, O. Y. (2012) *Immunogistohimicheskie markery kak faktor prognoza pri hirurgicheskom lechenii kolorektal'nogo raka* (Avtoref. dis... kand. med. nauk) [Immunohistochemical markers as a prognostic factor in the surgical treatment of colorectal cancer] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
4. Frank, G. A. (2008) Morfologiya raka predstatel'noj zhelezy [Morphology of prostate cancer]. *Practical Oncology*, 9 (2), 65–70.
5. Barros-Silva, J. D., Leitão, D., Afonso, L. et al. (2009) Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br. J. Cancer*, 100(3), 487–493.
6. Begnami, M. D., Fukuda, E., Fregnani, J. H. et al. (2011) Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinoma: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol*, 22, 3030–3036.
7. Ding, X. W., Yang, W. B., Gao, S. et al. (2010) Prognostic significance of hERG1 expression in gastric cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, 55 (4), 1004–1010.
8. Fornaro, L., Lucchesi, M., Caparello, C. et al. (2011) Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 8(7), 369–383.
9. Frogne, T., Benjaminsen, R. V., Sonne-Hansen, K. et al. (2009) Activation of ErbB3, EGFR and Erk is essential for growth of human breast cancer cell lines with acquired resistance to fulvestrant. *Breast Cancer Research and Treatment*, 114(2), 263–275.
10. Gamboa-Dominguez, A., Dominguez-Fonseca, C., Quintanilla-Martinez, L. (2004) Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Modern Pathology*, 17(5), 579–587.
11. Gravalos, C., Jimeno, A. (2008) HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol*, 19(9), 1523–1529.
12. Iordache, S., Saftoiu, A., Georgescu, C. V. et al. (2010) Vascular endothelial growth factor expression and microvessel density—two useful tools for the assessment of prognosis and survival in gastric cancer patients. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 19(2), 135–139.
13. Lastraioli, E., Bencini, L., Bianchini, E. et al. (2012) hERG1 channels and Glut-1 as independent prognostic indicators of worse outcome in stage I and II colorectal cancer: a pilot study. *Translational Oncology*, 5(2), 105–112.
14. Lee Kyu Eun, Lee Hyuk-Joon, Kim Yoon Ho et al. (2003) Prognostic Significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*, 33(4), 173–179.
15. Maeda, K., Kang, S.-M., Onoda, N. et al. (1999) Vascular endothelial growth factor expression in preoperative biopsy specimens correlates with disease recurrence in patients with early gastric carcinoma. *Cancer*, 86(4), 566–571.
16. Moasser, M. M. (2007) The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469–6487.
17. Park, D., Yun, J. Won, Park J. Ho et al. (2006) HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci*, 51(8), 1371–1379.
18. Schimanski, C. C., Schlaegel, F., Jordan, M. et al. (2011) VEGF-D correlates with metastatic disease in gastric cancer patients undergoing surgery. *World Journal of Surgery*, 35(5), 1010–1016.
19. Tanner M., Hollme, M., Junttila, T. T., Kapanen, A. I., Tommol, S., Soini, Y. & Helin, H. et al (2005) Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann. Oncol*, 16(2), 273–278.
20. Zafirellis, K., Karameris, A. & Milingos, N. (2005) Molecular Markers in Gastric Cancer: Can p53 and Bcl-2 Protein Expressions be Used as Prognostic Factors? *Anticancer Res*, 25(5), 3629–3636.

Сведения об авторе:

Левик Е.Н., заочный аспирант, ассистент каф. онкологии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: drakosha81@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.02.2014 г.



Ю. Н. Нерянова¹, Л. В. Кузьменко²

Опыт применения гирудотерапии в комплексном лечении головокружения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КУ «6 городская клиническая больница», г. Запорожье

Ключевые слова: головокружение, лечение, гирудотерапия.

Головокружение – достаточно широко распространенный и часто болезненный для пациента симптом. В комплексную терапию 52 больных включен курс гирудотерапии. Установили, что гирудотерапия значительно улучшает самочувствие больных: уменьшается головокружение, атаксия, исчезают вегетативные симптомы. Также отметили нормализацию артериального давления, уменьшение боли в шее, головной боли, улучшения сна.

Досвід використання гірудотерапії у комплексному лікуванні запаморочення у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією

Ю. М. Нерянова, Л. В. Кузьменко

Запаморочення – доволі поширений і часто болісний для пацієнта симптом. До комплексної терапії 52 хворих включено курс гірудотерапії. Визначили, що гірудотерапія значно поліпшує самопочуття хворих: зменшується запаморочення, атаксія, зникають вегетативні симптоми. Також установили нормалізацію артеріального тиску, зменшення болю в шиї, головного болю, покращення сну.

Ключові слова: запаморочення, лікування, гірудотерапія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 48–50

Experience of the use of hirudotherapy in the complex therapy of dizziness

Yu. N. Neryanova, L. V. Kuzmenko

Dizziness is sufficiently widespread. Course hirudotherapy was included in the complex treatment 52 patients. It was found that leeching significantly improves health of patients, which is manifested as a reduction in dizziness, ataxia, disappearance of symptoms of fever, cold. Also normalization of blood pressure, reduce pain in the neck, headaches, improve sleep were seen.

Key words: dizziness, treatment, hirudotherapy.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 48–50

Головокружение – достаточно широко распространенный и часто мучительный для пациента симптом. Оно является одной из самых частых жалоб при обращении пациента к врачу и занимает второе место после головной боли различной этиологии. Частота головокружений составляет от 7 до 29% всех жалоб и может быть проявлением более 70 заболеваний различных органов и систем [1,3]. Этот симптом может носить безопасный характер, однако в ряде случаев может быть опасным для жизни пациента. При первичном обращении к неврологу 10–20% пациентов предъявляют жалобы на головокружение. На приеме у семейных врачей, врачей общей практики жалобы на головокружение предъявляют 5–10% [9,10].

В общей популяции распространенность головокружения составляет около 25%, у лиц пожилого возраста – значительно больше, достигая 80% [10].

Поскольку вестибулярный анализатор является одним из наиболее чувствительных к гипоксии, то практически каждый из нас отмечал когда-либо подобные симптомы (при переутомлении, в душном помещении, стрессе, бессоннице, голоде, укачивании в транспорте и т. д.).

В лечении головокружения необходимо соблюдать комплексный подход. Выделяют два основных направления: лекарственное и нелекарственное [1,9,10]. Нелекарственное направление предполагает назначение гомеопатических

средств, психотерапии, гирудотерапии, использование комплекса упражнений как вариант адаптационной терапии, которые развивают у пациентов способность контролировать головокружение. Метод достаточно эффективен, но требует продолжительного времени.

В древних индийских, еврейских, персидских текстах встречаются первые упоминания о пользе гирудотерапии. О кровопускании пациентов с помощью «живой иглы» писали Гиппократ, Авиценна, Гален, Плиний Старший. Гирудотерапия, возникшая в седой древности, успешно просуществовала до наших дней, поскольку много раз доказала свою эффективность и безопасность [4].

В России в XVII веке разводили лечебных пиявок, которых применяли не только для лечения различных заболеваний, но и для создания хорошего настроения у барышень перед балами, для придания глазам «живого блеска» [3,6].

Достаточно солидный срок применения метода не оставляет сомнений в его эффективности. В последние годы гирудотерапия вошла в новый виток своего развития. Больные все больше предпочитают нетрадиционную медицину, избегая употребления химических препаратов.

Применение пиявок дает тройственный лечебный эффект. Во-первых, они осуществляют лечебное кровопускание. Это позволяет разгрузить кровоток больного, освобождает сосуды и положительно влияет на весь организм. Во-вторых,



действие от укуса пиявок можно сравнить с воздействием иглорефлексотерапии. Это объясняется тем, что пиявка прокусывает кожу только в биологически активных (акупунктурных) точках тела. Их раздражение стимулирует работу различных органов и систем организма [5,6]. Кроме того, слюнные железы пиявки выделяют очень важный биологический секрет, который впрыскивается в кровь человека. Он состоит из огромного количества целебных биологически активных компонентов [8]. Эти вещества способны улучшать некоторые свойства крови человека, усиливают кровоток.

Основной фермент пиявочного секрета – гиалуронидаза – вектор, с помощью которого все другие биологически активные вещества, входящие в состав секрета, усваиваются организмом, проникая в ткани на глубину до 10 см [7].

Оказалось, что пиявки улучшают трофику нервной ткани. Впервые с этим столкнулись, когда стали использовать пиявки при лечении детей, страдающих одной из форм детского церебрального паралича. После курса лечения эффект увидели у всех без исключения пациентов в виде уменьшения двигательного дефицита. Физиологов заинтересовало действие пиявочного экстракта на нервные клетки. Оказалось, что нервная клетка менее консервативна, чем думали ученые ранее: вопреки всем известному утверждению о ее неспособности к регенерации, она может восстанавливаться и даже расти, образуя новые отростки под действием стимуляторов, одним из которых является экстракт пиявки [3,7].

В нашей клинике на протяжении многих лет используется гирудотерапия как дополнительный метод лечения при различных неврологических патологиях. Отмечен ее позитивный эффект и при лечении головокружения.

Головокружение является одним из самых частых симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии с преимущественным поражением стволовых структур. Учитывая разнообразие причин развития головокружения (остеохондроз, артериальная гипертензия, атеросклероз и т.д.) и многонаправленность целебных свойств медицинской пиявки, посчитали возможным включить гирудотерапию в комплекс лечебных мероприятий у больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Цель работы

Оптимизировать лечебные мероприятия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии путем включения в комплексную терапию гирудотерапии, оценить ее эффективность.

Пациенты и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 72 пациента (33 мужчины и 39 женщин) в возрасте от 42 до 71 года (средний возраст – 64,3±1,0 года) с вестибулярным синдромом в структуре дисциркуляторной энцефалопатии 2 стадии. Основными этиологическими факторами хронической ишемии головного мозга у исследованных больных были церебральный атеросклероз (84,7%), артериальная гипертензия (81,2%), патология магистральных артерий головы

и шеи на фоне дегенеративно-дистрофической патологии позвоночного столба (30,5%). Диагноз хронической ишемии головного мозга подтвержден по результатам (компьютерная томография головного мозга, магнитно-резонансная томография головного мозга). Все больные получали стандартную сосудистую и метаболическую терапию, при этом основную группу составили 52 больных (24 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 44 до 70 лет (средний возраст – 63,9±1,2 года), которые дополнительно в структуре лечебных мероприятий получали курс гирудотерапии в объеме 4–5 сеансов (15–20 пиявок за сеанс). Использовались заушные, височные и паравертебральные точки на шейном уровне. Контрольную группу составили 20 больных (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 43 до 71 года (средний возраст – 64,7±1,3 года), у которых гирудотерапия не входила в комплекс лечебных мероприятий. Всех пациенты до и после лечения оценивали по шкале симптомов головокружения (краткая форма) (VSS-SF), цифровой аналоговой шкале субъективного восприятия головокружения (ЦАШСВГ), вопроснику по оценке нетрудоспособности Давида – Шихана (SDS), шаговому тесту Унтерберга (ШТУ) (табл. 1). Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и исходной выраженности симптомов головокружения по VVS-SF и ЦАШСВГ.

Таблица 1

Значения среднего суммарного балла по шкале симптомов головокружения (краткая форма), цифровой аналоговой шкале субъективного восприятия головокружения, вопроснику по оценке нетрудоспособности Давида – Шихана у исследованных больных до и после лечения

Средний суммарный балл	До лечения			После лечения		
	Основная группа	Контроль	P	Основная группа	Контроль	P
VVS-SF	6,4±0,2	6,5±0,3	>0,05	3,1±0,3*	3,9±0,2*	<0,05
ЦАШСВГ	34,5±0,8	33,9±0,9	>0,05	21,2±0,9*	27,9±1,0*	<0,05
SDS	25,1±0,9	24,8±1,0	>0,05	15,2±1,1*	21,7±1,2*	<0,05

Примечание: * – достоверность различий в динамике лечения $p < 0,05$.

Из представленных данных видно, что до лечения пациенты обеих групп достоверно не отличались по указанным шкалам. Также не обнаружили различий между группами по исходным результатам шагового теста Унтерберга (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных основной и контрольной групп по результатам шагового теста Унтерберга до и после лечения (%)

ШТУ	До лечения		После лечения	
	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль
<30°	23,1	25,0	46,1	30,0
30-60°	57,7	55,0	50,1	60,0
>60°	19,2	20,0	3,8	10,0



Результаты и их обсуждение

На фоне лечебных мероприятий пациенты основной группы уже после 3 сеанса отмечали значительное улучшение самочувствия: снижалась интенсивность головокружения, уменьшалась шаткость при ходьбе, исчезали симптомы жара или холода; большинство больных отметили нормализацию артериального давления, уменьшение боли в шейной области и головной боли, нормализацию сна.

В ходе анализа динамики значений по указанным шкалам отметили достоверную положительную динамику, более выраженную в основной группе. Установлено, что включение гирудотерапии в комплекс лечебных мероприятий у больных с головокружением в структуре дисциркуляторной энцефалопатии 2 стадии способствовало уменьшению среднего суммарного балла по шкале симптомов головокружения (краткая форма) на 51,2% ($p < 0,05$), в контрольной группе – на 40,0% ($p < 0,05$); по цифровой аналоговой шкале субъективного восприятия головокружения – на 38,6% ($p < 0,05$), в контрольной группе – на 17,7% ($p < 0,05$); по вопроснику по оценке нетрудоспособности Давида – Шихана – на 39,4% ($p < 0,05$), в контрольной группе – на 12,5% ($p < 0,05$).

При этом после лечения группы достоверно отличались по всем указанным шкалам. На фоне гирудотерапии у больных основной группы также отмечено более выраженное в сравнении с группой контроля уменьшение выраженности атактического синдрома по результатам шагового теста Унтерберга (табл. 2).

Из нежелательных явлений у 5 пациентов отмечены зуд и покраснения в области укуса, которые сохранялись в течение недели и регрессировали без каких-либо дополнительных назначений. Других изменений в месте укуса не было. Заживление происходило в течение 5–7 дней. Общезлобных симптомов (головокружение, тошнота, головная боль) не наблюдали.

Выводы

Результаты исследования позволяют достоверно утверждать, что гирудотерапия является достаточно эффективным и безопасным методом лечения головокружения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии и может быть рекомендована для включения в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов.

Список литературы

1. Головокружение / А. Бронштейн, Т. Лемперт ; [пер. с англ. Е.В. Гузь; под ред. В.А.Парфенова]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с.
2. Головокружение : [пер. с англ.] / Т. Брандт, М. Дитерлих, М. Штрупп. – М. : Практика, 2009. – 200 с.
3. Место бетагистина в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и после мозгового ишемического инсульта (практикующему неврологу) // Международный неврологический журнал. – 2001. – № 6(44). – С. 104–108.
4. Оноприенко О.П. Нетрадиційне лікування та профілактика нервових хвороб : довідник лікаря-практика / О.П. Оноприенко. – К., 2007. – 512 с.
5. Каменев Ю. Вам поможет пиявка / Ю. Каменев, О. Каменев. – СПб. : Весь, 2009. – 189 с.
6. Герашенко Л. Все о пиявке. Гирудотерапия для разных типов людей / Л. Герашенко. – СПб., 2007. – 250 с.
7. Павловская М. Пиявки. Лечение / М. Павловская. – Минск : Нацна, 2008. – 33 с.
8. Жаров Д.Г. Секреты гирудотерапии, или Как лечиться пиявками / Д.Г. Жаров. – Ростов н/Д : Феникс, 2003. – 320 с.
9. Волошина Н.П. Применение препарата Вестинорм у больных с головокружениями вследствие хронической вертебробазиллярной сосудистой недостаточности [Электронный ресурс] / Н.П. Волошина, И.Л. Левченко // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 5(15). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3506>.
10. Возможности консервативного ведения пациентов с вертебрально-базиллярной недостаточностью на амбулаторном этапе / [Л.С. Боброва, В.И. Шмырев, А.С. Васильев и др.] // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 1(39). – С.115–119.
2. Brandt, T., Dieterich, M. & Strupp, M. (2009) *Golovokruzhenie [Dizziness]*. Moscow: Praktika [in Russian].
3. (2001) Mesto betagistina v lechenii pacientov s khronicheskoy nedostatochnost'yu mozgovogo krovoobrashheniya i posle mozgovogo ishemicheskogo insul'ta (praktikuyushhemu nevrologu) [Place of betahistine in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency and after cerebral ischemic stroke (practicing neurologist)] *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 6(44), 104–108 [in Ukrainian].
4. Onopriienko, A. P. (2007) *Netraditsiine likuvannia ta profilaktyka nervovyykh khvorob [Unconventional treatment and prevention of nervous diseases]*. Kyiv [in Ukrainian].
5. Kamenev, Yu. & Kamenev, A. (2009) *Vam pomozhet piyavka [You will leech]* Saint Petersburg: Ves [in Russian].
6. Gerashhenko, L. (2007) *Vse o piyavke. Girudoterapiya dlya raznykh tipov lyudej [All of the leech. Leech therapy for different types of people]*. Saint Petersburg [in Russian].
7. Pavlovskaya, M. (2008) *Piyavki. Lechenie [Leeches. Treatment]*. Minsk: Natsiia [in Belarus].
8. Zharov, D. G. (2003) *Sekrety girudoterapii, ili Kak lechit'sya piyavkami [Secrets of hirudotherapy, or How to be treated with leeches]*. Rostov-na-Donu: Fieniks [in Russian].
9. Voloshina, N. P. & Levchenko, I. L. (2007) *Primenene preparata Vestinorm u bol'nykh s golovokruzheniyami vsledstve khronicheskoy vertebrobasilyarnoy sosudistoy nedostatochnosti [Use of the drug in patients with Vestinorm dizziness due to chronic vertebrobasilar vascular insufficiency]* *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 5(15) Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/3506> [in Ukrainian].
10. Bobrov, L. S., Shmyrev, V. I., Vasil'ev, A. S., Morozov, S. P. & Rudas, M. S. (2011) *Vozmozhnosti konservativnogo vedeniya pacientov s vertebral'no-bazilyarnoy nedostatochnost'yu na ambulatornom e'tape [Possibilities of conservative management of patients with vertebrobasilar insufficiency outpatient]* *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 1(39), 115–119 [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Нерянова Ю.Н., ассистент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Кузьменко Л.В., зав. отделением общей неврологии и ранней цереброваскулярной патологии, КУ «б городская клиническая больница».

Поступила в редакцию 14.02.2014 г.



Н. Г. Завгородняя¹, О. О. Денисова^{1,2}, Н. А. Веснина², Н. А. Кудинова-Савченко³

Улучшение состояния регионарной гемодинамики глазного яблока как способ лечения оптической нейропатии при осложненной близорукости высокой степени

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,

²КУ «Криворожская городская больница №4» ДООС,

³Медицинский центр современной офтальмологической помощи «Ваш зір», г. Кривой Рог

Ключевые слова: близорукость высокой степени, оптическая нейропатия, непрямая реваскуляризация.

Обследовали 56 пациентов (78 глаз) с близорукостью высокой степени, которые имеют признаки оптической нейропатии. В результате исследований установили, что проведение перевязки поверхностной височной артерии с целью непрямой реваскуляризации в лечении данной патологии позволяет улучшить состояние гемодинамики глазного яблока и обеспечить нейропротекцию, что проявляется улучшением зрительных функций.

Покращення стану регіонарної гемодинаміки очного яблука як спосіб лікування оптичної нейропатії при ускладненій короткозорості високого ступеня

Н. Г. Завгородня, О. О. Денисова, Н. А. Весніна, Н. А. Кудінова-Савченко

Обстежили 56 пацієнтів (78 очей) із короткозорістю високого ступеня, які мають ознаки оптичної нейропатії. У результаті досліджень встановили, що виконання перев'язки поверхневої скроневі артерії для непрямой реваскуляризації в лікуванні цієї патології дає змогу покращити стан гемодинаміки очного яблука й забезпечити нейропротекцію, що виявляється у покращенні зорових функцій.

Ключові слова: короткозорість високого ступеня, оптична нейропатія, непряма реваскуляризація.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 51–54

Improving the conditions of regional hemodinamics of the eyes as a method of treatment in optic neuropathy at short-sightedness of high degree

N. G. Zavgorodnyaya, O. O. Denisova, N. A. Vesnina, N. A. Kudinova- Savchenko

There was made a comparative assessment of treatment efficiency of patients with short-sightedness of high degree who had manifestations of an optical neuropathy. 56 patients (78 eyes) with an optical neuropathy have been surveyed. As a result of researches it is established that ligation of the superficial temporal artery with the aim of neuroprotective in treatment of this pathology allows to improve blood circulation in an eye and to provide a neuropatronage in this category of patients.

Key words: high myopia, optic neuropathy, indirect revascularization.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 51–54

На сегодня в мире от близорукости страдает 35% населения, при этом близорукость высокой степени составляет 12–30% всех офтальмопатологий. Борьбу с миопией Всемирная организация здравоохранения и Коалиция неправительственных организаций объявили приоритетным направлением в рамках программы «Зрение 2020: право на зрение, глобальные инициативы» [3,4]. В Украине близорукость занимает третье место (5,3%) в структуре офтальмологической заболеваемости. В динамике за последние годы в структуре распространенности заболеваний количество пациентов с миопией увеличилась до 12,8%. В структуре основных причин первичной инвалидности миопия занимает одно из ведущих мест – 12,5%. В современных урбанизированных странах отмечают тенденцию к увеличению показателей заболеваемости данной патологией, что обуславливает высокое медицинское значение всех научных исследований, направленных на изучение причин возникновения и прогрессирования миопии, а также разработку программ клиничко-социальной реабилитации пациентов [4].

Патологические изменения в зрительном нерве при близорукости высокой степени являются также одной из

причин прогрессирующего снижения зрительных функций и обусловлены гемодинамическими нарушениями в системе интраокулярных сосудов, что проявляется в снижении пульсового и минутного объема крови, снижении реографического коэффициента, уменьшении давления в центральной артерии сетчатки, замедлении кровотока в глазу и морфологических изменений сосудов хориоидеи и сетчатки [1,6].

По данным различных авторов, частота поражения зрительного нерва при миопии высокой степени колеблется от 1,3% до 28,9%, что связано с отличиями в методологическом уровне исследований и сложностями ранней диагностики данной патологии [3,5].

Коррекция патологических изменений зрительного нерва при миопии высокой степени на фоне описанных гемодинамических изменений является актуальной проблемой современной офтальмологии, что объясняется широким распространением близорукости и высоким риском перехода ее в прогрессирующую и осложненную форму.

Цель работы

Повышение эффективности лечения оптической нейропатии при близорукости высокой степени методом выпол-



нения реваскуляризирующих операций с целью улучшения показателей регионарной гемодинамики глазного яблока и повышения зрительных функций.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 56 пациентов (78 глаз) в возрасте от 18 до 36 лет с близорукостью высокой степени. Среди больных 32 (57,1%) мужчины и 24 (42,9%) женщины. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование, имели непрогрессирующую форму близорукости от -6,0 дптр до -21,0 дптр (в среднем -13,5±3,4 дптр) с признаками оптической нейропатии: по данным лазерной сканирующей офтальмоскопии HRT II (Heidelberg Retina Tomograph) – уменьшение средней толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке (Mean RNEAL Thickness), уменьшение площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска (RNFL Cross Sectional Area) относительно нижней границы нормы; по данным статической компьютерной сферопериметрии – уменьшение суммарной световой чувствительности сетчатки до 19,5 dB и менее; увеличение порога электрической чувствительности по фосфену до 60 мкА и выше, по данным ультразвуковой доплерометрии – уменьшение систолической скорости кровотока в глазничной артерии до 30 см/с и менее, повышение индекса резистентности до 0,7 и более.

Критерии исключения: близорукость до -6,0 дптр, прогрессирующая форма заболевания, непрозрачные оптические среды, клинически значимая сопутствующая патология (глаукома, сахарный диабет и др.).

Основную группу составили 28 пациентов (32 глаза), которым вместе с комплексным медикаментозным лечением оптической нейропатии, включающим сосудорасширяющие препараты, ноотропы, ангио- и нейропротекторы, витамины группы В и при условии наличия положительных компрессионных проб выполняли перевязку поверхностной височной артерии с реваскуляризирующей целью.

Контрольную группу составили 28 пациентов (46 глаз), которые получали курс аналогичной медикаментозной терапии.

Обследование пациентов обеих групп проводили до начала лечения, а также через 1, 6 и 12 месяцев.

Результаты и их обсуждение

В результате лечения как в основной, так и в контрольной группах удалось достичь улучшения зрительных функций: повышения остроты зрения и суммарной световой чувствительности сетчатки, уменьшения площади или полного исчезновения относительных скотом, перехода абсолютных скотом в относительные по данным статической компьютерной периметрии (табл. 1).

Примечателен факт, что у пациентов основной группы положительная динамика была более выражена и в большем количестве случаев, отрицательной динамики за период наблюдения не зафиксировали. У пациентов контрольной группы в большинстве случаев удалось достичь стабилизации процесса, имела место отрицательная динамика зрительных функций в отдаленные сроки наблюдения (рис. 1).

Таблица 1

Динамика зрительных функций в исследуемых группах после лечения в отдаленные сроки наблюдения (через 12 месяцев)

Исследуемые критерии		Основная группа, %	Контрольная группа, %
Vis без кор.*	Улучшение	69,32	37,03
	Ухудшение	0	19,76
	Без изменений	30,68	43,21
Vis с кор.**	Улучшение	71,24	41,5
	Ухудшение	0	20,75
	Без изменений	28,6	37,75
Поля зрения***	Улучшение	85,35	28,75
	Ухудшение	0	15,5
	Без изменений	14,65	55,75

Примечания: зафиксированные изменения оценивали как:

* – некорригированная острота зрения (улучшение – увеличение на 0,02 и более; ухудшение – уменьшение на 0,02 и более; без изменений – отсутствие положительной или отрицательной динамики или диапазон колебаний в пределах ±0,02); ** – корригированная острота зрения (улучшение – увеличение на 0,1 и более; ухудшение – уменьшение на 0,1 и более; без изменений – отсутствие положительной или отрицательной динамики или диапазон колебаний в пределах ±0,1); *** – поля зрения (улучшение – расширение полей зрения на 10° и более, уменьшение размеров или полное исчезновение скотом, переход абсолютных скотом в относительные; ухудшение – сужение поля зрения на 10° и более, появление или увеличение размеров существующих скотом; без изменений – отсутствие положительной или отрицательной динамики или колебание значений границ полей зрения в пределах 10°).

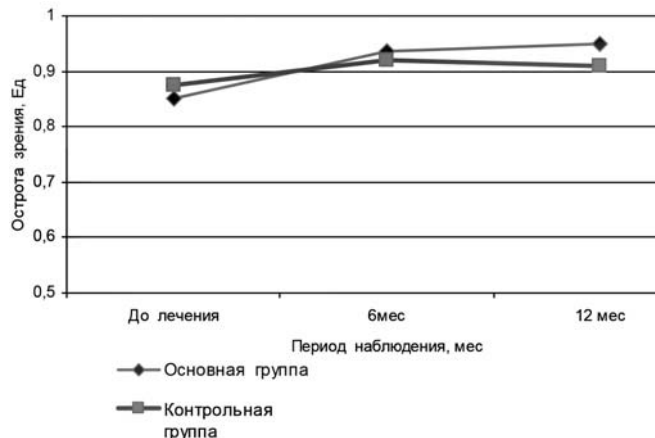
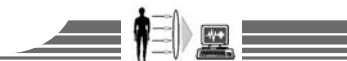


Рис. 1. Динамика корригированной остроты зрения в основной и контрольной группах до и после проведенного лечения.

Анализируя показатели ретинального томографа HRT II за отчетный период, в основной группе отметили отсутствие дальнейшего истончения нервных волокон. В контрольной группе отрицательную динамику имели 8 глаз (17,39%), у которых средняя потеря толщины ретинальных нервных волокон составляла 0,007±0,00046 мм (7,12% от начального уровня) (табл. 2).

Во время ультразвуковой доплерографии у пациентов обеих групп глазничную артерию определяли с носовой стороны от зрительного нерва, кривая доплеровского



**Динамика морфофункциональных показателей состояния зрительного нерва
в основной и контрольной группах**

Срок наблюдения	Средняя толщина нервных волокон, мм (N= 0,20–0,32)	Площадь поперечного сечения слоя нервных волокон по внешнему контуру диска, мм ² (N=0,99–1,66)	Систолическая скорость кровотока в глазничной артерии, см/с (N=33,3 см/с)	Индекс резистентности в глазничной артерии (N=0,7–0,75)	ПЭЧФ, мкА (N=40–70)	КЧИМ, Гц (N=40–60)
Основная группа (n=32)						
До лечения	0,112±0,02	0,742±0,06	29,13±1,24	0,87±0,06	78,54±5,4	51,86±4,8
Через 3 месяца	0,111±0,04	0,741±0,04	33,11±2,41	0,86±0,04	71,43±5,1	52,46±6,4
Через 6 месяцев	0,112±0,03	0,742±0,04	32,54±1,82	0,84±0,05	68,52±5,2	52,87±6,4
Через 12 месяцев	0,112±0,03* (p>0,05)	0,743±0,04* (p>0,05)	32,07±2,35 (p<0,05)	0,84±0,04 (p<0,05)	67,71±6,5 (p<0,05)	54,79±3,8 (p>0,05)
Контрольная группа (n=46)						
До лечения	0,098±0,04	0,732±0,04	28,41±2,12	0,93±0,05	76,42±3,2	50,12±4,1
Через 3 месяца	0,096±0,03	0,735±0,02	28,40±3,1	0,91±0,04	74,57±4,8	50,46±3,5
Через 6 месяцев	0,093±0,05	0,734±0,03	30,21±2,8	0,88±0,06	71,24±5,2	51,87±3,4
Через 12 месяцев	0,091±0,03 (p<0,05)	0,733±0,02 (p>0,05)	29,54±3,1 (p>0,05)	0,89±0,04 (p>0,05)	68,94±4,8 (p<0,05)	55,42±1,4 (p>0,05)

Примечания: p – достоверность различий соответствующих показателей до и после лечения в пределах одной группы; * – достоверность различий соответствующих показателей в основной и контрольной группах

спектра частот характеризовалась систолическим пиком с инцизурой и систолической составляющей – двухфазный поток.

Анализируя показатели регионарной гемодинамики в основной и контрольной группах, отметили, что до начала лечения линейная скорость кровотока была снижена и составляла в среднем 28,77±4,12 см/с, индекс резистентности был повышен и составлял в среднем 0,9±0,08. Следует отметить, что достоверное повышение скорости кровотока в глазничной артерии имело место у пациентов основной группы, у которых проведена операция непрямого ревазуляризации, и в отдаленные сроки наблюдения составляло в среднем 10,09% от исходного уровня (в контрольной – 4,01%).

Оценивая состояние функциональной активности периферических отделов сетчатки, получены данные о повышении ПЭЧФ до 78,54±5,42 мкА в основной группе и 76,42±3,25 мкА в контрольной до начала лечения. В основной группе удалось снизить этот показатель на 14%, в контрольной – на 10%.

Анализ полученных результатов более выраженной положительной динамики в основной группе относительно контрольной позволяет предположить, что проведение перевязки поверхностной височной артерии с целью непрямого ревазуляризации при близорукости высокой степени с признаками оптической нейропатии улучшает

зрительные функции, состояние микроциркуляции с общей гемодинамикой глазного яблока, способствует стабилизации показателей толщины нервных волокон сетчатки и зрительного нерва.

Выводы

1. Выполнение перевязки поверхностной височной артерии с целью непрямого ревазуляризации при оптической нейропатии у пациентов с близорукостью высокой степени обуславливает остановку прогрессирующего уменьшения показателей средней толщины ретинальных нервных волокон и площади поперечного сечения нервных волокон по внешнему контуру диска, что в отдаленные сроки проявляется отсутствием тенденции к их дальнейшему снижению.

2. Коррекция гемодинамических показателей глазного яблока в отдаленные сроки в основной группе заключалась в улучшении гемодинамических показателей в 78,4% случаев и отсутствии ухудшения в 100% случаев, в сравнении с 33,45% и 13,36% случаев в контрольной группе соответственно.

3. Выполнение непрямого ревазуляризации с нейропротекторной целью позволило улучшить функцию зрительного нерва у 88,23% пациентов основной и 35% контрольной группы, стабилизировать процесс – у 11,77% пациентов основной и 55% контрольной группы. Ухудшения процесса в основной группе не отмечено, а в контрольной группе ухудшение диагностировали у 10% больных.

Список литературы

- Горбатьок Т.Л. Морфометричні і функціональні показники сітківки та зорового нерва в діагностиці набутої міопії : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н.: 14.01.18 / Т.Л. Горбатьок. – Одеса, 2012. – 19 с.
- Должич Р.Р. Количественная оценка параметров ретинальных волокон по данным НРТ у пациентов с миопией / Р.Р. Должич // НРТ Клуб Россия-2004 : сб. научн. ст. – М., 2004. – С. 50–51.
- Мингазова Э.Н. Роль медико-социальных факторов в развитии миопии / Э.Н. Мингазова, А.Н. Самойлов, С.И. Шиллер // Ка-



- занский медицинский журнал. – 2012. – № 6(93). – С. 958–961.
- Щепетнёва М.А. Анализ заболеваемости и факторов риска прогрессирующей близорукости у детей / М.А. Щепетнёва, Н.Ю. Куделина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 186–187.
 - Jonas J.B. Optic nerve damage in highly myopic eyes with chronic open-angle glaucoma / J.B. Jonas, W.M. Budde // Eur. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 15. – № 1. – P. 41–47.
 - Sigal I.A. Factors influencing optic nerve head biomechanics / I.A. Sigal, J.G. Flanagan, C.R. Etier // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 4189–4199.
 - [Quantitative estimates of parameters retinal fibers according to HRT in patients with myopia]. *Sbornik nauch. rabot nauch-prakt. Konf. "HRT Klub Rossiya-2004" [Proceedings of the scientific – practical conference "HRT Russia Club-2004"]*. Moscow, (pp. 50–51). [in Russian].
 - Mingazova, E. N., Samoilov, A. N. & Shiller, S. I. (2012) Rol' mediko-social'nykh faktorov v razvitii miopii [Medical and social factors impact in Myopia development]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 6(93), 958–961. [in Russian].
 - Schepetneva, M. A. & Kudelina, N. U. (2007) Analiz zaboлеваemosti i faktorov riska progressiruyushhej blizorukosti u detej [The Analysis of a case rate and factors of risk of development of a progressing myopia at children]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh*, 6(1), 186–187. [in Russian].
 - Jonas, J. B. & Budde, W. M. (2005) Optic nerve damage in highly myopic eyes with chronic open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*, 15(1), 41–47.
 - Sigal, I. A. (2005). Factors Influencing Optic Nerve Head Biomechanics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(11), 4189–4199.

References

- Horbatiuk, T. L. (2012) *Morfometrychni i funktsionalni pokaznyky sitkivky ta zorovoho nerva v diahnostitsi nabutoi miopii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Morphometric and functional performance of the retina and optic nerve in the diagnosis of acquired myopia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Odessa. [in Ukrainian].
- Dolzich, R. R. (2004) *Kolichestvennaya ocenka parametrov retinal'nykh volokon po dannym HRT u pacientov s miopiej*

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. глазных болезней, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Денисова О.О., аспирант каф. глазных болезней, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: retinadoc@mail.ru

Веснина Н.А., врач высшей категории, зав. офтальмологическим отделением КУ «Криворожская городская больница №4».

Кудинова-Савченко Н.А., врач высшей категории, главный врач, медицинский центр современной офтальмологической помощи «Ваш зір».

Поступила в редакцию 19.02.2014 г.



А. С. Тугушев¹, Д. И. Михантьев², В. В. Нешта², В. П. Акиншин³, А. Н. Каулько³, А. Н. Петраш³

Роль почечной дисфункции в развитии осложнений цирроза печени

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2 Приднепровской железной дороги»,

³КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи», г. Запорожье

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, кровотечение, почечная дисфункция.

Исследована функция почек у больных с компенсированным и декомпенсированным течением цирроза печени. Дана оценка роли почечной дисфункции в развитии осложнений цирроза.

Роль ниркової дисфункції у розвитку ускладнень цирозу печінки

А. С. Тугушев, Д. І. Михантьєв, В. В. Нешта, В. П. Акіншин, А. М. Каулько, А. Н. Петраш

Дослідили функцію нирок у хворих із компенсованим і декомпенсованим перебігом цирозу печінки. Здійснили оцінювання ролі ниркової дисфункції у розвитку ускладнень цирозу.

Ключові слова: цироз печінки, асцит, кровотеча, ниркова дисфункція.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 55–57

Role of renal dysfunction in development of cirrhosis complications

A. S. Tugushev, D. I. Mikhantsev, V. V. Neshta, V. P. Akinshin, A. N. Kaulko, A. N. Petrash

Functions of kidneys in patients with the compensated and decompensated course of cirrhosis were investigated. Renal dysfunction role assessment in the development of cirrhosis complications was discussed.

Key words: liver cirrhosis, ascites, bleeding, renal dysfunction.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 55–57

Почечная дисфункция определяется как прогрессирующая олигурическая почечная недостаточность на фоне хронических и острых заболеваний печени при незначительных морфологических изменениях в почках или полном их отсутствии. Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) – неотъемлемая часть естественного течения заболевания, характеризующая его тяжесть. Развитие почечной дисфункции, в свою очередь, считается одним из патогенетических факторов развития основных осложнений цирроза и является одним из показаний для трансплантации печени. При этом летальность после трансплантации у больных, имевших почечную дисфункцию до операции, выше по сравнению с теми, у которых почечная дисфункция была не выражена [1–3,5–7].

Патогенетической основой почечной дисфункции при ЦП является снижение почечного кровотока (гипоперфузия), скорости клубочковой фильтрации и экскреторной функции почек при нормальной способности к канальцевой реабсорбции вследствие гемодинамических изменений, характеризующих ЦП, а также нарушений прямых печеночно-почечных связей. Гемодинамические изменения включают снижение эффективного циркулирующего объема крови, висцеральную вазодилатацию и почечную вазоконстрикцию. Гепаторенальный рефлекс приводит к снижению клубочковой фильтрации вследствие уменьшения скорости образования в печени мочегонных факторов при разрушении гепатоцитов [4,8].

Основными проявлениями почечной дисфункции при циррозе печени являются гепаторенальный синдром и

преренальная (функциональная) уремия. Оба состояния характеризуются снижением почечного кровотока и могут привести к развитию почечной недостаточности. Отдельно выделяют гипонатриемию, в основе которой лежит задержка жидкости, непропорциональная задержке натрия, из-за чего снижается его относительная концентрация в крови – гиперволемическая гипонатриемия [9,12].

Клинические критерии диагностики почечной дисфункции: оценка суточного диуреза и динамика массы тела; лабораторные: содержание креатинина и электролитов в моче и крови, определение скорости клубочковой фильтрации; инструментальные: ультразвуковая доплерография почечных артерий. Степень нарушения функции почек зависит от выраженности портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности [2,10,11,13]. Однако значимость почечной дисфункции при развитии осложнений цирроза печени и, соответственно, своевременная ее коррекция на сегодня в полной мере не определены.

Цель работы

Оценить роль почечной дисфункции в развитии осложнений цирроза печени.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 70 больных циррозом печени. 34 пациента госпитализированы с диуретикорезистентным асцитом, 13 из них за время наблюдения умерли. 36 пациентов поступили с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода: у 17 из них был второй эпизод кровотечения, у 6 – третий эпизод, у 2 – четвертый. Рецидивы возникали в среднем через 3–5,5 месяца (2–4 раза в



год). После госпитализации у 12 из поступивших отмечен ранний рецидив кровотечения (в сроки до 6 суток). 11 человек оперированы. 16 больных умерли, из них 6 – в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток). Длительность наблюдения больных составляла от 2–3 недель до 1,5–2 лет.

Всем больным проведено неоднократное клиническое, лабораторное и инструментальное исследования. Клинические исследования включали ежедневное измерение суточного диуреза, массы тела, окружности живота. Лабораторные исследования, кроме стандартных, предусматривали определение креатинина, натрия и калия в крови и моче, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи (проба Реберга – Тареева). Инструментальные исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с ультразвуковой доплерографией сосудов брюшной полости и почечных артерий. Оценивали диаметр почечных артерий, скорость кровотока по ним и индекс резистентности артерий. Данные инструментальных и лабораторных исследований сопоставляли с клиническими характеристиками течения заболевания и наличием осложнений.

Результаты исследований обработаны с помощью современных статистических методов анализа на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

У 14 (39%) больных с кровотечением и 28 (82%) с рефрактерным асцитом до развития осложнений отмечен отрицательный водный баланс – снижение диуреза по сравнению с количеством выпитой жидкости при соответствующей мочегонной терапии, что является ранним клиническим признаком развития почечной дисфункции. На этом фоне сначала больные отмечали стойкое повышение массы тела в течение нескольких дней, затем тяжесть в ногах (отечность нижних конечностей) и увеличение живота в объеме.

При лабораторном обследовании у всех больных до госпитализации отмечена тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации. При госпитализации критические значения СКФ (менее 60 мл/мин) обнаружены у 18 (64%) с диуретикорезистентным асцитом и у 9 (25%) с кровотечением, из которых у 6 развился ранний рецидив кровотечения. У 11 (85%) умерших пациентов с асцитом, 6 (60%) неоперированных с кровотечением и 6 (100%) оперированных на высоте кровотечения в раннем послеоперационном периоде СКФ находился в пределах 30–35 мл/мин, что указывает на развитие острой почечной недостаточности как осложнения почечной дисфункции. На фоне адекватной инфузионной и мочегонной терапии отмечено дальнейшее снижение диуреза, прогрессивное повышение уровней креатинина и мочевины крови, снижение уровня натрия относительно калия в моче.

При ультразвуковой доплерографии почечных артерий у всех больных ЦП индекс резистентности превышал принятый за норму (0,6–0,7) и составлял в среднем $0,95 \pm 0,03$. Характерно уменьшение диаметра почечных артерий,

снижение объемного кровотока в них, увеличение индекса резистентности по мере перехода от неосложненного к осложненному течению заболевания, что имело место у 92% больных с рефрактерным асцитом и 72% с кровотечением. Таким образом, сравнительная ультразвуковая доплерография в динамике имеет диагностическую ценность у больных ЦП.

В группе больных с диуретикорезистентным асцитом, у которых в силу ряда причин адекватную коррекцию почечной дисфункции не проводили (14 больных), стойкий эффект лечения не достигнут ни в одном случае. 9 больных в течение 2–6 недель умерли (7 – от печеночно-почечной недостаточности, 2 – от желудочно-кишечного кровотечения).

В аналогичной группе больных, поступивших с ЖКК, ранний рецидив кровотечения (в течение 7 дней) возник у 6 из 12 пациентов. Рецидив чаще возникал при интенсивной инфузионной терапии, направленной на восполнение ОЦК и коррекцию функциональной преренальной уремии. После выписки из стационара рецидивы кровотечения у этих больных возникали в среднем через 3–4 месяца.

У оперированных больных на высоте кровотечения, которым в послеоперационном периоде проведена стандартная терапия (не включавшая коррекцию почечной дисфункции), выживаемость составила всего 16%.

Выводы

У 82% больных с рефрактерным асцитом и у 39% с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода клинически значимая почечная дисфункция имела место до развития осложнений.

Более чем у 60% пациентов с ранним рецидивом кровотечения диагностирован гепаторенальный синдром.

У всех оперированных больных с кровотечением на фоне восполнения ОЦК и коррекции преренальной уремии развился разной степени выраженности гепаторенальный синдром.

У всех умерших больных отмечена печеночно-почечная недостаточность.

Клиническим проявлением почечной дисфункции является отрицательный водный баланс; лабораторным – тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации; инструментальным – уменьшение диаметра почечных артерий, снижение объемного кровотока в них, увеличение индекса резистентности по мере перехода от неосложненного к осложненному течению заболевания, что имело место у 76% больных.

Таким образом, почечная дисфункция при циррозе печени отражает естественное течение заболевания, характеризует его тяжесть и способствует развитию основных осложнений. В основе патогенеза почечной дисфункции при циррозе печени лежат характерные гемодинамические нарушения в виде снижения эффективного объема циркулирующей крови, висцеральной вазодилатации и периферической вазоконстрикции.



Список литературы

1. Федосына Е.А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е.А. Федосына, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 5. – С. 46–55.
2. Завгородній С.М. Діагностика, лікування та профілактика ниркової дисфункції при цирозі печінки : методичні рекомендації МОЗ України / С.М. Завгородній, А.С. Тугушев, Д.І. Міхантьєв. – К., 2013. – 36 с.
3. Angeli P. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites / P. Angeli, A. Sanyal, S. Moller [et al.] // *Liver International*. – 2013. – Vol. 33(1). – P. 16–23.
4. Arroyo V. A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis / V. Arroyo // *J Hepatology*. – 2013. – Vol. 58(5). – P. 850–852.
5. Fagundes C. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis / C. Fagundes, R. Barreto, M. Guevara [et al.] // *J Hepatology*. – 2013. – Vol. 59(3). – P. 474–481.
6. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis / [C. Francoz, D. Glotz, R. Moreau, F. Durand] // *J Hepatology*. – 2010. – Vol. 52(4). – P. 605–613.
7. Gines P. Renal failure in cirrhosis / P. Gines, R.W. Schrier // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361(13). – P. 1279–1290.
8. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration / M. Guevara, M.E. Baccaro, J. Rios [et al.] // *Liver International*. – 2010. – Vol. 30(8). – P. 1137–1142.
9. Management of acute kidney injury in cirrhosis / S.L. Nayak, R. Maiwall, A. Nandwani [et al.] // *Hepatology International*. – 2013. – Vol. 7(3). – P. 813–819.
10. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients / N. Ohashi, N. Tsuji, Y. Naito [et al.] // *Hepatology Research*. – 2013. – Vol. 43(11). – P. 1156–1162.
11. Heme oxygenase regulates renal arterial resistance and sodium excretion in cirrhotic rats / M.D. Pascoli, F. Zampieri, S. Quarta [et al.] // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 54(2). – P. 258–264.
12. Salerno F. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice / F. Salerno, M. Cazzaniga, M. Merli // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 55(6). – P. 1241–1248.
13. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites / A. Umgelter, W. Reindl, M. Franzen [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2009. – Vol. 35. – P. 152–156.

References

1. Fedosina, E. A., Maevskaya, M. V. & Ivashkin, V. T. (2012) Principy terapii portal'noj gipertenzii u bol'nykh cirrozom pecheni [Principles of therapy of portal hypertension at patients with cirrhosis]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5, 11–14. [in Russian].
2. Zavorodnii, S. M., Tugushev, A. S. & Mikhantiev, D. I. (2013) Diahnostyka, likuvannia ta profilaktyka nyrkovoi dysfunktsii pry tsyrozii pechinky [Diagnostics, treatment and prevention of renal dysfunction at cirrhosis]. Kyiv. [in Ukrainian].
3. Angeli, P., Sanyal, A., Moller, S., Alessandria, C., Gadano, A., Kim, R., et al. (2013). Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver International*, 33(1), 16–23.
4. Arroyo, V. (2013). A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis. *Journal of Hepatology*, 58(5), 850–852.
5. Fagundes, C., Poch, E., Garcia, E., Guevara, M., Barreto, R., Ginès, P., et al. (2013). A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 59(3), 474–481.
6. Francoz, C., Glotz, D., Moreau, R., & Durand, F. (2010). The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 52(4), 605–613.
7. Gines, P. & Schrier, R. W. (2009) Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, 361(13), 1279–1290.
8. Guevara, M., Arroyo, V., Rios, J., Baccaro, M. E., Ginès, P., Bañares, R., et al. (2010). Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver International*, 30(8), 1137–1142.
9. Nayak, S. L., Maiwall, R., Nandwani, A., Ramanarayanan, S., Mathur, R. P., Kumar, R., et al. (2013). Management of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology International*, 7(3), 813–819.
10. Ohashi, N., Kato, A., Iwakura, T., Naito, Y., Tsuji, N., Fujigaki, Y., et al. (2013). Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatology Research*, 43(11), 1156–1162.
11. Pascoli, M. D., Zampieri, F., Quarta, S., Sacerdoti, D., Merkel, C., Gatta, A., et al. (2011). Heme oxygenase regulates renal arterial resistance and sodium excretion in cirrhotic rats. *Journal of Hepatology*, 54(2), 258–264.
12. Salerno, F., Bruno, S., Fagioli, S., Salmi, A., Saibeni, S., Spinzi, G., et al. (2011). Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1241–1248.
13. Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Lenhardt, C., Huber, W., & Schmid, R. M. (2009). Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Medicine*, 35(1), 152–156.

Сведения об авторах:

Тугушев А.С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: tugushev63@mail.ru

Михантьев Д.И., зав. хирургическим отделением, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2 Приднепровской железной дороги».

Нешта В.В., к. мед. н., врач-ординатор хирургического отделения, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2 Приднепровской железной дороги».

Акиншин В.П., зав. хирургическим отделением, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Каулько А.Н., врач-ординатор хирургического отделения, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Петраш А.Н., врач-ординатор хирургического отделения КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи».

Поступила в редакцию 10.02.2014 г.



А. С. Прилуцкий¹, Н. Б. Абылгазинова², К. Е. Ткаченко³

Исследование уровней интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,

²Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение,

³Центральная городская больница №14, г. Донецк

Ключевые слова: аллергия, интерлейкин-4, специфический IgE, апельсин.

Исследовали сыворотки крови 180 пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом – пищевой аллергией. Определили уровни интерлейкина-4, общего IgE и специфических IgE к апельсину. Установили наличие достоверных различий значений интерлейкина-4 в двух подгруппах в зависимости от уровней специфических IgE к апельсину (< и $\geq 0,35$ МЕ/мл). Отметим также достоверные корреляционные связи слабой силы ($p < 0,01$) между показателями интерлейкина-4 и общего IgE, интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину. При этом в подгруппе с уровнями специфических IgE к апельсину $< 0,35$ МЕ/мл корреляционной связи с интерлейкином-4 не было, а в подгруппе с уровнями специфических IgE к апельсину $\geq 0,35$ МЕ/мл корреляционная связь сохранялась.

Дослідження рівнів інтерлейкіну-4 та специфічних IgE до апельсина в осіб з обтяженим алергічним анамнезом

О. С. Прилуцький, Н. Б. Абылгазінова, К. Е. Ткаченко

Дослідили сироватки крові 180 пацієнтів з обтяженим алергічним анамнезом – харчовою алергією. Визначили рівні інтерлейкіну-4, загального IgE і специфічних IgE до апельсина. Встановили наявність достовірних відмінностей значень інтерлейкіну-4 у двох підгрупах залежно від рівнів специфічних IgE до апельсина (< та $\geq 0,35$ МЕ/мл). Виявили також достовірні кореляційні зв'язки слабкої сили ($p < 0,01$) між показниками інтерлейкіну-4 і загального IgE, інтерлейкіну-4 і специфічних IgE до апельсина. При цьому у підгрупі з рівнями специфічних IgE до апельсина $< 0,35$ МЕ/мл кореляційного зв'язку з інтерлейкином-4 не було, а в підгрупі з рівнями специфічних IgE до апельсина $\geq 0,35$ МЕ/мл кореляційний зв'язок зберігався.

Ключові слова: алергія, інтерлейкін-4, специфічний IgE, апельсин.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 58–61

Interleukin-4 and specific IgE to oranges levels study in persons with allergic anamnesis

A. S. Prilutskiy, N. B. Abylgazanova, K. Ye. Tkachenko

Blood serum of 180 patients with a history of food allergy was studied. The levels of interleukin-4, total IgE-antibodies and specific IgE-antibodies to orange were detected. It was found that central tendencies of interleukin-4 in two subgroups with different levels of specific IgE-antibodies to oranges (< and $\geq 0,35$ IU/ml) were different. Also significant correlation links ($p < 0,01$) between interleukin-4 and IgE-antibodies both total and specific to oranges were revealed. In addition, there was no significant correlation link between interleukin-4 and specific IgE-antibodies to oranges in the subgroup with specific IgE-antibodies level $< 0,35$ IU/ml, but in the subgroup with specific IgE-antibodies level $\geq 0,35$ IU/ml there was one.

Key words: allergy, interleukin-4, specific IgE, orange.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 58–61

В настоящее время аллергические заболевания представляют собой глобальную проблему человеческого здоровья. Распространенность аллергии растет повсеместно, оставляя множество нерешенных задач. Наши знания все еще не достаточно для понимания причин развития аллергических реакций у одних людей, при наличии у других толерантности к действию окружающих аллергенов. Сегодня все больше внимания уделяют изучению клеточного и гуморального механизмов аллергии. Есть сведения о роли интерлейкинов в регуляции данных процессов [1]. Так, ряд авторов указывают на участие интерлейкина-4 (ИЛ-4) в регуляции реакций гиперчувствительности I типа [1,2]. Показано, что этот цитокин, продуцируемый Т-хелперами 2 типа (Th_2), воздействует на В-лимфоциты, стимулируя выработку ими аллергенспецифических IgE [1].

Следует отметить, что работы, посвященные исследованию ассоциаций между продукцией ИЛ-4 и секрецией иммуноглобулинов класса E in vivo как у здоровых лиц,

так и у больных различными заболеваниями, единичны и в определенной степени противоречивы [3–5]. Связи уровней ИЛ-4 и концентрации специфических IgE-антител практически не исследовали.

Поскольку в настоящее время одной из наиболее актуальных является проблема пищевой аллергии, которой подвержено около 20% населения Европы [6], целесообразны исследования возможности названных ассоциаций на примере отдельных пищевых аллергенов. Апельсин – одна из наиболее часто регистрируемых причин аллергии алиментарного генеза, и этот фрукт является одним из наиболее часто употребляемых [7]. В специализированной литературе связи между интенсивностью продукции ИЛ-4 и секрецией специфических IgE к антигенам апельсина не описаны.

Цель работы

Определение уровней ИЛ-4, общего IgE, и концентраций специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом, страдающих пищевой аллергией,



а также обнаружение возможных связей названных показателей.

Материалы и методы исследования

Исследовали сыворотки 180 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 78 лет, обратившихся на прием в Центр клинической иммунологии и аллергологии при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, имеющих отягощенный аллергический анамнез, пищевую аллергию на различные продукты и предъявляющих жалобы на развитие хронических, рецидивирующих аллергических заболеваний. Подавляющее большинство обследованных имели аллергический дерматит, крапивницу, отек Квинке.

Уровни ИЛ-4, общего иммуноглобулина Е и специфических IgE-антител (сIgE) к апельсину в сыворотке крови пациентов определяли с помощью первых отечественных иммуноферментных тест-систем ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк, Украина). При этом уровни ИЛ-4 и специфических IgE к апельсину определены у 180 пациентов, а уровни общего IgE – у 162 пациентов.

Статистический анализ полученных данных производили с помощью лицензионной программы «MedStat» (г. Донецк, Украина). Проведена проверка распределений выборок показателей на нормальность, на основании отличия распределений от нормального вычисляли такие показатели: медиана, ошибка медианы ($M \pm m$), правая и левая границы 95% доверительного интервала (ДИ) для уровней общего IgE, специфических IgE к антигенам апельсина и ИЛ-4. Согласно общепринятым нормам, значения сIgE от 0,35 МЕ/мл и более расценивались как диагностически значимые уровни сенсибилизации. На основании этого проведена оценка различий центральных тенденций двух независимых выборок по показателям ИЛ-4 в зависимости от значений уровней специфических IgE к апельсину ($<$ и $\geq 0,35$ МЕ/мл) с использованием W-критерия Вилкоксона.

В связи с тем, что возраст обследованных колебался в широких пределах, предварительно выполнено сравнение групп с целью исключения различий в возрастном и половом составе. Сравнение частот распределения признака с применением критерия χ -квадрат показало отсутствие статистически значимой разницы в возрастной структуре групп ($p=0,089$). В свою очередь, сравнение доли для двух групп с проведением углового преобразования Фишера (с поправкой Йейтса) продемонстрировало отсутствие статистически значимого различия данных категорий по полу ($p=0,264$).

Проведен корреляционный анализ, направленный на определение связи между значениями ИЛ-4 и уровнями общего IgE как среди всех обследованных, так и отдельно среди детей и взрослых (до 18 лет включительно и старше). Учитывая, что в педиатрической практике иные нормы общего IgE, корреляционный анализ данного показателя с ИЛ-4 выполняли с абсолютными значениями общего IgE и перерасчетом данного показателя относительно возрастной нормы. Также проанализировали корреляцию между интерлейкином-4 и уровнями специфических иммуноглобулинов

класса Е к апельсину как среди всех обследованных, так и среди детей и взрослых, а также в группах со значениями специфических IgE $<$ и $\geq 0,35$ МЕ/мл. Для этого использовали коэффициент ранговой корреляции Кендалла (Tau) при уровне значимости $p \leq 0,05$. Кроме того, аналогичный коэффициент корреляции рассчитывали между значениями ИЛ-4 и возрастом обследуемых. Проведен ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, направленный на определение возможных различий уровней ИЛ-4 в 5 различных возрастных категориях: младше 3 лет, 4–6, 7–11, 12–18 и от 19 лет и старше.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установили, что средние значения ИЛ-4 у всех обследованных находились на уровне $15,80 \pm 1,53$ нг/мл, при 95% ДИ 13,50; 18,70 нг/мл. При этом средний уровень специфических IgE-антител к апельсину составил $0,33 \pm 0,02$ МЕ/мл, при 95% ДИ 0,31; 0,35 МЕ/мл. Следует отметить, что средние значения общего IgE находились на достаточно высоком уровне и составили $328,25 \pm 29,48$ МЕ/мл при 95% ДИ 291,40; 363,90 МЕ/мл, что соответствует характеру исследуемой выборки, представленной лицами с атопически измененной реактивностью организма. Оценка W-критерия Вилкоксона позволила установить, что центральные тенденции показателей ИЛ-4 в подгруппах с различными значениями уровней сIgE к апельсину ($< 0,35$ МЕ/мл и $\geq 0,35$ МЕ/мл) отличались на уровне значимости $p < 0,001$ (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови в зависимости от уровня специфических IgE к апельсину

Уровень специфических IgE к апельсину (МЕ/мл)	Количество обследованных	Уровень интерлейкина-4 (нг/мл):		
		медиана	ошибка медианы	95% доверительный интервал
$< 0,35$	102	12,60	1,67	11,40; 15,10
$\geq 0,35$	78	27,90*	2,52	17,40; 32,10

Примечание: * – $p < 0,001$ в сравнении с показателем в группе 1.

Такие результаты подтверждают данные специализированной литературы об участии ИЛ-4 в патогенезе IgE-зависимых механизмов развития аллергических реакций [1,2,5]. Подтверждением также служат данные корреляционного анализа (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции ИЛ-4 с уровнями общего и специфических IgE к апельсину

Коррелируемые показатели: ИЛ-4 и	Группы обследованных лиц:						
	А	Дети (до 18 лет)		Взрослые (старше 18 лет)		Все обследованные	
		N	Tau	N	Tau	N	Tau
общий IgE	В	77	0,278*	85	0,236*	162	0,260*
	А						
	В		0,208*		0,236*		0,226*
специфический IgE к апельсину		68	0,248*	112	0,258*	180	0,246*

Примечания: * – $p < 0,01$; N – количество лиц в группе; Tau – коэффициент корреляции; А – абсолютные значения общего IgE; В – значения общего IgE, адаптированные к возрастной норме.



Показано наличие прямой статистически значимой ($p < 0,01$) корреляционной связи слабой интенсивности между показателями ИЛ-4 и уровнями общего IgE среди всех обследованных. Следует подчеркнуть, что среди обследованных групп детей и взрослых аналогичные связи слабой силы сохранялись ($p < 0,01$). Данная корреляционная зависимость с одинаковым уровнем статистической значимости ($p < 0,01$) отмечена как в ходе анализа с абсолютными значениями общего IgE, так и после адаптации этого показателя к возрастной норме. Приведенные результаты свидетельствуют о довольно высокой стабильности корреляционной зависимости между значениями ИЛ-4 и общего IgE.

Установили также наличие достоверной прямой корреляционной связи слабой интенсивности между показателями ИЛ-4 и уровнями специфических иммуноглобулинов класса E к апельсину ($p < 0,01$). Как и в случае общего IgE, оценка коэффициентов корреляции между уровнями ИЛ-4 и cIgE к апельсину среди обследованных детей и взрослых также показала наличие достоверной ($p < 0,01$) корреляционной зависимости данных показателей в обеих группах (табл. 2).

Отдельно следует указать, что в ходе корреляционного анализа в подгруппах со значениями специфических IgE к аллергенам апельсина $< 0,35$ МЕ/мл, в подгруппе с диагностически значимыми уровнями специфических IgE-антител корреляционная зависимость сохранялась ($\text{Tau} = 0,294$, при $p < 0,01$). В подгруппе со значениями cIgE антител к аллергенам апельсина $< 0,35$ МЕ/мл корреляционная связь ИЛ-4 со специфическими IgE отсутствовала ($\text{Tau} = 0$, при $p > 0,05$).

В настоящее время мнения о наличии возрастных изменений концентрации ИЛ-4 в крови противоречивы. Отдельные авторы, тем не менее, считают, что уровень его синтеза с возрастом нарастает. Однако большинство таких данных получено при учете уровня его внутриклеточной индукции различными митогенами и антигенами. Данные о концентрации ИЛ-4 в сыворотке или плазме в зависимости от возраста не однозначны [8–10]. Кроме того, вопрос о влиянии возраста на сывороточный уровень ИЛ-4 в условиях атопически измененной реактивности организма также остается открытым. Анализ показал отсутствие корреляционной связи между уровнями интерлейкина-4 и возрастом пациентов ($\text{Tau} = 0$, при $p > 0,05$). Также при проведении множественных сравнений не получили статистически значимых отличий концентрации ИЛ-4 в подгруппах лиц различного возраста ($p = 0,207$).

В связи этим приведены данные уровней ИЛ-4 без возрастной корректировки. Однако отметим, что и их коррекция, исходя из средних значений исследованных возрастных групп и учитывая данные отдельных источников специализированной литературы, существенно не изменила полученные результаты.

Впервые в нашей работе на основании значительного количества исследований, проведенных среди лиц с пищевой аллергией и различной степенью сенсибилизации к аллергенам апельсина, получены данные о наличии статистически достоверных прямых корреляционных связей ИЛ-4 с уровнями общего IgE и специфических IgE-антител к апельсину. Факт, что в подгруппе со значениями cIgE $\geq 0,35$ МЕ/мл коэффициент корреляции был несколько выше, чем среди всех обследованных, а в подгруппе с низкими значениями специфических IgE корреляционной связи не было, наводят на мысль, что патогенетические связи ИЛ-4 с синтезом IgE, обуславливающим аллергические реакции I типа, могут становиться сильнее по мере нарастания аллергически измененной реактивности организма. Отмеченные достоверные, но слабые связи между анализируемыми показателями в различных группах подчеркивают многокомпонентность регуляции синтеза общего и специфических IgE и ИЛ-4, а также свидетельствуют о существенном влиянии на синтез иммуноглобулинов E данного цитокина независимо от возраста.

Выводы

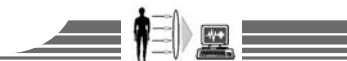
Показано, что у лиц с уровнем специфических IgE к аллергенам апельсина $\geq 0,35$ МЕ/мл концентрация ИЛ-4 составляет $27,90 \pm 2,52$ нг/мл, что существенно выше аналогичных показателей ($p < 0,001$) у пациентов, имеющих более низкие значения специфических IgE.

Обнаружены прямые корреляционные связи слабой силы между значениями ИЛ-4 и уровнями как общего IgE ($\text{Tau} = 0,260$ при $p < 0,01$), так и специфических иммуноглобулинов класса E ($\text{Tau} = 0,246$ при $p < 0,01$), сохраняющиеся среди детей и взрослых, а также прямая корреляционная связь ($\text{Tau} = 0,294$, при $p < 0,01$) указанного цитокина и IgE-антител к апельсину в подгруппе лиц с уровнем cIgE $\geq 0,35$ МЕ/мл.

Полученные данные целесообразно использовать как в научно-исследовательской работе, так и в практике здравоохранения. Перспективным направлением дальнейших научных исследований может стать совершенствование подходов к диагностике специфической сенсибилизации и разработка новых патогенетически обоснованных методов лечения лиц, сенсибилизированных к антигенам апельсина.

Список литературы

1. Rindsjo E. Mechanisms of IgE-mediated allergy / E. Rindsjo, A. Scheynius // *Experimental cell research*. – 2010. – Vol. 316. – P. 1384–1389.
2. Samitas K. B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases / K. Samitas, J. Lotvall, A. Bossios // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2010. – Vol. 58. – P. 209–225.
3. Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies / [T.H. Scott-Taylor, J.B. Hourihane, J. Harper, S. Strobel] // *Clin Exp Allergy*. – 2005. – Vol. 35. – P. 1473–1480.
4. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma / [S.S. Deo, K.J. Mistry, A.M. Kakade, P.V. Niphadkar] // *Lung India*. – 2010. – Vol. 27. – P. 66–71.
5. Lama M. Total serum immunoglobulin E in children with asthma / M. Lama, M. Chatterjee, T.K. Chaudhuri // *Indian J Clin Biochem*. – 2013. – Vol. 28. – P. 197–200.
6. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update / [G. D'Amato, L. Cecchi, M. D'Amato, G. Liccardi] // *J Investig Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 20. – P. 95–102.
7. Citrus Allergy from Pollen to Clinical Symptoms [Electronic



- resource]/R.A. Lorio, S. Del Duca, E. Calamelli [et al.]//PloS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e53680. – Access mode to the journal: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053680>.
8. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects / G. Kleiner, A. Marcuzzi, V. Zanin [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – P. 1–6.
 9. Immune thrombocytopenia: serumcytokine levels in children and adults / S. Culic, I. Salamunic, P. Konjevoda [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2013. – Vol. 19. – P. 797–801.
 10. Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma / M.A. Saba, H. Akbari, S.M. Banihashemian [et al.] // *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 17. – P. 366–372.
- References**
1. Rindsjo, E. & Scheynius, A. (2010) Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Experimental cell research*, 316: 1384–1389.
 2. Samitas, K., Lötvall, J., & Bossios, A. (2010). B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 58(3), 209–225.
 3. Scott-Taylor, T. H., Hourihane, J. B., Harper, J., & Strobel, S. (2005). Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies. *Clinical Experimental Allergy*, 35(11), 1473–1480.
 4. Deo, S., Mistry, K., Kakade, A., & Niphadkar, P. (2010). Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India*, 27(2), 66.
 5. Lama, M., Chatterjee, M., & Chaudhuri, T. K. (2013). Total Serum Immunoglobulin E in Children with Asthma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(2), 197–200.
 6. D'Amato, G., Cecchi, L., D'Amato, M. & Liccardi, G. (2010) Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergy Clin Immunol*, 20, 95–102.
 7. Lorio, R. A., Del Duca, S., Calamelli E. & [et al.] (2013) Citrus Allergy from Pollen to Clinical Symptoms [Electronic resource]. *PloS ONE*, 8: e53680. – Access mode to the journal: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053680>.
 8. Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L., & Zauli, G. (2013). Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–6.
 9. Culic, S., Salamunic, I., Konjevoda P. & [et al.] (2013) Immune thrombocytopenia: serumcytokine levels in children and adults. *Med Sci Monit*, 19, 797–801.
 10. Saba, M. A., Akbari, H., Banihashemian, S. M. & [et al.] (2013) Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 17, 366–372.

Сведения об авторах:

Прилуцкий А.С., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, E-mail: aspr@mail.ru.

Абылгазинова Н.Б., врач клинко-диагностической лаборатории, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение.

Ткаченко К.Е., врач кардиологического отделения, Центральная городская больница №14.

Поступила в редакцию 24.02.2014 г.



Н. В. Авраменко¹, О. В. Кабаченко¹, Д. Є. Барковський¹, М. О. Михайленко², Н. В. Шкроботько³

Фактори ризику народження дітей із дистресом

¹Запорізький державний медичний університет,

²Пологовий будинок №9, м. Запоріжжя,

³КП «Обласний перинатальний центр», м. Запоріжжя

Ключові слова: дистрес плода, фактори ризику, інфекції.

Під наглядом перебували 142 новонароджених із дистресом та їхні матері, яких поділили на три групи за ступенем дистресу, та 20 новонароджених та їхні матері, які склали контрольну групу. Дистрес частіше розвивається при екстрагенітальній патології (42,96%), перших пологах (53,52%), ускладненому перебігу вагітності (51,40%), передчасних пологах (38,03%), ускладненнях під час пологів (50,02%) і супроводжується вираженими змінами у плаценті.

Факторы риска рождения детей с дистрессом

Н. В. Авраменко, Е. В. Кабаченко, Д. Е. Барковский, М. А. Михайленко, Н. В. Шкроботько

Под наблюдением находились 142 новорожденных и их матери, разделенные на три группы по степени дистресса, и 20 новорожденных и их матери, которые вошли в контрольную группу. Дистресс чаще развивается при экстрагенитальной патологии (42,96%), первых родах (53,52%), осложненном течении беременности (51,40%), преждевременных родах (38,03%), осложнениях в родах (50,02%) и сопровождается выраженными изменениями в плаценте.

Ключевые слова: дистресс плода, факторы риска, инфекции.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 62–63

Risk factors delivery of the newborns with distress

N. V. Avramenko, O. V. Kabachenko, D. E. Barkovsky, M. O. Mykhailenko, N. V. Shkrobotko

There were 142 newborns and their mothers under observation, who were divided into three groups according to the degree of distress, 20 newborns and their mothers of control group. Distress occurs more frequently in patients with extragenital pathology (42,96%), primipara (53,52%), complicated course of pregnancy (51,40%), premature delivery, complications at delivery (50,02%), changes at placenta.

Key words: fetal distress, risk factors, infections.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 62–63

Кінцевою метою вагітності і пологів є народження здорової дитини. Плід, розвиток якого відбувається в умовах недостатньої плацентарної перфузії, має підвищений ризик перинатальних ушкоджень, котрі відзначають у 65% новонароджених [1]. Плацентарна недостатність – найбільш поширена патологія, що при різних ускладненнях вагітності (гестозах, внутрішньочеревній інфекції, екстрагенітальних захворюваннях) розвивається у 24–46% випадків, а при неускладненому перебігу гестаційного процесу – у 3–4% [2,3]. Однак компенсаторні зміни у плаценті частіше за все стримують патологію, що розвивається. Вторинна плацентарна недостатність, яка розвивається у другому і третьому триместрах вагітності на тлі сформованої плаценти і ускладненого перебігу вагітності, характеризується інволюційно-дистрофічними і запальними змінами. Дистрес плода під час вагітності і пологів призводить до порушень функціонального дозрівання ЦНС, що відіграє основну координуючу й інтегруючу роль у процесах розвитку інших органів і систем в антенатальному періоді [2,4].

Мета роботи

Для запобігання виникненню дистресу проаналізувати можливі фактори ризику народження дітей із цим ускладненням.

Пацієнти і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 142 історій пологів

матерів і історій розвитку їхніх новонароджених. Усіх жінок обстежили згідно з протоколами. Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар. Новонароджених із дистресом і їхніх матерів розподілили на 3 рандомізовані групи відповідно до оцінки за шкалою Апгар. I групу становили 75 новонароджених із оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 6–7 балів, II – 46 новонароджених з оцінкою 4–5 балів, III групу – 21 новонароджений із оцінкою 3 і менше балів. До контрольної групи увійшли 20 новонароджених без дистресу.

Протягом дослідження використовували анамнестичний, клініко-лабораторні, гістологічний, статистичний методи.

Вік жінок у всіх групах становив від 16 до 42 років, середній вік достовірно не відрізнявся (26,72±1,23 року, 24,63±1,57 року, 25,78±1,35 року відповідно), в контрольній – 27,05±1,57 року. Визначили високий відсоток екстрагенітальної патології (застудні захворювання, хронічний бронхіт, хронічний пієлонефрит, вегето-судинна і нейроциркуляторна дистонія, пролапс мітрального клапана, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, гепатит тощо) в усіх групах – 36%, 45,65%, 71,45% відповідно; у групі порівняння – 85%. Гінекологічний анамнез обтяжений у 43 жінок (57,53%) I групи, у 18 (39,113%) – II й у 9 (42,87%) – III групи; в контрольній – у 15 (74,66%).

Під час аналізу акушерського анамнезу визначили, що



дистрес плода розвивається частіше при перших пологах. У I групі було 52 (74,66%) жінки, які народжували вперше, у II і III групах – 29 (63,04%) і 18 (85,75%) осіб відповідно, в контрольній значно менше – 7 (35%). Визначено підвищення ступеня важкості дистресу зі збільшенням частоти ускладнень під час пологів: у I першій групі частота ускладнених пологів становила 40,00%, у II – 52,17%, у III групі цей показник був достовірно більшим – 71,43%, у контрольній групі вона становила тільки 15%. За тривалістю періодів пологів і безводного періоду групи достовірно не відрізнялись. Привертає увагу факт, що у жінок, які мали аборти перед першими пологами, дистрес плода в пологах розвивається рідше.

Середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині становила 6,76±0,13, 4,70±0,21 і 2,86±0,17 бала відповідно. Діти із важким дистресом відновлювались достовірно активніше. До п'ятої хвилини у III групі оцінка за шкалою Апгар зростала на 1,76 бала ($p<0,005$) і дорівнювала 4,57±0,23 бала, в II – на 1,42 бала (6,12±0,18 бала), у I – лише на 0,38 бала (7,14±0,35 бала). Швидше відновлюються і недоношені діти в порівнянні із доношеними. У контрольній групі оцінки за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині майже не відрізнялись: 8,80±0,24 й 9,50±0,26 бала.

Середня маса плодів у I групі була 3384,68±236,43г, що достовірно вище ($p<0,001$), ніж у II і III групах (2510,42±187,23 г, 2234,29±169,56 г відповідно) і достовірно нижче ($p<0,05$) показника контрольної (3852,50±196,38 г). Отже, спостерігається пряма залежність ступеня асфіксії від маси плода.

Хлопчиків із дистресом народилося вдвічі більше, ніж дівчаток (65,49% проти 34,51%). У контрольній групі хлопчиків і дівчаток була приблизно однакова кількість – 9 і 11 відповідно.

Під час зіставлення маси плаценти зі ступенем важкості дистресу плода визначено зменшення маси плаценти у II і III групах (474,16±23,15 г, 453,33±19,35 г відповідно) в порівнянні із I (548,16±15,34 г) і контрольною (541,00±16,56 г) групами.

Морфологічні зміни у плаценті найбільш виражені при важкому дистресі: 85,71% гнійного дифузного хоріоамніоніту у децидуїту, із крововиливами, передчасним старінням плаценти. У II групі зміни у плаценті встановили у 52,12% випадків, серед них гнійний децидуїт і хоріоамніоніт – 17,39%. У I групі зміни плаценти діагностували у 45,33% випадків, гнійні зміни – 8%. У контрольній групі зміни у плаценті характеризувались локальним хоріоамніонітом і децидуїтом у 35% випадків.

Висновки

Факторами ризику розвитку дистресу плода під час пологів є екстрагенітальна патологія (42,96%), перші пологи (53,52%), ускладнений перебіг вагітності (51,40%) (особливо в першому і другому триместрах, пізні гестози), передчасні пологи (38,03%), ускладнення під час пологів (50,02%); хлопчики схильні до дистресу під час пологів значно частіше (65,49%).

Важкість стану плода при народженні відповідає більш вираженим змінам у плаценті, що проявляється у вигляді гнійного локального й дифузного хоріоамніоніту й децидуїту. Це свідчить про хронічний інфекційний процес, порушення функції плаценти, може бути причиною зниження маси плода при народженні та порушень його адаптивних можливостей під час пологів.

Необхідним є ретельніше обстеження жінок на наявність інфекцій, а також адекватне лікування інфекцій, спостереження інфікованих жінок у групі ризику розвитку плацентарної недостатності, її профілактика, дбайливіше ведення пологів.

Список літератури

1. Антонов А.Г. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных с асфиксией / А.Г. Антонов // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С 80–83.
2. Диагностика и лечение заболеваний органов дыхания у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС при использовании современных медицинских технологий / [В.А. Феклин, А.Н. Кожемяка, Т.В. Сиренко и др.] // Врачебная практика. – 2007. – № 1(55). – С. 16–19.
3. Поражение миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / [Н.С. Черкасов, Л.А. Бахмутова, К.Ж. Енгибрин, С.И. Ажжамалова] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 2. – С. 50–51.
4. Подольский В.В. Современные возможности лечения плацентарной недостаточности у беременных с инфекциями половых органов / В.В. Подольский, В.В. Подольский, Я.А. Сопко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 122–126.

References

1. Antonov, A. G. (2006) Reanimaciya i intensivnaya terapiya novorozhdennykh s asfiksiej [Reanimation and intensive therapy of the

- newborns with asphyxia]. *Lechashhij vrach*, 3, 80–83 [in Russian].
2. Feklin, V. A., Kozhemiaka, A. N., Sirenko, T. V. & [et al.] (2007) Diagnostika i lechenie zabolevanij organov dyhaniya u novorozhdennykh s perinatal'nym porazheniem CNS pri ispol'zovanii sovremennykh medicinskikh tehnologij [Diagnostics and treatment of diseases of respiratory organs at newborns with perinatal defeat of CNS when using modern medical technologies]. *Vrachiebnaja praktika*, 1(55), 16–19 [in Russian].
3. Cherkasov, N. S., Bahmutova, L. A., Engibirin, K. G. & Azhmakalova, S. I. (2005) Porachenie miokarda u novorozhdennykh, pereneshikh perinatal'nyu gipoksiyu [Damage of a myocardium at the newborns who have had a perinatal hypoxia]. *Rossiiskii vestnik pierinatologii i oiediatyrii*, 2, 50–51 [in Russian].
4. Podolskii, V. V., Podolskii, V. V. & Sopko, Ya. A. (2008) Sovremennye vozmozhnosti lecheniya placentarnoj nedostatochnosti u beremennykh s infekciyami polovykh organov [Modern possibilities of treatment of placental insufficiency at pregnant women with infections of genitalias]. *Rieproduktivnoie zdorovie zhienishchiny*, 3, 122–126 [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Авраменко Н.В., д. н. держ. упр., доцент, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Кабаченко О.В., к. мед. н., асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Kabachenko_ev@mail.ru.

Барковський Д.С., д. мед. н., доцент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Михайленко М.О., лікар-інтерн, położовий будинок №9.

Шкроботько Н.В., акушер-гінеколог, КП «Обласний перинатальний центр».

Поступила в редакцію 14.02.2014 г.



Є. Л. Михалюк¹, М. В. Діденко², С. М. Малахова¹

Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у бігунів на короткі дистанції

¹Запорізький державний медичний університет,

²Донецький обласний центр спортивної медицини

Ключові слова: легкоатлети-спринтери, електрокардіографія, варіабельність серцевого ритму, центральна гемодинаміка, фізична працездатність, кореляція.

Результати дослідження показали наявність особливостей у бігунів на короткі дистанції з боку ЕКГ-показників, даних варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності. Для легкоатлетів-спринтерів характерна перевага парасимпатичної ланки ВНС. З боку центральної гемодинаміки – перевага гіпокінетичного типу кровообігу у спортсменів рівня МС-МСМК і КМС, а у спортсменів кваліфікації I і II–III розряди – еукінетичного типу кровообігу. Величина $PWC_{170\text{кг}}$ була найбільшою в бігунів рівня МС-МСМК, котра вірогідно знижується зі зниженням спортивної кваліфікації. Кореляційний аналіз засвідчив тенденцію, за якою перевага парасимпатичної ланки ВНС супроводжується гіпокінетичним типом кровообігу і підвищенням фізичної працездатності та індексу функціонального стану.

Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической трудоспособности у бегунов на коротких дистанциях

Е. Л. Михалюк, М. В. Диденко, С. Н. Малахова

Результаты исследования показали наличие особенностей у бегунов на короткие дистанции со стороны ЭКГ-показателей, данных вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности. Для легкоатлетов-спринтеров характерно преобладание парасимпатического звена ВНС. Со стороны центральной гемодинамики – преобладание гипокинетического типа кровообращения у спортсменов уровня МС-МСМК и КМС, а у спортсменов квалификации I и II–III разряды – эукинетического типа кровообращения. Величина $PWC_{170\text{кг}}$ была наибольшей у бегунов уровня МС-МСМК, которая достоверно снижается по мере снижения спортивной квалификации. Корреляционный анализ показал тенденцию, согласно которой преобладание парасимпатического звена ВНС сопровождается гипокинетическим типом кровообращения и повышением физической работоспособности и индекса функционального состояния.

Ключевые слова: легкоатлеты-спринтеры, электрокардиография, вариабельность сердечного ритма, центральная гемодинамика, физическая работоспособность, корреляция.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 64–68

Features of autonomic regulation of heart rate, central hemodynamics and physical performance in short-distance runners

E. L. Mikhalyuk, M. V. Didenko, S. M. Malakhova

The study results showed the presence of singularities of the ECG parameters, heart rate variability data, central hemodynamics and physical performance in the short-distance runners. Athletes-sprinters were characterized by the prevalence of the parasympathetic ANS. Correlation analysis showed predominance of parasympathetic ANS accompanied hypokinetic TC and increase of physical performance and IFS.

Key words: athletes-sprinters, electrocardiography, heart rate variability, central hemodynamics, physical performance, correlation.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 64–68

У легкоатлетичному бігу на короткі дистанції тренувальна та змагальна робота забезпечується в основному за рахунок анаеробних процесів (креатинфосфатного і гліколітичного механізмів), а аеробні процеси не перевищують 5–10% енерговитрат [1]. Серед анаеробних шляхів ресинтезу АТФ домінують гліколітичні процеси, що супроводжуються збільшенням вмісту лактату, рівень якого залежить від ступеня включення гліколізу в енергетику м'язового скорочення [15,17].

Є повідомлення щодо внеску анаеробного метаболізму в забезпеченні спеціальної працездатності та формуванні адаптаційних можливостей кардіогемодинаміки у бігунів на короткі дистанції, підкреслюючи, що активація гліколітичних процесів у спринтерів є важливим фактором стимуляції адаптаційних реакцій кардіогемодинаміки і механізмів регуляції хвильових коливань серцевого ритму [5,6,15].

П. П. Дацків і Є. О. Яремко [6] вважаючи, що показники

варіабельності серцевого ритму (ВСР) можуть мати практичне значення для використання як маркер вегетативної активності, підкреслюють важливість індексу напруження, який показує стан центральної ланки вегетативної кардіорегуляції у легкоатлетів-спринтерів. Думки цих авторів підтримує О. В. Криворученко [7], зазначаючи, що на показники ВСР треба зважати під час спортивного відбору, контролю рівня тренуваності та прогнозування успішності спортивних результатів.

Доволі цікаві результати отримали І.В. Гуштурова і В.Г. Семенов [4], які, порівнюючи спринтерів і середньовікових, виявили вірогідні ознаки тимчасових і частотних показників ВСР, що свідчать про перевагу симпатичної ланки ВНС у перших.

У доступній науковій літературі ми виявили роботи, що присвячені вивченню впливу вегетативної регуляції серцевого ритму на інтегральні показники центральної гемоди-



наміки у легкоатлетів-спринтерів. У цих роботах показано переважання симпатичної ланки ВНС у спринтерів рівня МС-МСМК у порівнянні зі спортсменами кваліфікації I розряд-КМС [9,10].

Фізична працездатність є інтегральним показником функціонального стану організму, одним з об'єктивних критеріїв здоров'я людини, важливим показником ефективності спортивного тренування. Будучи однією зі складових загальної підготовленості спортсмена, фізична працездатність на різних етапах і періодах спортивного тренування давно стала об'єктом пильної уваги багатьох дослідників, тому справедливим є інтерес до її величини у бігунів на короткі дистанції [2,11].

Отже, аналіз науково-методичної літератури свідчить: фізичні навантаження із високою ЧСС ставлять високі вимоги до стану серцево-судинної системи спринтерів. Саме навантаження часто є причиною вичерпання адаптивного потенціалу організму спортсмена та стану дизадаптації. Подібне може позначитись на вегетативному забезпеченні серцевого ритму, показниках центральної гемодинаміки, а також на фізичній працездатності.

Мета роботи

Вивчення біоелектричної активності серця, варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у бігунів на короткі дистанції кваліфікації від II–III розрядів до майстрів спорту міжнародного класу

Матеріали і методи дослідження

На початку підготовчого періоду здійснено комплексне обстеження, що включало визначення показників електрокардіограми, варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у 46 легкоатлетів-спринтерів. Для зручності інтерпретації даних сформувавши групи. Спортсмени рівня майстрів спорту (МС) і майстер спорту міжнародного класу (МСМК) склали групу МС-МСМК – 5 осіб (середній вік – 23,0±1,57 року, стаж занять спринтом – 6,8±1,61 року, довжина тіла – 182,4±2,41 см, маса тіла – 80,8±2,46 кг), групу кваліфікації кандидат у майстри спорту (КМС) – 10 осіб (середній вік – 21,2±1,08 року, стаж – 4,2±0,60 року, довжина і маса тіла – 179,9±2,43 см і 76,0±2,85 кг відповідно), групу кваліфікації I розряд – 18 осіб (середній вік – 18,3±0,40 року, стаж – 3,5±0,28 року, довжина і маса тіла – 181,6±1,46 см і 74,2±1,30 кг відповідно), групу кваліфікації – II–III розряди – 13 осіб (середній вік 16,0±0,33 року, стаж – 2,0±0,33 року, довжина і маса тіла – 175,3±1,69 см і 64,0±2,41 кг відповідно).

Для аналізу вегетативної регуляції серцевої діяльності використовували математичні методи аналізу ВСР. Виділяли такі характеристики: мода (M_0 , с), амплітуда моди (A_{M_0} , %), варіаційний розмах (D , с). Розраховували ряд похідних показників: індекс вегетативної рівноваги (A_{M_0}/D , %/с), вегетативний показник ритму (VPR , $1/c^2$), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, %/с), індекс напруження (ІН, відн.од.). Аналіз і оцінювання частотних компонентів серцевого ритму виконали шляхом дослідження спектральних показників автокореляційних функцій: загальна потужність спектра TP (mc^2), потужність у діапазоні дуже низьких

частот VLF (mc^2), потужність у діапазоні низьких LF (mc^2) і високих HF (mc^2) частот, LF і HF у нормалізованих одиницях (LF_n , %, HF_n , %), співвідношення LF/HF (відн.од.).

Центральну гемодинаміку вивчали методом автоматизованої тетраполярної реографії за W. Kubiček et al. (1970) в модифікації Ю.Т. Пушкаря і співавт. (1970). Розраховували ударний і хвилинний об'єми крові (УО, МОК), ударний і серцевий індекси (УІ, СІ), загальний і питомий периферичний опір судин (ЗПОС, ППОС). Визначення фізичної працездатності здійснювали за загальноприйнятою методикою на велоергометрі з використанням субмаксимального тесту PWC_{170} [13] і розрахунком відносної величини фізичної працездатності, тобто $PWC_{170/кг}$. Індекс функціонального стану (ІФС) розраховували за формулою, яку ми запропонували й запатентували [12].

Результати та їх обговорення

Легкоатлети-спринтери, які поділені на групи за спортивною кваліфікацією, вірогідно відрізнялись за віком (за винятком спортсменів рівня МС-МСМК і КМС), стажем занять спринтом (за винятком спортсменів кваліфікації КМС і I розряд). У цих групах відмінності мали невірогідний характер. За довжиною тіла вірогідні відмінності зафіксували у спортсменів рівня МС-МСМК і кваліфікації I розряд та спортсменами II–III розрядів, а за масою не було відмінностей між спортсменами рівня МС-МСМК і кваліфікації КМС, а також між спортсменами кваліфікації КМС та спортсменами I і II–III розрядів.

Аналіз даних ЕКГ легкоатлетів-спринтерів показав, що у 44,2% відхилень від норми не було, синусовий ритм встановили у 100% спортсменів, електрична вісь серця не відхилена в 90,7%, у 9,3% вона відхилена вліво. Синусову брадикардію зафіксували у 30,2%, неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) – у 4,6%, біфасцикулярну блокаду – 4,6%, скорочення інтервалу PQ або синдром CLC у 7%, синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРПШ) – у 25,6%, ознаки метаболічної кардіоміопатії – в 7% випадків. Слід відзначити, що два останні діагнози, як і подовження інтервалу PQ після субмаксимального тесту PWC_{170} , розцінили як варіант норми.

У доступній науковій літературі ми не виявили наукових робіт, що присвячені вивченню ЕКГ-показників у легкоатлетів-спринтерів, незважаючи на багаторічні дослідження, здавалося б, рутинної, але досить чутливої методики, якою є електрокардіографія. А.В. Легконогов і співавт. [8] повідомляють, що стан серцево-судинної системи спортсменів за даними ЕКГ може варіювати в широких межах, і це потребує ретельного і продуманого лікарського підходу в питаннях допуску або відсторонення спортсмена від тренувань і змагань. Ю.С. Чистякова [16], обстеживши 100 спортсменів високої кваліфікації різних видів спорту (ігрові,диноборства, легка атлетика – спринтери і бігуни на середні дистанції), виявила нормальну ЕКГ у 32%. Спортсменів, які мають синусову брадикардію, було 11%, СРПШ – 22%, НБПНПГ – 6%, синдром CLC – 4%. У роботі Р.В. Урсан і А.В. Васильчук [14] наведено дані ЕКГ-дослідження 50 легкоатлетів (22 чоловіки і 28 жінок), у 96% із них діагностували синусову



брадикардію, а у 33% (переважно у чоловіків) – НБПНПГ. На жаль, багато авторів не зазначають спеціалізацію спортсменів (спринтери або стайери, стрибунки чи металники, оскільки вони розвивають різні фізичні якості), а також спортивну кваліфікацію і стать. Крім того, в більшості робіт аналізують групу спортсменів, які представляють різні види спорту. Поряд із тим, Л.А. Бутченко і співавт. [3] рекомендують установлювати нормативи показників ЕКГ окремо для чоловіків і жінок з урахуванням особливостей їхнього тренування, тобто спрямованості тренувального процесу на розвиток фізичних якостей.

Аналіз величин варіабельності серцевого ритму бігунів на короткі дистанції свідчить, що більшість часових показників ВСР у групах спортсменів знаходились у межах, котрі характерні для переваги парасимпатичної ланки ВНС. Вірогідні відмінності виявили між показниками спортсменів рівня МС-МСМК і КМС, а також між даними спортсменів кваліфікації КМС, I і II-III розрядів. Результати даних ВСР показують певне зниження парасимпатичного тону у спортсменів рівня МС-МСМК, а також кваліфікації I і II-III розрядів у порівнянні зі спортсменами кваліфікації КМС. Це виявляється, перш за все, у вірогідно більших величинах ІН у спортсменів рівня МС-МСМК ($68,598 \pm 10,88$ відн. од.) і спортсменів II-III розрядів ($77,778 \pm 14,00$ відн. од.) у порівнянні з даними, які отримали у бігунів кваліфікації КМС ($42,458 \pm 8,08$ відн. од.) і I розряду ($57,098 \pm 11,48$ відн. од.). Варто відзначити, що за більшістю часових показників ВСР між іншими групами спортсменів відсутні вірогідні відмінності.

Багато частотних показників ВСР у бігунів на короткі дистанції, які мають різні кваліфікації, вірогідно не розрізнялись, зокрема й інтегральний показник симпато-парасимпатичного балансу (LF/HF). Вірогідні відмінності виявили між групами спортсменів рівня МС-МСМК і I розряду показників LF%, HF і HF%, що також свідчить про певне зниження тону парасимпатичної ланки ВНС у більш кваліфікованих спортсменів.

Аналіз показників центральної гемодинаміки демонструє вірогідно менші середні величини ЧСС у бігунів рівня МС-МСМК ($55,6 \pm 2,1$ уд/хв) у порівнянні зі спортсменами кваліфікації КМС ($63,1 \pm 3,73$ уд/хв, $p < 0,05$) і II-III розрядів ($65,6 \pm 2,91$ уд/хв, $p < 0,05$). При цьому відсутні вірогідні відмінності між спортсменами рівня МС-МСМК і I розряду, КМС і I розряду, а також КМС і II-III розряди.

Середні величини ударного індексу майже не відрізнялись у групах порівняння. Щодо інтегрального показника центральної гемодинаміки CI, то його середню величину ($2,495 \pm 0,12$ л/хв/м²), що відповідала гіпокінетичному типу кровообігу (ТК), зафіксували у спринтерів рівня МС-МСМК, а у бігунів кваліфікації КМС, I і II-III розряди вона відповідала еукінетичному ТК. Середня величина CI вірогідно різнилась у бігунів рівня МС-МСМК і спортсменів кваліфікації КМС ($p < 0,05$) і II-III розряди ($p < 0,05$).

Детальнішу інформацію про стан центральної гемодинаміки отримали протягом аналізу співвідношення ТК. Так, у спринтерів рівня МС-МСМК це співвідношення мало

вигляд: 80%:20%:0%, у спортсменів кваліфікації КМС – 50%:40%:10%, у першорозрядників – 39%:50%:11%, у спортсменів II-III розрядів – 30,8%:53,8%:15,4% відповідно гіпо-, еу- і гіперкінетичний ТК. Отже, у спринтерів рівня МС-МСМК превалює гіпокінетичний ТК, немає спортсменів із гіперкінетичним ТК, зі зниженням спортивної кваліфікації зменшується кількість спортсменів із гіпокінетичним ТК за рахунок збільшення числа спортсменів з еукінетичним і гіперкінетичним ТК. У групах спортсменів I і II-III розрядів уже превалюють бігуни з еукінетичним ТК, котрий менш економічний, ніж гіпокінетичний.

Серед показників ЗПОС, ППОС відсутні вірогідні відмінності у групах бігунів (за винятком спортсменів рівня МС-МСМК, КМС і I розряду), у яких середня величина ППОС була більша, ніж у спортсменів кваліфікації II-III розряди ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Певний інтерес становлять величини фізичної працездатності у легкоатлетів-спринтерів. Так, величина $PWC_{170/кг}$ у бігунів рівня МС-МСМК була найбільшою ($21,20 \pm 0,63$ кгм/хв/кг) у порівнянні зі спортсменами кваліфікації КМС, I і II-III розряди, у яких вона становила $19,38 \pm 0,54$ ($p < 0,05$), $18,79 \pm 0,98$ ($p < 0,05$) і $14,52 \pm 0,98$ кгм/хв/кг ($p < 0,01$) відповідно.

Дані свідчать, що величина $PWC_{170/кг}$ у легкоатлетів-спринтерів знаходиться на відносно високому рівні й у порівнянні зі спортсменами рівня МС-МСМК у бігунів кваліфікації КМС була меншою на 8,6%, у першорозрядників – на 11,4%, а у спортсменів II-III розрядів – на 31,5%. Незважаючи на те, що швидкісно-силові якості спринтера пов'язані з анаеробним режимом роботи, загальна фізична працездатність (тобто витривалість) відіграє важливу роль у тренувальному процесі. Тобто спортсменам II-III розрядів потрібно в середньому за 5–6 років тренувань не тільки збільшити фізичну працездатність до величин, які показали спринтери високого рівня, але й розвинути швидкісні якості, щоб досягти рівня МС-МСМК.

Найбільшу величину ІФС зафіксували у спринтерів рівня МС-МСМК – $8,525 \pm 0,58$ відн. од. Вона була вірогідно більша, ніж у спортсменів кваліфікації КМС ($6,518 \pm 0,37$ відн. од., $p < 0,05$), спортсменів кваліфікації I і II-III розряди $7,023 \pm 0,30$ ($p < 0,05$) і $5,860 \pm 0,36$ відн. од. ($p < 0,01$) відповідно. За нашою класифікацією [12], ІФС у бігунів рівня МС-МСМК відповідав середній оцінці, у бігунів кваліфікації КМС і I розряду – нижче середньої, а кваліфікації II-III розряди – низькій.

Наводимо результати кореляційного аналізу інтегральних показників варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки, фізичної працездатності та ІФС у легкоатлетів-спринтерів, які мають різну спортивну кваліфікацію. Найбільшу кількість кореляційних зв'язків зафіксували у спортсменів кваліфікації КМС і II-III розряди. Позитивний кореляційний зв'язок між показником ІН і CI виявили у бігунів кваліфікації КМС ($r = 0,47$, $p < 0,05$) і II-III розрядів ($r = 0,67$, $p < 0,05$). У спортсменів кваліфікації КМС і I розряду виявили негативний кореляційний зв'язок між CI і $PWC_{170/кг}$ відповідно $r = -0,64$ ($p < 0,05$) і $r = -0,24$ ($p < 0,05$), а також між CI й ІФС, відповідно $r = -0,21$ ($p < 0,05$) і $r = -0,41$ ($p < 0,05$). У



спортсменів кваліфікації II–III розряди зафіксований негативний кореляційний зв'язок між ІН та $PWC_{170/кг}$, $r=-0,55$ ($p<0,05$), а також між ІН та ІФС, $r=-0,47$ ($p<0,05$).

Отже, кореляційний аналіз, який виконали окремо за спортивною кваліфікацією у легкоатлетів-спринтерів, продемонстрував взаємозв'язок між досліджуваними інтегральними показниками: зі зниженням індексу напруження регуляторних систем, який свідчить про перевагу парасимпатичної ланки ВНС, відбувається зниження СІ до величин, котрі характерні для гіпокінетичного ТК (у спортсменів кваліфікації КМС і II–III розряди). У спортсменів кваліфікації КМС і I розряд зниження СІ супроводжується збільшенням $PWC_{170/кг}$ і ІФС, а у бігунів кваліфікації II–III розряди зниження ІН супроводжується збільшенням $PWC_{170/кг}$ і ІФС.

Висновки

1. Дані ЕКГ-дослідження демонструють певні особливості бігунів на короткі дистанції, більшість із них нормалізується після виконання проби із дозованим фізичним навантаженням.

Список літератури

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма в клинической медицине / Р.М. Баевский // Физиология человека. – 2002. – Т. 28. – № 2. – С. 70–82.
2. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов / З.Б. Белоцерковский. – М.: Сов. спорт, 2005. – 312 с.
3. Бутченко Л.А. Изменение ЭКГ спортсмена в зависимости от пола и направленности спортивной тренировки / Л.А. Бутченко, Е.И. Карева, Т.М. Федорова // Теория и практика физической культуры. – 1974. – № 8. – С. 22–25.
4. Гуштурова И.В. Особенности физического развития, вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния респираторной системы у легкоатлетов спринтеров и средневики / И.В. Гуштурова, В.Г. Семенов // Инновационные технологии в подготовке спортсменов: материалы научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 34–35.
5. Дацків П.П. Оцінка адаптаційних можливостей кардіогемодинаміки легкоатлетів – бігунів на довгі дистанції / П.П. Дацків // Молода спортивна наука України. – Л., 2004. – Т. 2. – С. 448–452.
6. Дацків П.П. Критерії оцінювання адаптаційних можливостей спортсмена на анаеробні навантаження / П.П. Дацків, Є.О. Яремко // Вісник Запорізького національного університету. Фізичне виховання та спорт. – 2010. – № 1(3). – С. 82–85.
7. Криворученко Е.В. Структура функционального состояния сердечно-сосудистой системы бегунов на короткие дистанции / Е.В. Криворученко // Актуальні проблеми фізичного виховання, спорту та туризму: тези доповідей IV Міжн. науково-практ. конф. (18–19 жовтня 2012 р.). – Запоріжжя: КПУ, 2012. – С. 80–81.
8. Легконогов А.В. Изменения структурно-функционального состояния сердца и электрокардиографических данных у спортсменов / А.В. Легконогов, Е.А. Соколовская, Е.А. Соновская // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 3. – Ч. 1(63). – С. 239.
9. Михалюк Е.Л. Показатели центральной гемодинамики, физической работоспособности и variability сердечного ритма у легкоатлетов-спринтеров / Е.Л. Михалюк // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2005. – Вип. 68. – Кн. 2. – С. 246–252.
10. Михалюк Є.Л. Вплив високих тренувальних навантажень на показники variability серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності легкоатлетів-спринтерів високого класу / Є.Л. Михалюк, В.В. Сиволап, М.М. Чечель // Патологія. – 2008. – Т. 5. – № 4. – С. 61–63.

2. Для легкоатлетів-спринтерів характерна перевага парасимпатичної ланки ВНС, котра найбільш виражена у спортсменів кваліфікації КМС і I розряд.

3. Дані центральної гемодинаміки демонструють наявність найбільш вигідного гіпокінетичного ТК у спортсменів рівня МС-МСМК і КМС, а у бігунів кваліфікації I і II–III розряди перевагував еукінетичний ТК.

4. Відносна величина фізичної працездатності була більшою у бігунів рівня МС-МСМК, котра вірогідно знижувалась зі зниженням спортивної кваліфікації.

5. Кореляційний аналіз продемонстрував взаємозв'язок, що свідчить: перевага парасимпатичної ланки ВНС супроводжується гіпокінетичним ТК, підвищенням фізичної працездатності та ІФС.

Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення вегетативної регуляції серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у легкоатлетів-спринтерів у змагальному періоді тренувального процесу.

11. Мищенко В.С. Эргометрические тесты и критерии интегральной оценки выносливости / В.С. Мищенко // Спортивная медицина. – 2005. – № 1. – С. 42–52.
12. Патент на корисну модель №36013 “Спосіб оцінки функціонального стану організму осіб, що займаються фізичною культурою та спортом” / МПК(2006) А61В5/00 / Є.Л. Михалюк, В.В. Сиволап, І.В. Ткаліч. 10.10.2008. Бюл. №19.
13. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.В. Гудков. – М.: ФИС, 1988. – 208 с.
14. Урсан Р.В. Нарушения ритма и проводимости у легкоатлетов в Приднестровской Молдавской республике / Р.В. Урсан, А.В. Васильчук // Сборник материалов 77-й итоговой студенческой конференции с международным участием (23–26 апреля 2013 г.). – Красноярск: КГМУ, 2013. – С. 943–945.
15. Физиологическое тестирование спортсмена высокого класса: пер. с англ. / [под ред. Дж. Мак-Дугалла, Г.Э. Уэнгера, Г.Дж. Грина]. – К.: Олимпийская литература, 1998. – 431 с.
16. Чистякова Ю.С. Современные аспекты электрокардиографии спортсменов высокой квалификации / Ю.С. Чистякова // Сучасні досягнення спортивної медицини, лікувальної фізкультури та валеології. XI Міжнародна науково-практична конференція. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – С. 221–226.
17. Spurway N.C. Aerobic exercise, anaerobic exercise and the lactate threshold / N.S. Spurway // Brit. Med. Bull. – 2002. – 48. – №3. – P. 569–591.

References

1. Baevskiy, R. M. (2002) Analiz variabell'nosti serdechnogo ritma v klinicheskoy medicine [Analysis of heart rate variability in clinical medicine] *Fiziologiya cheloveka*, 28(2), 70–82 [in Russian].
2. Belocerkovskiy, Z. B. (2005) *Ergometricheskie i kardiologicheskie kriterii fizicheskoy rabotosposobnosti u sportsmenov* [Ergometric and cardiac criteria of physical performance in athletes]. Moscow: Sovet. Sport [in Russian].
3. Butchenko, L. A., Kareva, E. I. & Fedorova, T. M. (1974) *Izmenenie E'KG sportsmena v zavisimosti ot pola i napravlenosti sportivnoj trenirovki* [Change of ECG in athletes depending on gender and orientation of sports training]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*, 8, 22–25 [in Russian].
4. Gushturova, I. V. & Semenov, V. G. (2013) *Osobennosti fizicheskogo razvitiya, vegetativnoj regulyatsii serdechnogo ritma i funkcional'nogo sostojaniya respiratornoj sistemy u legkoatletov sprinterov i srednevikov* [Features of physical development of



- the autonomic regulation of heart rate and functional state of the respiratory system at athletes and sprinters srednevikov] *Innovacionnye tehnologii v podgotovke sportsmenov – Innovative technologies in training athletes: Proceedings of the Scientific and Practical Conference*, (pp. 34–35). Moscow [in Russian].
5. Datskiv, P. P. (2004) Otsinka adaptatsiinykh mozhlyvosti kardiohemodynamiky lehkoatletiv– bihuniv na dovhi dystantsii [Assessment of adaptive capacities cardiohemodynamics athletes distance runners] *Moloda sportyvna nauka Ukrainy*, 2, 448–452. Lviv [in Ukrainian].
 6. Datskiv, P. P. & Yaremko Ye. O. (2010) Kryterii otsiniuvnnia adaptatsiinykh mozhlyvosti sportsmena na anaerobni navantazhennia [Criteria of evaluation of adaptive capacities for anaerobic athlete loading] *Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universyetu. Fizychnye vykhovannia ta sport*, 1(3), 82–85 [in Ukrainian].
 7. Krivoruchenko, E. V. (2012) Struktura funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy begunov na korotkie distantsii [Structure of the functional state of the cardiovascular system of sprinter] *Aktualni problemy fizychnoho vykhovannia, sportu ta turysmu: Abstracts of Papers of the 4rd International Scientific and Practical Conference*, (pp. 80–81). Zaporozhye: CPU. [in Ukrainian].
 8. Legkonogov, A. V., Sokolovskaya, E. A. & Sosnovskaya, E. A. (2013) Izmeneniya strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya serdca i e'lektrokardiograficheskikh dannykh u sportsmenov [Changes in the structural and functional state of the heart and ECG data in athletes]. *Tavriskij mediko-biologicheskij vestnik*, 16(3), part 1(63), 239. [in Ukrainian].
 9. Mikhalyuk, E. L. (2005) Pokazateli central'noj gemodinamiki, fizicheskoy rabotosposobnosti i variabel'nosti serdechnogo ritma u legkoatletov-sprinterov [Central hemodynamics, exercise capacity and heart rate variability in athletes, sprinters] *Aktualni pytannia medychnoi nauky ta praktyky*, 68(2), 246–252. Zaporozhye. [in Ukrainian].
 10. Mikhalyuk, E. L., Syvolap, V. V. & Chechel, M. M. (2008) Vplyv vysokyykh trenuvalnykh navantazhen na pokaznyku variabelnosti sertsheoho rytmu, tsentralnoi hemodynamiky i fizychnoi pratsezdatsnosti lehkoatletiv-sprynteriv vysokoho klasu [Exposure to high training loads on heart rate variability, central hemodynamics and physical performance of athletes, sprinters high grade] *Patolokhia*, 5(4), 61–63. [in Ukrainian].
 11. Mishchenko, V. S. (2005) E'rgometricheskie testy i kriterii integral'noj ochenki vynoslivosti [Ergometric tests and criteria for evaluation of the integrated endurance] *Sportyvna medytsyna*, 1, 42–52. [in Ukrainian].
 12. Mikhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., Tkalich, I. V. (patentee) (2008) Patent for useful model № 36013 «Method for assessment of the functional state of the body of persons engaged in physical culture and sport» / IPC (2006) A61V5/00. 10.10.2008. *Bull.*, 19.
 13. Karpman, V. L., Belotcerkovskij, Z. B. & Gudkov, I. V. (1988) *Testirovanie v sportivnoj medicine [Testing in sports medicine]* Moscow: FIS. [in Russian].
 14. Ursan, R. V. & Vasilchuk, A. V. (2013) Narusheniya ritma i provodimosti u legkoatletov v Pridnestrovskoj Moldavskoj respublike [Rhythm and conduction disturbances in athletes in the Transdnestrian Moldovan Republic]. *Sbornik materialov 77-j itogovoj studencheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem – Collected materials of the 77th final student conference with international participation*, (pp. 943–945). Krasnoyarsk: KGMU. [in Russian].
 15. McDougall, J., Uenger, G. E. & Grin, G. Dzh. (1998) *Fiziologicheskoe testirovanie sportsmena vysokogo klassa [Physiological testing of high-class athlete]* Kiev: Olympic Literature. [in Ukrainian].
 16. Chistyakova, Yu. (2005) Sovremennyye aspekty e'lektrokardiografii sportsmenov vysokoy kvalifikacii [Modern aspects of electrocardiography sportsmen of high qualification] *Suchasni dosiahnennia sportyvnoi medytayny, likuvalnoi fizkultury ta aleolohii – Modern achievements of sports medicine, physical therapy and valeology: 10th International Scientific and Praktscal Conference*, (pp. 221–226). Odessa. [in Ukrainian].
 17. Spurway, N.C. (2002) Aerobic exercise, anaerobic exercise and the lactate threshold *Brit.Med.Bull.*, 48(3), 569–591.

Відомості про авторів:

Михалюк Є.Л., д. мед. н., професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, E-mail: evg.mikhalyuk@mail.ru.

Діденко М.В., головний лікар, Донецький обласний центр спортивної медицини.

Малахова С.М., к. мед. н., асистент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 07.02.2014 г.



О. М. Слинко¹, М. І. Павлюченко¹, І. П. Міхисор¹, В. І. Шалімов², О. А. Сапронов²

Сучасна тактика ведення післяпологових гнійно-септичних ускладнень

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізька обласна клінічна лікарня

Ключові слова: післяпологові гнійно-септичні ускладнення, діагностика, лікування, гінекологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні.

Описано результати використання сучасних методів діагностики та ведення пацієток із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями. Дані отримали при лікуванні породіль у гінекологічному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні.

Современная тактика ведения послеродовых гнойно-септических осложнений

О. М. Слинко, М. И. Павлюченко, И. П. Михисор, В. И. Шалимов, О. А. Сапронов

Описаны результаты применения современных методов диагностики и ведения пациенток с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Данные получены при лечении родильниц в гинекологическом отделении Запорожской областной клинической больницы.

Ключевые слова: послеродовые гнойно-септические осложнения, диагностика, лечение, гинекологическое отделение Запорожской областной клинической больницы.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 69–71

Modern tactics of observation the postpartum purulent-septic complications

O. M. Slinko, M. I. Pavliuchenko, I. P. Mikhisor, V. I. Shalimov, O. A. Sapronov

The application results of modern diagnostic methods and observing the patients with postpartum purulent-septic complications have been described. The results have been got during the treatment of postpartum women in the gynecological department of Zaporozhye Regional Clinical Hospital.

Key words: postpartum purulent-septic complications, diagnosis, treatment, gynecological department of Zaporozhye Regional Clinical Hospital.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 69–71

Післяпологові гнійно-септичні захворювання залишаються актуальною проблемою сучасного акушерства та є однією із вагомих причин материнської смертності. Наявність летальних випадків у зв'язку із септичними ускладненнями у післяпологовому періоді передусім зумовлена пізньою діагностикою, несвоєчасним ухваленням рішення про необхідність та обсяг хірургічного втручання, неадекватним обсягом посиндромної інтенсивної терапії.

Розвиток післяпологових інфекційних ускладнень має певні особливості, котрі й зумовлюють наявність проблем, що пов'язані з діагностикою та з'ясуванням тактики лікування. Серед цих особливостей слід відзначити: зміни анатомічного і функціонального стану як жіночих статевих органів, так і інших систем організму в період вагітності та пологів; поєднання не тільки бактеріальної, але й вірусної, хламідійної, мікоплазменної, грибової та інших інфекцій; зміна вірулентності мікроорганізмів на тлі багатоступеневого зниження імунологічного статусу, що супроводжує стан вагітності, а також маніфестація акушерсько-гінекологічної патології під час вагітності (гестоз, хронічні запальні захворювання нижніх відділів статевих шляхів, патологія шийки матки), пологів (акушерські оперативні втручання, патологія розвитку пологової діяльності, травми родових шляхів, патологічна крововтрата) і екстрагенітальної патології (анемія, пієлонефрит, захворювання бронхо-легеневої системи) [1–4].

Мета роботи

Аналіз даних ефективності методів діагностики та лікування пацієток із післяпологовими гнійно-септичними ускладненнями. Дані отримали в період із січня 2011 до червня 2013 р. за результатами роботи гінекологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ).

Матеріали і методи дослідження

За період із січня 2011 до червня 2013 р. у гінекологічному відділенні ЗОКЛ надано спеціалізовану медичну допомогу 30 хворим із гнійно-септичними ускладненнями в післяпологовому періоді; із них 5 породіль (16,67%) переведені з родопомічних установ міста Запоріжжя, 25 (83,33%) – із різних районів області. Середній вік хворих становив 27 років. 13 (43,33%) пацієток народжували вперше, 17 (56,67%) жінок мали повторні пологи.

З анамнезу відомо, що більшість жінок перенесли застудні захворювання, 4 пацієнтки (13,33%) до вагітності перебували на диспансерному обліку з приводу хронічного пієлонефриту, у 7 (23,33%) хворих до і під час вагітності діагностували фонову патологію шийки матки, 4 жінки (13,33%) в анамнезі мали дані про хронічний сальпінгоофорит, у 1 (3,33%) – в анамнезі оперативне лікування з приводу доброякісної пухлини середостіння, ще у 1 пацієнтки (3,33%) діагностували остеомієліт нижньої щелепи.

У 12 пацієток гнійно-септичні ускладнення розвинулись після розродження шляхом операції кесарів розтин (4



пацієнтки – повторний кесарів розтин). При надходженні жінок до гінекологічного відділення ЗОКЛ звернули увагу: після виконання повторного кесаревого розтину в районах Запорізької області жодній пацієнтці не робили дренажу черевної порожнини, що надалі призводило до виникнення певних труднощів у своєчасній діагностиці гнійно-септичного ускладнення. У 18 пацієнток гнійно-септичні ускладнення розвинулись після пологів через природні родові шляхи.

Під час переведення в гінекологічне відділення ЗОКЛ у 27 породіль відзначено анемію: у 5 пацієнток – важкого ступеня, у 12 – середнього, а у 10 – легкого ступеня тяжкості. У відсотковому відношенні випадків важкої анемії у групі породіль після операції кесаревого розтину – 33,33%, а середнього ступеня тяжкості – 58,33%, що вірогідно вище, ніж відповідні показники у групі пацієнток, які мали пологи через природні пологові шляхи (5,56% і 27,78% відповідно).

За даними медичної документації, яку подали інші лікувальні установи, середня крововтрата після кесаревого розтину становила 521 ± 43 мл, а після розродження через природні пологові шляхи – 147 ± 36 мл. Зазначене дає змогу припустити, що не завжди адекватно оцінюють крововтрату як після вагінального розродження, так і після кесаревого розтину.

Результати та їх обговорення

24 пацієнтки (80%) переведені з районів області та родопомічних закладів міста на 5–6 добу післяпологового періоду, 2 (6,67%) – на 3 добу, 4 породилі (13,33%) – на 7–8 добу.

При надходженні в гінекологічне відділення ЗОКЛ у 8 породіль загальний стан за даними клінічного та лабораторного обстеження оцінили як важкий, у 22 – як середнього ступеня тяжкості.

Середні терміни здійснення оперативного лікування в гінекологічному відділенні ЗОКЛ – 2–3 доби, що зумовлено необхідністю повного клініко-лабораторного обстеження, верифікацією діагнозу і курсом антибактеріальної терапії.

У результаті повного клініко-лабораторного обстеження у 21 хворої (70%) діагностовано післяпологовий ендоміометрит. При цьому у 7 породіль (23%) на момент надходження в гінекологічне відділення ЗОКЛ встановлено діагноз пельвіоперитоніт, який розвинувся на фоні післяпологового ендоміометриту.

Усім породіллям (21 пацієнтка) із верифікованим діагнозом післяпологовий ендоміометрит призначено курс масивної інфузійної, антибактеріальної (левофлоксацин (ципрофлоксацин) або карбапенеми в комбінації з метронідазолом або орнідазолом, при наявності метицилін-резистентної флори – ванкоміцин або лінезолід парентерально з адекватним дозуванням протягом 10–14 днів), посиндромної терапії [3]. Із них 10 пацієнткам обсяг лікування обмежили адекватною комплексною консервативною терапією; у 11 пацієнток за даними клінічного та параклінічного дослідження (УЗД органів малого тазу, комп'ютерна томографія) на тлі ендоміометриту відзначено субінволютивне скорочення матки, наявність патологічних виділень зі статевих

шляхів, ультразвукові ознаки залишків у порожнині матки плацентарної тканини і гематометра. При контрольному ультразвуковому обстеженні у 8 пацієнток із даними про залишки плацентарної тканини на тлі післяпологового ендометриту, у 7 (87,5%) – після курсу адекватної інфузійної, антибактеріальної терапії та вакуум-аспірації вмісту порожнини матки діагноз підтверджено гістологічно (у 2 випадках – гнійний ендоміометрит), а у 1 пацієнтки елементи плацентарної тканини не виявлено. У 3 пацієнток із діагнозом ендоміометрит отримали клінічні та ультразвукові дані про гематометра (лохіометра). Однак після протокового виконання вакуум-аспірації вмісту порожнини матки гістологічно в усіх випадках підтверджено наявність елементів плацентарної тканини.

Під час надходження в гінекологічне відділення після обстеження пацієнток в ургентному порядку у 4 породіль діагностували синдром системної запальної відповіді. При цьому за результатами бактеріологічного дослідження тільки у однієї хворої підтверджено діагноз септичний шок, що стало причиною радикального оперативного лікування (гістеректомія з матковими трубами). 3 пацієнткам цієї групи призначено консервативне лікування, що мало позитивний ефект.

У 3 породіль у результаті повного клініко-лабораторного обстеження діагностували неспроможність швів на матці після операції кесаревого розтину. У всіх цих випадках на тлі адекватної посиндромної терапії протягом перших 24 годин виконано оперативне лікування в обсязі гістеректомії з матковими трубами. У однієї пацієнтки з цієї групи неспроможність швів на матці діагностовано на тлі клініки післяпологового ендоміометриту та нагноєння післяопераційної рани, а в однієї пацієнтки, яка надійшла до відділення з діагнозом ендометрит, верифікована неспроможність швів на матці, розвинувся розлитий перитоніт, зумовивши необхідність подальшого оперативного лікування.

У однієї пацієнтки діагностовано нагноєння післяопераційної рани на промежині після консервативних пологів, її лікували консервативно.

Середній ліжко-день перебування породіль в умовах реанімаційних відділень і гінекологічного відділення ЗОКЛ становив 11–12 діб. 29 пацієнток виписані з гінекологічного відділення з позитивною динамікою і передані під активний патронаж лікарів-акушерів-гінекологів за місцем проживання.

Одна пацієнтка, яка надійшла з діагнозом: пологи вдома у терміні 37 тижнів; сепсис; поліорганна недостатність (РДС, ДВС, гостра серцева недостатність, гостра дихальна недостатність, гостра ниркова недостатність, двобічна септична пневмонія, двобічний піелонефрит, септичне ураження правої нирки та селезінки, абсцеси поперекової і сідничної областей, тромбози глибоких вен верхніх і нижніх кінцівок, ін'єкційна наркоманія); гнійний ендометрит, переведена до ЗОКЛ на 5 добу післяпологового періоду. Їй призначено оперативне лікування в обсязі гістеректомії з матковими трубами на 8 добу післяпологового періоду, померла на 23 добу післяпологового періоду. Смерть визнана невідворотною.



Отже, всім пацієнткам, які надійшли до гінекологічного відділення ЗОКЛ, виконали масивну антибактеріальну посиндромну терапію. 11 пацієнткам додатково здійснено вакуум-аспірацію вмісту порожнини матки, а 5 породіллям за абсолютними показаннями – операцію видалення матки з матковими трубами (2 пацієнтки із септичним станом, 3 випадки – неспроможність рубця на матці після операції кесаревого розтину).

Висновки

1. Розродження шляхом операції кесаревого розтину достовірно підвищує ризик розвитку гнійно-септичних ускладнень. Оперативне розродження треба виконувати за чіткими показаннями з використанням сучасних шовних матеріалів, об'єктивною оцінкою інтраопераційної крововтрати (при необхідності, зі своєчасним призначенням замісної та протианемічної терапії), обов'язковим дрениванням

черевної порожнини при повторних операціях кесаревого розтину.

2. Використання всього арсеналу клінічних, лабораторних і додаткових методів (прокальцітонін) дослідження сприяють найбільш ранній діагностиці гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді.

3. При отриманні об'єктивних даних про розвиток післяпологового гнійно-септичного ускладнення породілля підлягає негайному переведенню в спеціалізовані лікувальні установи третього рівня надання медичної допомоги. Оптимальні терміни переведення – 2–3 доба післяпологового періоду.

4. Виявлення пацієнток із середнім і високим ступенем ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень слід здійснювати на етапі жіночої консультації та спостереження у сімейного лікаря.

Список літератури

1. Савельева Г.М. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 880 с.
2. Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, В.Е. Радзинский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Наказ МОЗ «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» від 31.12.2004 р. № 676.
4. Бартельс А.В. Послеродовые инфекционные заболевания / А.В. Бартельс. – М.: Медицина, 1973. – 126 с.

References

1. Saveleva, G. M., Serov, V. N. & Sukhikh, H. T. (2009) *Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendacii [Obstetrics and Gynecology: Clinical guidelines]*. Moscow: GEOTAR Media. [in Russian].
2. Ajlamazyan, E. K., Kulakov, V. I., Saveljeva, G. M. & Radzinskij, B. E. (2007) *Akusherstvo: Nacional'noe rukovodstvo [Obstetrics: National Guidelines]*. Moscow, GEOTAR Media. [in Russian].
3. *Nakaz MOZ Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv z akusherskoj ta hinekologichnoi dopomohy: vid 31 hrudnia 2004 roku № 676.* [in Ukrainian].
4. Bartels, A. V. (1973) *Poslerodovye infekcionnye zabolevaniya [Postnatal infections]*. Moscow: Medirsina. [in Russian].

Відомості про авторів:

Слинько О.М., к. мед. н., доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет.

Павлюченко М.И., к. мед. н., асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет.

E-mail: mpav70@rambler.ru.

Міхисор І.П., к. мед. н., асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет.

Шалімов В.І., зав. гінекологічним відділенням, Запорізька обласна клінічна лікарня.

Сапронов О.А., лікар гінекологічного відділення, Запорізька обласна клінічна лікарня.

Поступила в редакцію 04.02.2014 г.

О. Є. Алипова

**Артеріальна гіпертензія в контексті судинного ремоделювання:
вирішені та невирішені питання**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, судинне ремоделювання, артеріальна жорсткість, швидкість поширення пульсової хвилі, мікроциркуляція.

Наводимо огляд сучасної фахової літератури щодо особливостей патологічного ремоделювання судин у різних ланках судинного русла при артеріальній гіпертензії. Проаналізували фактори, що впливають на морфофункціональний стан судинної стінки під час цього захворювання. Наголосили на ролі взаємозв'язку порушень пружно-еластичних властивостей артеріальних судин і мікроциркуляторних розладів як універсальних патогенетичних механізмів становлення, розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії.

Артериальная гипертензия в контексте сосудистого ремоделирования: решенные и нерешенные вопросы

Е. Е. Алыпина

Представлен обзор современной специализированной литературы относительно особенностей патологического ремоделирования сосудов в различных звеньях сосудистого русла при артериальной гипертензии. Проанализированы факторы, влияющие на морфофункциональное состояние сосудистой стенки при данном заболевании. Акцентирована роль взаимосвязи нарушенной упруго-эластических свойств артериальных сосудов и микроциркуляторных расстройств как универсальных патогенетических механизмов становления, развития и прогрессирования артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистое ремоделирование, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, микроциркуляция.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 72–76***Arterial hypertension in vascular remodelling context: solved and unsolved questions**

O. E. Alypova

The review of the modern literary data concerning features of pathological vascular remodelling in various links of a vascular channel in arterial hypertension is presented. Factors which influence on morpho-functional condition of a vascular wall at the given disease were analyzed. The role of disturbances of elastic properties of arterial vessels and microcirculatory disorders as universal pathogenetic mechanisms of formation, development and progressing of arterial hypertension was accented.

Key words: arterial hypertension, vascular remodelling, arterial stiffness, pulse wave velocity, microcirculation.*Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 72–76*

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш значущих і резонансних проблем сучасної клінічної й превентивної медицини [2,30].

Мета роботи

Аналіз сучасних поглядів та оцінювання вивчених і невивчених питань щодо стану судинного ремоделювання при артеріальній гіпертензії в аспекті взаємозв'язку макро- й мікроциркуляторних порушень.

Підвищення артеріального тиску (АТ) є важливим фактором розвитку структурно-функціональних порушень у всіх відділах судинного русла, від мікроциркуляторної ланки до великих судин, у тому числі й аорти [1,3,8,10,13,25], тобто, сьогодні судини вважають одним із головних органів-мішеней при АГ [2,7,17,19]. На тлі тривалого і стійкого підвищення АТ судинне ремоделювання (СР) робить негативний патогенетичний внесок у розвиток асоційованих з АГ клінічних станів [10,16,17].

Нині під поняттям СР розуміють морфофункціональну перебудову судин компенсаторно-приспосувального характеру за умов тривалого підвищення АТ. Визначають дві стадії СР: 1) функціональних змін, зумовлена вазоспастичними реакціями на трансмуральний тиск і нейрогормональну стимуляцію; 2) морфологічна – потовщення медіального

шару судин зі структурним зменшенням їхнього просвіту [9,15,19].

Ремоделювання зазнають не тільки артерії середнього й великого калібру, але й резистивні судини (дрібні артерії, артеріоли), що визначають величину загального периферичного судинного опору (ЗПСО) та значно впливають на рівень АТ, при спільності змін у макро- й мікросудинах [8,10,24].

Одним із головних механізмів ініціювання СР є вплив вазоконстрикторних нейрогуморальних факторів: ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, а також порушення функції ендотелію, що призводить до підвищення судинного тонуусу [17,25,29]. Доведено, що хронічна гіпертензія та асоційовані з нею нейрогуморальні розлади є факторами розвитку гіпертрофії судинної стінки [3,8,10,18].

Морфогістологічною основою СР є взаємодія й співвідношення процесів клітинного росту, загибелі й міграції клітин, запалення, фіброзу, утворення й деградації позаклітинного матриксу; проліферації гладком'язових клітин і їхнього апоптозу [9,13,15].

Умовно розрізняють три типи СР при АГ [9]. Перший (гіпертрофія стінок) характеризується збільшенням співвідношення товщини стінки/просвіт судини і відзначається



переважно в артеріях м'язового типу (стегнова, плечова, променева, дрібні резистивні судини).

Другий тип СР (зменшення співвідношення товщина стінки/просвіт судини) відзначають у судинах еластичного типу (аорта, сонна артерія) зі збільшенням внутрішнього й зовнішнього діаметрів при незначній зміні товщини стінки за рахунок підвищеної швидкості кровотоку чи зменшення клітинного складу судинної стінки й активного протеолізу компонентів її матриксу [9,17].

Третій варіант СР (розрідження судинної мережі) формується при тривалому зниженні кровотоку зі зменшенням товщини стінки, а також її внутрішнього й зовнішнього діаметрів до повного анатомічного закриття судини, визначають у мікроциркуляторній ланці [1,6,8,22,27].

Ураження артерій великого й середнього калібру при АГ є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності й смертності [3,5,7,10,16,30] та характеризується потовщенням медіальної оболонки судинної стінки, зменшенням співвідношення еластин/колаген, звуженням просвіту артерії, збільшенням позаклітинного матриксу, ушкодженням ендотелію та, як наслідок, прогресуванням атерогенезу [7,13,15,17,25].

Відзначені морфологічні зміни великих артерій призводять до зниження еластичності їхніх стінок, що клінічно проявляється збільшенням швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) [3,5,19,20].

ШППХ перебуває у прямому взаємозв'язку з артеріальною жорсткістю (АЖ), або ригідністю; й у зворотньопрпорційному – з розтяжністю (еластичністю) судин [7,15,20,25]. У клінічні рекомендації ESH/ESC із профілактики, діагностики й лікування АГ включена оцінка АЖ за визначенням ШППХ як критерій ураження органів-мішеней і прогностичний фактор у пацієнтів з АГ [30].

Каротидно-феморальну ШППХ вважають «золотим стандартом» оцінювання артеріальної жорсткості й незалежним предиктором летальності при кардіоваскулярній патології [2,7,25,30].

Останніми роками еластичні властивості артерій у пацієнтів з АГ пропонують оцінювати за допомогою серцево-гомілкового судинного індексу (CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index) [23]. Виявлено взаємозв'язок CAVI і каротидного атеросклерозу [23] у хворих на есенціальну АГ.

Вік і показники АТ залишаються важливими детермінантами, що визначають АЖ у осіб з АГ [4,5,14,26,30]. У процесі старіння відбувається дегенерація еластичних волокон у сполучній тканині пропорційно збільшенню відкладання колагену, глікозаміногліканів і кальцію, що викликає склероз і фіброз медії кровоносних судин [5,7,15,26] та суттєво прискорює вікові інволюційні зміни у судинній стінці й прогресування атеросклерозу [25,26].

Жорсткість судин збільшується майже лінійно вже із тридцятирічного віку, багато в чому пояснюючи підвищення ризику серцево-судинних ускладнень [7].

Зростання АЖ істотно залежить також від наявності атеросклеротичного процесу [5,7].

Є відомості, що при АГ додатково до віку зберігається

й вплив систолічного рівня АТ на каротидно-феморальну ШППХ, що зумовлений циркуферентним напруженням і зменшенням еластичності судинної стінки на тлі високого АТ [26].

Щодо метаболічних факторів (рівнів загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, глюкози крові), є суперечливі відомості: ті, що підтверджують зв'язок ШППХ із ними [5,16], і ті, що такого зв'язку не виявили [14].

Отримано дані, що свідчать про генетичний аспект у розвитку ригідності судинної стінки. Встановлено роль поліморфізму генів-рецепторів до ангіотензину-II I типу, ендотеліну, ендотелінових рецепторів [4].

Отже, при АГ в артеріях великого й середнього калібру відбувається зниження еластичності судинної стінки, порушення демпфіруючої (внаслідок збільшення АЖ) або провідної функцій (у зв'язку зі звуженням або оклюзією судини), що зумовлює підвищення систолічного й пульсового тиску, зниження діастолічного тиску, прискорення відбиття пульсової хвилі, збільшення поствантажання на лівий шлуночок серця, розвиток його гіпертрофії й погіршення коронарного кровотоку [5,16,25,26].

Останнім часом широко обговорюють асоційовані з АГ проблеми змін судин на рівні мікроциркуляторного русла (МЦР) – мікроциркуляції (МЦ).

Саме на рівні МЦР забезпечується гемодинамічна й метаболічна підтримка гомеостазу всіх органів і систем організму [1,8,25,28].

Резистивні судини забезпечують адекватний регіонарний перерозподіл серцевого викиду [1,27]. Порушення в системі МЦ, насамперед на рівні артеріол (основних резистивних судин), є найважливішим механізмом підвищення ЗПОС, а відтак і АТ при АГ [8,10,17,19,21].

Умовно можна виділити три типи структурно-функціональних змін мікросудин при АГ: 1) порушення регуляції судинного тонуусу з відносною перевагою вазоконстрикції; 2) порушення структури резистивних судин, збільшення співвідношення товщина стінки/діаметр просвіту судини, застій у венулах; 3) зменшення щільності МЦР (рарефікація – РР) [1,6,8,10].

РР – зменшення щільності мікросудинної мережі або зменшення кількості мікросудин, що функціонують [1,6,10,22,25]. У процесі РР умовно можна виділити дві стадії: функціональну й органічну. На функціональній стадії РР у капілярній мережі, яка функціонує, відзначається перевага вазоконстрикторних нейрогуморальних стимулів. Однак під впливом вазодилатуючих факторів можливе збільшення й нормалізація кількості капілярів, що функціонують [12].

Друга стадія (органічна) є морфологічною редукцією мікросудин з атрофією гладком'язових клітин судин, апоптозом і дистрофією ендотеліальних клітин [11,13,29]. Н.А. Struijker-Boudier et al. запропонували гіпотезу, згідно з якою розрідження МЦР є наслідком дисбалансу між факторами ангіо- і антиангіогенезу з перевагою останніх [28].

На початкових етапах становлення АГ збільшення АТ та зростання серцевого викиду викликає компенсаторне



зменшення опору в МЦР за рахунок відкриття нефункціонуючих капілярів і збільшення об'ємної швидкості мікрокровотоку. Надалі відбувається зменшення або повне закриття просвіту резистивних судин за рахунок скорочення прекапілярних сфінктерів, що демпфірують тиск на стінки капілярів («ефект Bayliss») і процес РР капілярів і дрібних артеріол [6,10,22,25,28].

У низці досліджень концептуально обґрунтовується первинність РР як можливої причини АГ. Так, T.F. Antonios et al. показали, що структурна РР може бути раннім предиктором у практично здорових осіб зі спадковою схильністю до АГ [22].

Отже, первинні анатомічні порушення МЦР, зокрема інгібіція ангиогенезу й порушення росту мікросудин, можуть лежати в основі розвитку АГ [11].

Виходячи з цього, АГ можна розглядати як системний прогресуючий універсальний судинний синдром із паралельними розладами макро- і мікроциркуляції [8,10,24,27]. Порушення в різних відділах судинного русла при АГ, очевидно, взаємозалежні [8,24].

СР великих судин, що проявляються змінами ШППХ, призводять до порушень на мікроциркуляторному рівні, а зростання ЗПСО, РР капілярної мережі зумовлюють підвищення ригідності судинної стінки, погіршуючи перебіг і наслідки АГ [8,25].

У результаті дослідження Н. Debbabi et al. виявили зворотний кореляційний зв'язок між АЖ й щільністю капілярної мережі. Зниження ступеня РР на тлі ефективної антигіпертензивної терапії дає змогу припустити наявність причинно-наслідкового зв'язку між центральним аортальним тиском й щільністю капілярної мережі, однак ці дані потребують подальшого вивчення [12].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні характеру уражень макро- й мікросудин при АГ, потребує роз'яснення низка полемічних питань.

Так, паралельну динаміку АЖ і стану МЦ у процесі лікування АГ вивчено недостатньо, реальні переваги

антигіпертензивних препаратів не доведено, і дотепер немає єдиної думки, чи існують будь-які незалежні від рівня АГ ефекти медикаментозних чи немедикаментозних гіпотензивних засобів на ШППХ і показники МЦ [17,25].

Немає точних даних про взаємозв'язок мікроциркуляторних порушень з ураженням судин великого й середнього калібрів у контексті тактики ведення хворих на АГ [25].

Не розроблено стандартизовані кількісні критерії змін судин МЦР, об'ємних і швидкісних характеристик МЦ, немає науково обґрунтованих даних: причиною чи наслідком АГ є розлади мікроциркуляції [19].

Потребує подальшого комплексного вивчення роль мікроциркуляторних розладів у патогенезі ремоделювання магістральних артерій (швидкісні й амплітудні характеристики пульсової хвилі).

Суперечливими є відомості про характер особливостей вікових змін МЦР у літніх хворих, зокрема при ізольованій систолічній АГ [26], тобто необхідним є уточнення впливу фактора віку на стан судин МЦР. Не менш важливими є питання про вплив медикаментозних і немедикаментозних антигіпертензивних засобів на МЦР у хворих на АГ, зокрема у геронтологічному аспекті.

Патологічні зрушення у системі МЦ і паралельні зміни стінок великих і середніх артерій відіграють істотну роль у розвитку асоційованих з АГ станів (ішемічна хвороба серця, мультифокальні атеросклеротичні ураження судин, метаболічний синдром) [6,8,17,21,24,27], що потребує додаткових досліджень їх поєднаної корекції.

Висновки

Подальше інтегративне вивчення стану МЦ у зв'язку зі змінами артеріальних судин великого і середнього калібру на різних етапах серцево-судинного континуума є перспективним науковим напрямом, розробка якого може надати нові дані для суттєвішого патогенетичного обґрунтування диференційованого призначення медикаментозної й немедикаментозної антигіпертензивної та ангиопротективної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.

Список літератури

1. Мікроциркуляція в кардіології / [В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.В. Бранько и др.] ; под ред. В.И. Маколкина. – М. : Визарт, 2004. – 135 с.
2. Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» від 24.05.2012 р. № 384 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua>.
3. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 6. – С. 32–37.
4. Angiotensin II type 1 receptor-153 A/G and 1166 A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects / M. Lajemi, C. Labat, S. Gautier [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 407–413.
5. Blacher J. Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients / J. Blacher, M.E. Safar // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 2(9). – P. 450–455.
6. Cheng C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // J. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol. 2. – P. 79–88.
7. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Bortel [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
8. Feihl F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber // Current Hypertension Reports. – 2009. – Vol. 11(3). – P. 182–189.
9. Gibbons G.H. The emerging concept of vascular remodeling / G.H. Gibbons, V.J. Dzau // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1431–1438.
10. Hypertension and microvascular remodelling / F.L. Feihl, L. Liaudet, B.I. Levy [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78. – P. 274–285.
11. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents / D. You, C. Cochain, C. Loinard [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1537–1544.
12. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients / H. Debbabi, L. Uzan, J.J. Mourad [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 5. – P. 477–483.
13. Intengan H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis / H.D. Intengan, E.L.



- Schiffrin // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 581–587.
14. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in older subjects with hypertension / A.M. Dart, C.D. Gatzka, J.D. Cameron [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 962–968.
 15. Laurent S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45(6). – P. 1050–1055.
 16. Left ventricular mass and arterial compliance: relation to coronary heart disease and its risk factors in South Indian adults / K. Kumaran, C.H. Fall, C.N. Martyn [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 83(1). – P. 1–9.
 17. Mayet I. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension / I. Mayet, A. Hughes // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 1104–1109.
 18. Newby A.C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia / A.C. Newby, A.B. Zaltsman // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 190. – P. 300–309.
 19. Nichols W. McDonald's Blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles / W. Nichols, M. O'Rourke, C. Vlachopoulos. – Edn.6. – CRC Press: Hodder Arnold Publication, 2011. – 768 p.
 20. O'Rourke M.F. Pulse wave analysis / M.F. O'Rourke, A. Pauca, X.J. Jiang // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 51. – P. 507–522.
 21. O'Rourke M.F. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy / M.F. O'Rourke, M.E. Safar // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 200–204.
 22. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension / T.F. Antonios, F.M. Rattray, D.R.J. Singer [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 175–178.
 23. Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension / T. Okura, S. Watanabe, M. Kurata, [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30. – P. 335–340.
 24. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients / D. Rizzoni, C. Palombo, E. Porteri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 625–631.
 25. Renna N.F. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension [Электронный ресурс] / N.F. Renna, N. Heras, R.M. Miatello // *Int. J. Hypertension.* – Vol. 2013 (2013). – 7 p. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/808353>.
 26. Safar M.E. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system / M.E. Safar // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 673–681.
 27. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension / O.N. Mathiassen, N.H. Buus, I. Sihm [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1021–1026.
 28. Struijker-Boudier H.A. Arteriolar and capillary remodeling in hypertension / H.A. Struijker-Boudier // *Drugs.* – 1999. – Vol. 59. – P. 37–40.
 29. Viridis A. How to evaluate microvascular organ damage in hypertension: assessment of endothelial function / A. Viridis, S. Taddei // *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* – 2011. – Vol. 18(4). – P. 163–167.
 30. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.
- References**
1. Makolkin, V. I., Podzolkov, V. I., Branko, V. V. & [et.al.] (2004) *Mikrocirkulyaciya v kardiologii [Microcirculation in cardiology]* V. I. Makolkin (Ed.). Moscow: Vizart. [in Russian].
 2. (2012) *Nakaz MOZ Ukraine Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia mediko-technolohichnykh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomohi pry arterialnii hipertenzii: vid 24 travnia 2012 roku №* 384. Retrieved from <http://moz.gov.ua>. [in Ukrainian].
 3. Sirenko, Yu. M., Radchenko, H. D. (2008) Pruzhno-elastychni vlastyvosti arterii: vyznachennia, metody doslidzhennia, znachennia u praktytsi likaria-kardiolooha [Elastic properties of arteries: definition, methods of investigation, value for cardiological practice]. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal*, 6, 32–37. [in Ukrainian].
 4. Lajemi, M., Labat, C., Gautier, S., et al. (2001) Angiotensin II type 1 receptor-153 A/G and 1166 A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J. Hypertens.*, 19, 407–413.
 5. Blacher, J., & Safar, M. E. (2005). Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2(9), 450–455.
 6. Cheng, C., Daskalakis, C. & Falkner, B. (2008) Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. *J. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, 2, 79–88.
 7. Laurent, S., Wilkinson, I., Vlachopoulos, C., Pannier, B., Hayoz, D., Giannattasio, C., et al. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588–2605.
 8. Feihl, F., Liaudet, L., & Waeber, B. (2009). The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Current Hypertension Reports*, 11(3), 182–189.
 9. Epstein, F. H., Gibbons, G. H., & Dzau, V. J. (1994). The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *New England Journal of Medicine*, 330(20), 1431–1438.
 10. Feihl, F. L., Liaudet, L., Levy, B. I., et al. (2008) Hypertension and microvascular remodeling. *Cardiovasc. Res.*, 78, 274–285.
 11. You, D., Cochain, C., Loinard, C., Vilar, J., Mees, B., Duriez, M., et al. (2008). Hypertension Impairs Postnatal Vasculogenesis: Role of Antihypertensive Agents. *Hypertension*, 51(6), 1537–1544.
 12. Debbabi, H., Uzan, L., Mourad, J., Safar, M., Levy, B., & Tibirica, E. (2006). Increased Skin Capillary Density in Treated Essential Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, 19(5), 477–483.
 13. Intengan, H. D., & Schiffrin, E. L. (2001). Vascular Remodeling in Hypertension: Roles of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis. *Hypertension*, 38(3), 581–587.
 14. Dart, A. M. (2004). Large Artery Stiffness Is Not Related to Plasma Cholesterol in Older Subjects with Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(5), 962–968.
 15. Laurent, S. (2005). Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension*, 45(6), 1050–1055.
 16. Kumaran, K., Fall, C. H., Martyn, C. N., Vijayakumar, M., Stein, C. E., & Shier, R. (2002). Left ventricular mass and arterial compliance: relation to coronary heart disease and its risk factors in South Indian adults. *International Journal of Cardiology*, 83(1), 1–9.
 17. Mayet, J. (2003). Cardiac And Vascular Pathophysiology In Hypertension. *Heart*, 89(9), 1104–1109.
 18. Newby, A. C., & Zaltsman, A. B. (2000). Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *The Journal of Pathology*, 190(3), 300–309.
 19. Nichols, W., O'Rourke, M. & Vlachopoulos, C. (2011) McDonald's Blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. – Edn.6. – CRC Press: Hodder Arnold Publication.
 20. O'Rourke, M. F., Pauca, A. & Jiang, X. J. (2001) Pulse wave analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 51, 507–522.
 21. O'Rourke, M. F. (2005). Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney: Cause and Logic of Therapy. *Hypertension*, 46(1), 200–204.
 22. Antonios, T. F. (2003). Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart*, 89(2), 175–178.
 23. Okura, T., Fukuoka, T., Miyoshi, K., Enomoto, D., Irita, J., Koresawa, M., et al. (2007). Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension Research*, 30(4), 335–340.



24. Rizzoni, D., Vittone, F., Palombo, C., Rosei, E. A., Morizzo, C., Salvetti, M., et al. (2003). Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 21(3), 625–631.
25. Renna, N. F., Heras, N. D., & Miatello, R. M. (2013). Pathophysiology of Vascular Remodeling in Hypertension. *international journal of hypertension*, 2013, 1-7. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1155/2013/808353>.
26. Safar, M. E. (2005). Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin–angiotensin–aldosterone system. *Journal of Hypertension*, 23(4), 673–681.
27. Mathiassen, O. N., Mulvany, M. J., Christensen, K. L., Lederballe, O., Aalkjaer, C., Thygesen, K., et al. (2007). Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 25(5), 1021–1026.
28. Struijker-Boudier, H. A. (1999) Arteriolar and capillary remodeling in hypertension. *Drugs.*, 59, 37–40.
29. Viridis, A. & Taddei, S. (2011) How to evaluate microvascular organ damage in hypertension: assessment of endothelial function. *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.*, 18(4), 163–167.
30. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. of Hypertension.*, 31(7), 1281–1357.

Відомості про автора:

Алипова О.Є., к. мед. н., доцент каф. терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: elena_alyp@mail.ru.

Поступила в редакцію 05.02.2014 г.

В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьяк

Другие специфические типы сахарного диабета Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: MODY диабет, LADA диабет.

За последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском, подростковом и более старшем возрасте, являются диабетом 1 и 2 типов. У пациентов удается чаще идентифицировать MODY и LADA тип диабета, а также более редкие синдромальные формы. В статье описан современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и диагностику MODY и LADA диабетов, что дает возможность точной постановки диагноза и назначения пациенту патогенетической терапии.

Інші специфічні типи цукрового діабету

В. Г. Каджарян, А. І. Мельник, П. П. Бідзіля, О. О. Солов'юк

За останнє десятиліття стало зрозуміло, що не всі випадки діабету, який розвинувся у дитячому, підлітковому й дещо старшому віці, є діабетом 1 і 2 типів. У пацієнтів частіше вдається ідентифікувати MODY і LADA тип діабету, а також більш рідкісні синдромальні форми. У статті описано сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку й діагностику MODY і LADA діабетів, що дає можливість точного встановлення діагнозу і призначення пацієнту патогенетичної терапії.

Ключові слова: MODY діабет, LADA діабет.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 77–81

Other specific types of diabetes mellitus

V. G. Kadzharyan, A. I. Melnyk, P.P. Bidzilya, A. O. Solovyuk

Over the last decade it became obvious that not all cases of diabetes that has developed in childhood and adolescence, as well as at an older age, are diabetes type 1 and 2. Patients often unable to identify MODY and LADA type of diabetes, as well as more rare syndromal form. This article reflects the modern view on etiology, pathogenesis, clinic and diagnostics of MODY and LADA diabetes that allows to precise diagnosis and appointment of a patient pathogenetic therapy.

Key words: MODY diabetes, diabetes LADA.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 77–81

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая возникает в результате дефекта секреции инсулина, его действия или совместного воздействия факторов. Хроническая гипергликемия при СД ассоциируется с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999). До последнего времени в детском возрасте все случаи манифестации диабета с жаждой, полиурией, полидипсией, потерей в весе, гипергликемией относили к аутоиммунному СД 1 типа, сопровождающемуся абсолютной инсулиновой недостаточностью и потребностью в инсулинотерапии [1].

В последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском и подростковом возрасте, являются диабетом 1 типа. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать СД 2 типа, MODY тип, а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте не известна, предполагается, что она может достигать приблизительно 5% среди всех детей с СД [1].

Цель работы

На основании обзора специализированной литературы показать современные взгляды на вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения специфических форм сахарного диабета.

S.S. Fajans и J.W. Conn (1965) первыми обратили внимание на особенности течения некоторых форм СД 2 типа, развитие которых приходится на детский возраст [2]. Однако идентификация этой формы диабета с указанием аутосомно-доминантной формы его наследования принадлежит R. Tattersall [3], описавший семью, в которой мать (48 лет) болела сахарным диабетом с 12-летнего возраста, а у двух ее дочерей диабет проявился в возрасте 5 и 7 лет. Ни мать, ни дочери не получали инсулинотерапию. Кроме того, около 50% членов этой семьи также болели СД 2 типа. R. Tattersall и S. Fajans (1975) предложили для заболевания с таким течением термин «сахарный диабет взрослого типа у молодежи» (Maturity onset diabetes of the young – MODY). Компенсации диабета этого типа удавалось добиться с помощью диеты или пероральной терапии препаратами сульфонилмочевины. Наблюдение за больными на протяжении более 20 лет показало, что течение диабета остается стабильным, инсулинотерапия, как правило, не требуется.

Диабет типа MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и характеризуется нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей. Этот диагноз должен быть заподозрен у не страдающих ожирением пациентов с СД, развившимся до 25-летнего возраста, при наличии диабета в родословной данной семьи в двух или трех поколениях [4].

Тип MODY диабета

Тип MODY	Название гена	Функции гена	Примечания
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF4A)	Фактор транскрипции	Макросомия и гипогликемия у новорожденных
MODY2	Glucokinase (GCK)	Фермент гликолиза	
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF1A)	Фактор транскрипции	
MODY4	Insulin promoter factor 1/ Pancreas-duodenum homeobox protein 1 (IPF1/PDX1)	Фактор транскрипции	
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF1B)	Фактор транскрипции	Кисты в почках и диабет
MODY6	Neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)	Фактор транскрипции	
MODY7	Kruppel-like factor 11 (KLF11)	Фактор транскрипции	
MODY8	Carboxylester hydrolyase/Bile salt-stimulated lipase (CEL)	Липаза	MODY с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы
MODY9	Paired box gene 4 (PAX4)	Фактор транскрипции	
MODY10	Insulin (INS)	Инсулин	
MODY11	Tyrosinekinase, B-lymphocyte specific (BLK)	Фактор транскрипции	

Первый генетический локус диабета MODY-типа G. L. Bell и соавт. (1991) идентифицировали как полиморфизм хромосомы 20q. Они установили наличие взаимосвязи между диабетом MODY-типа и локусом аденозиндезаминазы, расположенным на длинном плече 20-й хромосомы [5]. К настоящему времени известно 11 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY (табл. 1), из них наиболее изучены 6 типов.

В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация HNF-1 α (MODY-3), составляя более 69% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции, достигая 14% [6,7]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 11% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X.

Диабет MODY-1 обусловлен мутацией гена печеночного ядерного фактора 4 α (генетический символ HNF4A), локализующегося на хромосоме 20q12-q13.1. Минимальный возраст начала заболевания – 7–9 лет. У 80% больных обнаруживают значительное повышение уровня глюкозы натощак – выше 7,77 ммоль/л (более 140 мг/100 мл). Постабсорбционная гипергликемия также превышает таковую у здоровых лиц, и при увеличении длительности болезни четко прослеживается прогрессивное ухудшение состояния углеводного обмена. Секретция инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы ослаблена или значительно снижена. Выраженное уменьшение скорости секреции инсулина отмечается при гликемии свыше 7 ммоль/л. Заболевание протекает как типичный СД, характерны микроангиопатические осложнения, для компенсации нарушений углеводного обмена почти 30% больных необходима инсулинотерапия. Исследования показывают, что диабет MODY-1 менее распространен, чем другие подтипы диабета MODY-типа [8].

Диабет MODY-2 возникает вследствие мутации гена глюкокиназы [9] и сложен для диагностики из-за скудности проявлений. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Минимальный возраст манифестации MODY-2 – первый год жизни. Клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Характерна длительная «мягкая» гликемия натощак (5–8,5 ммоль/л), уровень HbA1c находится на

нижней границе нормы или ниже нормального значения, невысокий прирост гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой (<3,5 ммоль/л), а также случаи гипергликемии натощак или нетяжелого СД среди родственников. Установлен низкий риск сосудистых осложнений. Ответ на фармакотерапию (оральные сахароснижающие препараты, инсулин) низкий, в большинстве случаев в детском возрасте пациенты не нуждаются в медикаментозной терапии [3,4]. Характеризуется нарушением толерантности к глюкозе или относительно умеренным течением сахарного диабета, который диагностируют лишь у 40% обследованных. У этих больных редко развиваются сосудистые осложнения, только у небольшого количества (около 2%) пациентов для компенсации нарушений углеводного обмена требуется инсулинотерапия.

Для MODY 3 типа характерно относительно позднее начало, но быстро прогрессирующее развитие заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета. До 10-летнего возраста большинство носителей мутаций имеют нормогликемию натощак. В отличие от MODY 2 гипергликемия у больных MODY 3 обычно развивается к завершению полового созревания. У детей более старшего возраста показатели гликемии незначительно превышают верхнюю границу нормы. Однако в ходе пероральной пробы на толерантность к глюкозе (ППТГ) у них определяют тип кривой, характерный для СД 2 типа [7]. Характерно «мягкое» начало заболевания без склонности к кетоацидозу, возможность нормогликемии натощак с высоким (>5 ммоль/л) приростом гликемии в ответ на углеводную нагрузку в ППТГ, сниженным почечным порогом, в связи с чем может определяться глюкозурия при нормогликемии, продолжительным (> 3 лет) периодом «медового месяца». По сравнению с MODY 2 при варианте MODY 3 отмечают более тяжелое течение, часто развиваются осложнения диабета, особенно ретинопатия. Развитие ретинопатии у больных MODY 3 зависит от качества контроля гликемии и, в меньшей степени, от длительности диабета. Ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия для MODY 3 не характерны. Пенетрантность MODY 3 выше, чем MODY 1. Дети с HNF-1 α мутациями могут достичь компенсации СД при назначении диеты и препаратов сульфонилмочевины,



реакция на которые в 4 раза выше, чем у лиц с СД 2 типа [10,11]. Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуется лечение инсулином, поскольку секреторная недостаточность β -клеток прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции β -клеток еще не поняты.

MODY 4 (мутация IPF-1) – наименее изученная форма вследствие ее редкости. Манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше [12,13]. Ген IPF-1 также является фактором транскрипции, от которого зависит развитие поджелудочной железы и экспрессия ключевых генов, контролирующих работу β -клеток, включая ген инсулина. Генетический дефект приводит к нарушению развития β -клеток и экспрессии переносчиков глюкозы (GLUT 2) и/или глюкокиназы. Возможно развитие микро- и макроваскулярных сосудистых осложнений. При гомозиготных мутациях IPF-1 отмечают врожденную форму диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

Пациенты с HNF-1 β мутациями (MODY 5) имеют сопутствующий поликистоз почек, который может проявляться клинически от небольших почечных нарушений до тяжелой урогенитальной патологии [14], что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Ядерный фактор-1 β гепатоцитов регулирует транскрипционную активность гена инсулина и функционирует как гомодимер и гетеродимер. Он экспрессируется в поджелудочной железе и почках. Заболевание почек нередко предшествует развитию диабета. Среди родственников пациентов часто регистрируют почечную патологию с возможным развитием почечной недостаточности. Другие экстрапанкреатические проявления включают маточные и половые аномалии, патологические печеночные тесты, подагру, повышенное выделение солей мочевой кислоты, желудочно-кишечные нарушения типа пилоростеноза [14]. Диабет редко возникает до 10-летнего возраста. Механизм развития диабета – комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Ухудшение функции β -клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном HNF-1 α мутациями, возможно проявление диабетического кетоацидоза, и пациенты нечувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Многие в конечном счете нуждаются в лечении инсулином.

MODY-6 связан с колоректальным раком и полипозом, данный тип диабета обусловлен мутацией гена NEUROD1 (neuronal differentiation 1). MODY 6 – очень редкий тип диабета и протекает как тяжелый СД [15].

MODY-7 обусловлен мутацией KLF11 (Kruppel-like factor 11) [15].

MODY-8 связан с экзокринной дисфункцией, мутация CEL гена-carboxyl ester lipase (bile salt-stimulated lipase) [15].

MODY-9 ген-связанный с PAX4 (paired box 4) [15].

MODY-10, также известный как инсулин-зависимый сахарный диабет, родственен MODY-2. Мутация INS (insulin) гена [15].

MODY-11 – инсулинозависимый СД, родственен MODY-2. Мутация происходит в гене BLK (B lymphoid tyrosine kinase) [15].

LADA-диабет. Одним из вариантов течения аутоиммунного сахарного диабета является медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых – «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA) [16–18]. Он сопровождается

клинической картиной, не типичной для классического СД 1. Несмотря на наличие положительных аутоантител, характеризуется медленными темпами аутоиммунной деструкции, что не сразу приводит к развитию потребности в инсулине. Эпидемиологические исследования показали, что LADA отмечают в 2–12% всех случаев СД [19,20]. Эта форма СД занимает промежуточное положение между СД 1 и СД 2 типа. При диагностике заболевания важно не забывать о существовании подобного варианта течения аутоиммунного СД. Основное отличие данной формы от СД 1 – наличие периода «инсулинонезависимости» после постановки диагноза, а от СД 2 – наличие маркеров аутоиммунной деструкции.

По данным специализированной литературы, возраст дебюта LADA – в пределах от 25 до 50 лет [17,18]. Наследственность многих пациентов отягощена по СД, в семейном анамнезе чаще отмечают сведения о СД 2 типа [18], хотя ряд исследователей не находят этой закономерности [18–20]. Но чаще у пациентов с LADA на момент постановки диагноза отмечают избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²), что объединяет этот вариант с СД 2. При этом абдоминальное ожирение, если оно имеет место, менее выражено. Но у больного возможны нормальные значения массы тела, поэтому данный показатель нельзя рассматривать как диагностический. Особого внимания заслуживают постепенно ухудшающиеся показатели гликемического контроля (высокий уровень HbA1c), несмотря на назначение препаратов сульфанилмочевины, и как следствие этого, перевод пациента на лечение инсулином [21]. Период времени между моментом установления диагноза и назначением инсулинотерапии больным с LADA-диабетом составляет в среднем от 6 мес. до 5,8 лет. Это также является характерным признаком для данной категории больных, так как подобный период у пациентов с СД 2 типа (в случае развития вторичной инсулинорезистентности) более продолжителен [18,22,23].

Аутоантитела к антигенам β -клетки – маркеры аутоиммунного процесса. Диагноз LADA основывается на обнаружении положительных титров хотя бы одного из аутоантител: к глутаматдекарбоксилазе (GADA), поверхностным антигенам к β -клеткам (ICA), инсулину (IAA) и тирозин-фосфатаза-подобному белку IA (IA-2A) [21]. По данным UKPDS [24], при исследовании титров аутоантител, проведенном 3672 больным с типичным СД 2, в 12% случаев обнаружены те или иные аутоантитела к антигенам β -клетки. Наличие аутоантител коррелировало с более молодым возрастом: в возрасте 25–34 лет у 21% обнаружены ICA, у 34% – GADA, а в возрасте 55–65 лет только 4% больных имели положительные титры ICA, 7% – GADA.

В скрининговых исследованиях пациентов с фенотипическим СД 2 в 25–46% обнаруживают, по крайней мере, один тип аутоантител [24–26]. По данным специализированной литературы, наиболее часто у пациентов с LADA обнаруживают положительные титры GADA и ICA [25,26], а у больных СД 1 чаще определяют GADA и IA-2. Как показано в работе J. Seissler и соавт., GADA и IA-2A отмечают в сыворотке крови приблизительно у 60% пациентов с СД 1 и только у 37,5% больных с LADA [27]. Наличие аутоантител в сыворотке крови отличает LADA от СД 2 [28]. Поэтому для своевременной диагностики LADA необходимо проведение иммунологического исследования пациентам в возрасте



30–45 лет с клинической картиной СД 2 без ожирения.

Одним из критериев LADA является отсутствие потребности в экзогенно вводимом инсулине как минимум в течение 6 мес. после постановки диагноза СД [23,24]. На длительность этого периода наибольшее влияние оказывают такие факторы, как выраженность аутоиммунного процесса, остаточная секреция инсулина, поддержание оптимального гликемического контроля. Как и классический СД 1, LADA связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам. Между тем, при LADA количественная и функциональная активность Treg (регуляторные Т-клетки) как центральных регуляторов иммунного ответа и главных носителей феномена иммунологической толерантности до сих пор остаются не изученными, как и их взаимосвязь с показателями апоптоза. При СД 1 одной из причин развития аутоиммунитета является нарушение процесса элиминации аутореактивных иммунных лимфоидных клеток. В норме клоны аутореактивных клеток подвергаются апоптозу [39]. Система Fas-FasL (инициирует уничтожение аутореактивных Т-клеток) – наиболее изученная система активации апоптоза. Взаимодействие поверхностных маркерных молекул CD95 или Fas с лигандом CD95L или FasL запускает процесс клеточной гибели. Таким образом, уро-

вень экспрессии CD 95 на поверхности клетки определяет ее готовность к вступлению в апоптоз. Однако маркеры апоптоза у пациентов с LADA недостаточно изучены.

Т.В. Никонова, П.В. Апанович в 2011 г. провели исследование, в котором приняли участие 74 больных с различной длительностью заболевания, впервые определена интенсивность экспрессии гена Fox P3 и количество CD4+ CD25+high T-регуляторных лимфоцитов при различной длительности СД LADA. Изменение экспрессии гена FoxP3 у пациентов с LADA носит волнообразный характер, а функциональный дефицит Treg отсрочен. Возможно, увеличение численности Treg компенсирует их функциональный дефицит. В этом случае увеличение численности популяции Treg в период до 6 мес. от начала болезни может отражать их регулируемую роль в подавлении аутоиммунитета, что проявляется в более плавном начале заболевания [30].

Выводы

1. Установление диагноза MODY-диабет способствует своевременному патогенетическому лечению и предупреждению осложнений.

2. Использование малых доз инсулина у больных LADA-диабетом предохраняет β-клетки от воздействия аутоиммунного воспаления и позволяет предотвратить деструкцию клеток.

Список литературы

1. Barret T.G. The emergence of type 2 diabetes in childhood / T.G. Barret, S. Ehtisham // *Ann. Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 41. – P. 10–16.
2. Fajans S.S. The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report / S.S. Fajans, J.W. Conn // *Diabetes.* – 1962. – Vol. 11. – P. 123–126.
3. Tattersall R.B. Maturity onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many / R.B. Tattersall, P.I. Mansell // *Diabet Med.* – 1991. – Vol. 8. – P. 402–410.
4. Barret T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered / T.G. Barret // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – № 8. – P. 15–23.
5. Bell G.L. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q / G.L. Bell, K.-S. Xiang, M.V. Newman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1484–1488.
6. Njolstad P.R. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity / P.R. Njolstad, A. Molven, O. Sovik // *Diabetes in childhood and Adolescence* / [Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen et al.]. – 2005. – P. 86–93.
7. Tattersall R.B. A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity-onset type diabetes of young people / R.B. Tattersall, S.S. Fajans // *Diabetes.* – 1975. – Vol. 24. – P. 44–53.
8. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations / [K.R. Owen, G. Thanabalasingham, T.J. James et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – 33:1919–1924.
9. Froguel P. Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus / P. Froguel, H. Zouali, N. Vionnet // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 697–702.
10. Genotype/phenotype relationships in HNF-4a/MODY 1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels / [D.Q. Shih, H.M. Dansky, M. Fleisher, G. Assmann, S.S. Fajans, M. Stoffel] // *Diabetes.* – 2000;49:832–837.
11. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents / A. Hattersley, J. Bruining, J. Shield, P. Njolstad, K.C. Donaghy // *Pediatr. Diabetes.* – 2009;10(Suppl. 12):33–42.
12. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK/MODY) / A.L. Cuesta-Muñoz, T. Tuomi, N. Cobo-Vuilleumier [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010;33:290–292.
13. The Diabetes Prevention Trials- Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – № 28. – P. 1068–1076.
14. Fajans S.S. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees / S.S. Fajans, G.I. Bell // *Diabetologia.* – 2006;49:1106–1108.
15. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction / H. Raeder, S. Johansson, P.I. Holm, I.S. Haldorsen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – P. 1–18.
16. Palmer J.P. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes / J.P. Palmer, I.B. Hirsch // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 536–538.
17. Pozzilli P. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention / P. Pozzilli, U. Di Mario // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1460–1467.
18. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency / P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I.R. Mackay [et al.] // *Diabet. Med.* – 1994. – № 11. – P. 299–303.
19. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes / H. Borg, A. Gottsäter, P. Fernlund, G. Sundkvist // *Diabetes.* – 2002. – № 51. – P. 1754–1762.
20. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM / T. Kobayashi, K. Tamemoto, K. Nakanishi [et al.] // *Diabetes Care.* – 1993. – № 16. – P. 780–788.
21. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies / T. Tuomi, A. Carlsson, H. Li [et al.] // *Diabetes.* – 1999. – № 48. – P. 150–157.
22. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group / R. Turner, I. Stratton, V. Horton [et al.] // *Lancet.* – 1997. – № 350. – P. 1288–1293.
23. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression / N. Hosszafalusi, A. Vataj, K. Rajczy [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 452–457.
24. Кононенко И.В. Функциональное состояние β-клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / И.В. Кононенко. – М., 2003. – 21 с.
25. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults,



- type 1 diabetes, and type 2 diabetes / C. Cervin, V. Lyssenko, E. Bakhtadze [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – № 57. – P. 1433–1437.
26. Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+CD25 T-cells in type 1 diabetes / T.M. Brusko, C.H. Wasserfall, M.J. Clare-Salzler [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – № 54. – P. 1407–1414.
 27. Tang Q. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity / Q. Tang, J.A. Bluestone // *Immunol. Rev.* – 2006. – № 212. – P. 217–237.
 28. Defective suppressor function in CD4+CD25+ T cells from patients with type 1 diabetes / S. Lindley, C.M. Dayan, A. Bishop [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – № 54. – P. 92–99.
 29. Табеева К.И. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит) / К.И. Табеева, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова // *Сахарный диабет*. – 2004. – № 4. – С. 30–32.
 30. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) / [Т.В. Никонова, П.В. Апанович, Е.В. Пекарева и др.] // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. – С. 28–33.
- References**
1. Ehtisham, S., & Barrett, T. G. (2004). The emergence of type 2 diabetes in childhood. *Annals of Clinical Biochemistry*, 41(1), 10–16.
 2. Fajans, S. S. & Conn, J. W. (1962) The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report. *Diabetes*, 11, 123–126.
 3. Tattersall, R.B. & Mansell, P.I. (1991) Maturity onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many. *Diabet Med.*, 8, 402–410.
 4. Barrett, T. G. (2007). Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered?. *Pediatric Diabetes*, 8(s6), 15–23.
 5. Bell, G. I. (1991). Gene for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Maturity-Onset Diabetes of the Young Subtype) is Linked to DNA Polymorphism on Human Chromosome 20q. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(4), 1484–1488.
 6. Njolstad P. R., Molven, A., Sovik, O. (2005) Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Diabetes in childhood and Adolescence* / [Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jogensen et al.], 86–93.
 7. Tattersall, R. B. & Fajans, S. S. (1975) A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*, 24, 44–53.
 8. Owen, K. R., Thanabalasingham, G., James, T. J. et al. (2010) Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care*, 33, 1919–1924.
 9. Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N. (1993) Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 328, 697–702.
 10. Shih, D. Q., Dansky, H. M., Fleisher, M., Assmann, G., Fajans, S. S. & Stoffel, M. (2000) Genotype/phenotype relationships in HNF-4a/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes*, 49, 832–837.
 11. Hattersley, A., Bruining, J., Shield, J., Njolstad, P. & Donaghue, K. C. (2009) The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 10(Suppl. 12), 33–42.
 12. Cuesta-Muñoz, A. L., Tuomi T., Cobo-Vuilleumier, N. et al. (2013) Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK/MODY). *Diabetes Care*, 33, 290–292.
 13. (2005) The Diabetes Prevention Trials- Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1068–1076.
 14. Fajans, S. S., Bell, G. I. (2006) Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia*, 49, 1106–1108.
 15. Raeder, H., Johansson, S., Holm, P.I., Haldorsen, I.S. et al. (2006) Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.*, 1–18.
 16. Palmer, J. P. & Hirsch, I. B. (2003) What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 536–538.
 17. Pozzilli, P., & Mario, U. D. (2001). Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult): Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 24(8), 1460–1467.
 18. Zimmet, P., Tuomi, T., Mackay, I., Rowley, M., Knowles, W., Cohen, M., et al. (1994). Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. *Diabetic Medicine*, 11(3), 299–303.
 19. Borg, H., Gottsäter, A., Fernlund, P. & Sundkvist, G. (2002) A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*, 51, 1754–1762.
 20. Kobayashi, T., Tamemoto, K., Nakanishi, K., Kato, N., Okubo, M., Kajio, H., et al. (1993). Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care*, 16(5), 780–788.
 21. Tuomi, T., Taskinen, M. R., Miettinen, A., Isomaa, B., Li, H., Carlsson, A., et al. (1999). Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 48(1), 150–157.
 22. Turner, R., Stratton, I., Horton, V. et al. (1997) UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 350, 1288–1293.
 23. Hosszufalusi, N., Fust, G., Rajczy, K., Vataj, A., Panczel, P., Karadi, I., et al. (2003). Similar Genetic Features and Different Islet Cell Autoantibody Pattern of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared With Adult-Onset Type 1 Diabetes With Rapid Progression. *Diabetes Care*, 26(2), 452–457.
 24. Kononenko, I. V. (2003) Функциональное состояние β -клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания (Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук). [Functional state of the cells, peripheral insulin sensitivity, glucose metabolism in patients with late-onset diabetes mellitus autoimmune disease onset in] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
 25. Cervin, C., Lyssenko, V., Bakhtadze, E., Lindholm, E., Nilsson, P., Tuomi, T., et al. (2008). Genetic Similarities Between Latent Autoimmune Diabetes in Adults, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 57(5), 1433–1437.
 26. Brusko, T. M., Wasserfall, C. H., Clare-Salzler, M. J., et al. (2005) Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+CD25 T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*, 54, 1407–1414.
 27. Tang, Q. & Bluestone, J. A. (2006) Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol. Rev.* 212, 217–237.
 28. Lindley, S., Dayan, C. M., Bishop, A., Roep, B. O., Peakman, M., & Tree, T. I. (2005). Defective Suppressor Function in CD4+CD25+ T-Cells From Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 54(1), 92–99.
 29. Табеева, К. И., Никонова, Т. В. & Смирнова, О. М. (2004) Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит) [Polyglandular autoimmune syndrome type III (DTZ, type 1 diabetes, autoimmune glomerulonephritis)]. *Сахарный диабет*, 4, 30–32. [in Russian].
 30. Никонова, Т. В., Апанович, П. В., Пекарева, Е. В., et al. (2011) Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) [Immunogenetic aspects of slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA)]. *Сахарный диабет*, 1, 28–33. [in Russian].

Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
 Мельник А.И., студентка VI курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет,
 E-mail: ania.melnick@yandex.ru.
 Бидзиля П.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
 Соловьяк А.О., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 20.02.2014 г.

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Сучасні підходи до послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: НПЗЗ-індуковані гастропатії, ібупрофен, вінборон, кверцетин.

Проаналізували роботи вітчизняних і зарубіжних дослідників, що присвячені вивченню патогенетичних механізмів розвитку гастропатій, котрі зумовлені прийманням нестероїдних протизапальних препаратів. Наведено сучасні підходи до профілактики та лікування НПЗЗ-індукованих гастропатій. Обґрунтовано доцільність використання препаратів із політропними фармакологічними властивостями (кверцетину, вінборону та тіотриазоліну) для усунення побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів, зокрема ульцерогенності.

Современные подходы к ослаблению ульцерогенности нестероидных противовоспалительных средств: достижения, нерешенные вопросы и пути оптимизации

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Проанализированы работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные изучению патогенетических механизмов развития гастропатий, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств. Приведены современные подходы к профилактике и лечению НПВС-индуцированных гастропатий. Обоснована целесообразность использования препаратов с политропными фармакологическими свойствами (кверцетина, винборона и титотриазолина) с целью устранения побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств, в частности ульцерогенности.

Ключевые слова: НПВС-индуцированные гастропатии, ибупрофен, винборон, кверцетин.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 82–86

New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize

F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk

Analysis of the domestic and foreign literature sources devoted to the study of pathogenetic mechanisms of gastropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs was done. Current approaches of prevention and treatment of NSAID-induced gastropathy were lined. The appropriateness of drugs with polytropic pharmacological properties (Quercetin, Vinboron and Tiotriazolol) to eliminate the side effects of NSAIDs, including ulterogenesis was discusses.

Key words: NSAID-induced gastropathy, Ibuprofen, Vinboron, Quercetin.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 82–86

Нині нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) належать до найуживаніших симптоматичних лікарських препаратів. Їх використовують для лікування ревматичних захворювань, деформуючого остеоартрозу, невралгій і міалгій, остеохондрозу хребта, серцево-судинної патології, лихоманкових станів інфекційно-запального генезу, головного та зубного болю тощо [11,14,27]. Щороку у світі як протизапальні, знеболювальні та антиагрегантні засоби їх застосовують понад 300 млн осіб, і 2/3 – без рецепта лікаря. Загальнодоступність, швидкий і відчутний анагезуючий ефект, простота у використанні та наявність широкого спектра лікарських форм дає можливість пацієнтам самостійно застосовувати препарати без консультації з лікарем, а це призводить до безконтрольного їх вживання. Незважаючи на столітню історію використання НПЗЗ у клінічній практиці, досі залишається не вирішеним питання щодо усунення побічних ефектів, серед них найбільша питома вага припадає на ульцерогенність [22].

Мета роботи

Узагальнення сучасних відомостей про патогенетичні основи розвитку НПЗЗ-індукованих гастропатій, аналіз сучасних терапевтичних підходів, що спрямовані на по-

слаблення ульцерогенності НПЗЗ, і характеристика невирішених питань за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали і методи дослідження

Критерії відбору: дата публікації – від 2003 до 2013 р.; дослідження, що ґрунтувались на засадах доказової медицини.

Результати та їх обговорення

Перший висновок дослідження – загальновизнане положення, що провідним механізмом як ефективності, так і токсичності НПЗЗ є інгібування синтезу простагландинів (ПГ), котре зумовлене зниженням активності циклооксигенази (ЦОГ) – головного ферменту метаболізму арахідонової кислоти. НПЗЗ переривають циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, порушуючи цим синтез ПГ у слизовій оболонці шлунка (СОШ) і слизовій оболонці (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) за рахунок пригнічення ПГ-синтаз, виснажуючи тим самим їхні запаси у тканинах і викликаючи ятрогенну «простагландинову недостатність» [1,2,20]. При цьому відбувається послаблення слизово-бікарбонатного бар'єра, зниження клітинної проліферації та фізіологічної регенерації епітелію, погіршення мікроциркуляції і регіонарного кровообігу. Тому вражаються одночасно всі рівні захисту СО (передепітеліальний, епітеліальний

і поступителіальний захист), що створює передумови для пошкодження СОШ і СО ДПК [10,11].

Враховуючи, що арахідонова кислота є субстратом для утворення не лише ПГ, але й лейкотрієнів (ЛТ), стає можливим запальний механізм утворення НПЗЗ-індукованих гастропатій, що пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти по 5-ліпоксигеназному шляху. В результаті цього збільшується синтез ЛТВ4 і пептидолейкотрієнів ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, що провокують інфільтрацію СО запальними клітинами [1,3].

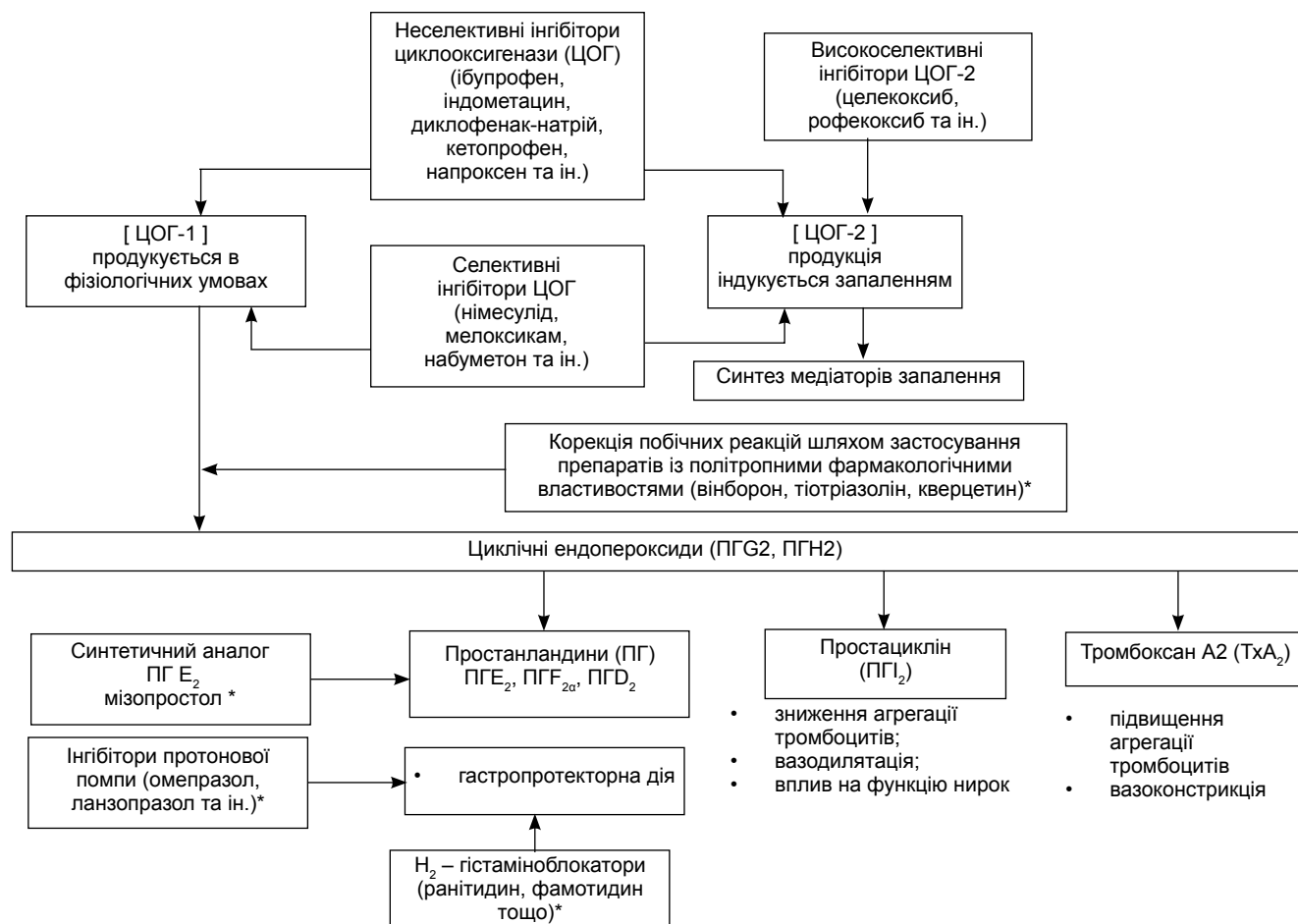
Другим механізмом виникнення НПЗЗ-індукованих гастропатій є активація перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок якого у тканинах накопичуються вільні радикали, серед них перекис водню та гідроксильний радикал є найнебезпечнішими для СОШ. Вільні радикали реалізують свій пошкоджувальний вплив шляхом взаємодії з мембранами клітин, що призводить до порушення їхньої проникності, запуску вільнорадикальних реакцій, що дестабілізують мембрану, сприяють вивільненню лізосомальних ферментів, інактивації ферментів аеробного окислення, роз'єднанню процесів окисного фосфорилування. У знешкодженні вільних радикалів провідну роль відіграє каталаза та система глутатіону. Припускається, що НПЗЗ, порушуючи цикл відновлення глутатіону, призводять до ушкодження системи антиоксидантного захисту клітин СО [9,10,12,30].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який фізіологічно підтримує регіонарний кровотік, інгібує адгезію та активацію нейтрофілів, «ловить» вільні радикали, знижує підвищений тонус гладком'язових органів (у тому числі ШКТ), характеризується цитопротекторною та проти-запальною (інгібує синтез та експресію цитокінів) діями. Завдяки відзначеним ефектам NO підтримує нормальний тонус судин та гладком'язових органів, забезпечуючи їхнє кровопостачання. Поряд із тим, NO відіграє важливу роль у гастро- та нефропротекції, в першу чергу, за рахунок регуляції кровообігу в ШКТ і нирках. Саме тому сьогодні велику увагу приділяють створенню нових НПЗЗ, що вивільняють NO (NO-аспірин, NO-напроксен) [20].

Із джерел фахової літератури відомо, що у 1993 р. встановили існування двох ізоферментів ЦОГ: структурного ферменту ЦОГ-1 та індукційного ЦОГ-2. Залежно від ступеня пригнічення певної ізоформи ЦОГ розрізняють:

- 1) неселективні інгібітори ЦОГ-1 (диклофенак, ібупрофен, напроксен, кетопрофен тощо);
- 2) селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам, набуметон тощо);
- 3) специфічні (високоселективні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб тощо) [27] (схема 1).

Схема дії інгібіторів циклооксигенази та засоби корекції (*) побічних реакцій нестероїдних протизапальних засобів





За даними E.A. Rodrigues Garcia, неселективні НПЗЗ мають високу ульцерогенну дію на СО гастродуоденальної зони (ГДЗ). Серед них оксиками (піроксикам), кетопрофен, толметин, індометацин характеризуються найбільшою пошкоджувальною дією, а похідні пропіонової кислоти (ібупрофен) – найменшою [6,17,26]. Тому при призначенні терапії важливо зробити вибір на користь перевіреного часом засобу. На нашу думку, таким препаратом має бути ібупрофен, котрий розроблений С. Адамсом і Д. Ніколсоном у 1962 р. як альтернатива ацетилсаліцилової кислоти. У 1968 р. його зареєстрували у Великобританії як засіб із протизапальним, жарознижувальним та анальгетичними ефектами. Наочним прикладом його ефективності та безпечності є понад 40-річний досвід застосування у широкій клінічній практиці майже у 80 країнах світу для лікування післяопераційного, зубного болю, болю в горлі, дисменореї, головного болю напруження та мігрені, травм м'язів, невралгій і міалгій, а також інших станів, що супроводжуються вираженим больовим синдромом [7,17].

Сучасні терапевтичні підходи до профілактики та лікування НПЗЗ-індукованих гастропатій, на жаль, рідко спрямовані на розробку комплексу превентивних заходів, що запобігають розвитку та небажаним ефектам цієї групи препаратів. Першим шляхом вирішення цієї проблеми є зміна тактики застосування НПЗЗ (зниження дозування, перехід на парентеральне, ректальне чи місцеве введення, використання кишковорозчинних форм, використання проліків). Однак, враховуючи, що НПЗЗ-гастропатія є не стільки місцевою, скільки системною реакцією, то зміна шляху введення не вирішує проблему [3,4].

Другим шляхом є одночасне призначення НПЗЗ і препаратів, що здатні захищати СО ШКТ. Нині для профілактики та лікування шлунково-кишкових ушкоджень, що індуковані прийомом НПЗЗ, застосовують препарати із цитопротекторною дією на СО – синтетичний аналог ПГЕ₂ мізопростол, препарати вісмуту («Де-нол») [1,10,15] та сучасні антисекреторні препарати, які здатні тривало підтримувати у шлунку високий рівень рН (більше ніж 4,0), – Н₂-гістаміноблокатори (ранітидин, фамотидин тощо) та інгібітори протонної помпи (ІПП – омепразол, лансопразол тощо) [1,15,25].

Застосування комбінацій із гастропротекторними агентами частково вирішує завдання з усунення побічної дії неспецифічних інгібіторів ЦОГ, проте вони не здатні відновити синтез ПГ, що порушений при інгібуванні ЦОГ-1 [14]. Крім того, викликають цілу низку побічних реакцій, зокрема мізопростол має погану переносимість (може викликати диспепсію та діарею), інгібітори протонної помпи (ІПП) здатні підвищувати ризик розвитку кишкових інфекцій, не-

гативно впливають на метаболізм деяких лікарських засобів (клопідогрель, метотрексат тощо). Необхідно відзначити, що ІПП та Н₂-гістаміноблокатори не знижують ризик розвитку патологічних змін у дистальних відділах ШКТ [13,15,25].

Узагальнюючи відзначене щодо шляхів послаблення ульцерогенності НПЗЗ, можемо зробити висновок, що вони спрямовані на нівелювання лише окремих патогенетичних ланок. Тому, зважаючи на багатогранність патогенезу НПЗЗ-індукованих гастропатій і спираючись на погляди інших дослідників, вважаємо застосування препаратів із політропними фармакологічними ефектами (кверцетину, вінборону, тіатріазоліну) доцільним для послаблення побічних ефектів НПЗЗ. Фармакодинамічні властивості та ефективність застосування цих препаратів із превентивною та лікувальною метою при гастропатіях, що викликані НПЗЗ та іншого генезу, вже підтверджені в багатьох наукових дослідженнях як в експерименті, так і в клініці.

Біофлавоноїд із політропними фармакологічними властивостями кверцетин характеризується антиоксидантною, протиішемічною, імуномодельючою, протизапальною, спазмолітичною, вазодилатуючою, антиагрегантною, антитромботичною, антиульцерогенною, гепато-, нефро- та гастропротекторними властивостями [18,19,29].

Новому вітчизняному спазмолітику вінборону (ресинтезований на НВЦ «Борщагівський ХФЗ» фенікаберан) також притаманний комплекс цінних фармакологічних властивостей: спазмолітична, протизапальна, знеболювальна (місцева та центральна), протиішемічна, протиаритмічна, антигіпоксична, антиоксидантна, антиагрегантна, імуномодельюча, протимікробна дії, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію та репаративні процеси [5,8,23,24,28,29].

Не менш цінним є вітчизняний препарат тіатріазолін, котрий має антиоксидантні, протиішемічні, мембраностабілізуючі, протизапальні, імуномодельючі, гепатопротекторні, нейропротекторні та нефропротекторні властивості. Крім того, препарат виявляє протівірусні та ранозагоювальні дії, покращує реологію крові [5,16,21].

Висновки

Проблема усунення побічних ефектів НПЗЗ залишається не вирішеною.

Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності НПЗЗ (зміна тактики застосування, комбінація з аналогами ПГ, Н₂-гістаміноблокаторами, інгібіторами протонної помпи, препаратами з антигіпоксантною та антиоксидантною активністю) не вирішують цієї проблеми.

Використання препаратів із політропними фармакологічними властивостями є найбільш доцільним для вирішення проблеми усунення побічних ефектів НПЗЗ.

Список літератури

1. Алексеенко С.А. Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий / С.А. Алексеенко, С.С. Тимошин, Н.А. Болоняева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 32–34.
2. Ахмедов В.А. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. – № 2. – С. 81–85.
3. Бухтіарова Т.А. Шляхи корекції побічної дії нестероїдних протизапальних засобів / Т.А. Бухтіарова, З.П. Омеляненко, О.Є. Ядловський // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 38–44.
4. Вахрушев Я.М. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез,



- диагностика, лечение) / Я.М. Вахрушев, Е.А. Загребина // *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84. – № 5. – С. 74–79.
5. Волошин Н.А. Тиотриазолин, тиоцетам, тидарон в практике врача : монография / Н.А. Волошин, В.А. Визир, И.Н. Волошина. – Запорожье : ЗГМУ, 2008.
 6. Гаппе Н.А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей / Н.А. Гаппе // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 3. – С. 115–117.
 7. Глазова А.В. Гастропротекция у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и анти-тромботическую терапию / А.В. Глазова, Н.Г. Потешкина // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 46–50.
 8. Иванова Н.І. Експериментальне дослідження спазмолітичних властивостей вінборону / Н.І. Иванова, Г.І. Степанюк // *Фенікаберан (вінборон) і бензофуракаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів* : мат. наук.-практ. конф. – Вінниця : Тезис, 2000. – С. 33–34.
 9. Каратеев А.Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // *Терапевтический архив*. – 2008. – Т. 80. – № 5. – С. 62–66.
 10. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? / А.Е. Каратеев // *РМЖ Гастроэнтерология*. – 2013. – № 13. – С. 5–12.
 11. Катеренчук І.П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря / І.П. Катеренчук // *Сімейна медицина*. – 2010. – № 1. – С. 19–28.
 12. Кашуба О. Оцінка побічної дії окремих нестероїдних протизапальних засобів / О. Кашуба // *Ліки України*. – 2005. – № 12. – С. 101–105.
 13. Куценко Т.О. Експериментальне обґрунтування вибору коректорів гастрокичної дії НПЗЗ / Т.О. Куценко, Д.В. Семенів, Дарвіш Алі Хусейн // *Ліки*. – 2007. – № 5/6. – С. 75–79.
 14. Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л. Лапина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. XIX. – № 4. – С. 13–18.
 15. Маев И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, И.В. Стасева // *Терапевтический архив*. – 2004. – Т. 76. – № 2. – С. 27–30.
 16. Мазур И.А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение : монография / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 146 с.
 17. Морозова Т.Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике (обзор) / Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрушишина, Е.К. Антипова // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 118–124.
 18. Морохт М.А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М.А. Морохт, І.В. Данова, С.О. Мисливець // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 6(13). – С. 3–7.
 19. Орехова О. Кверцетин в фармакотерапии гастропатий, связанных с приёмом НПВС / О. Орехова // *Провизор*. – 2011. – № 19. – С. 31–32.
 20. Подплетняя Е.А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств: (обзор литературы) / Е.А. Подплетняя, В.И. Мамчур // *Журнал Академії медичних наук України*. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 47–62.
 21. Савченкова Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина: (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Д.А. Филатов, И.П. Белоусов // *Український медичний альманах*. – 2008. – Т. 11. – № 3. – С. 212–217.
 22. Свінцицький А.С. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сучасне і сьогодення / А.С. Свінцицький, І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 2. – С. 95–100.
 23. Спосіб отримання 2-феніл-3-карбокси-5-гідроксибензофурану / [Л.В. Безпалько, А.С. Шаламай, М.С. Фросинюк, Г.І. Степанюк, О.О. Столярчук] // Патент України на винахід №25260А МКВ С 08 F 112/12 Виданий 30.10.1998 р.
 24. Степанюк Г.І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г.І. Степанюк, О.О. Пентюк, Р.П. Піскун. – Вінниця, 2007.
 25. Ткач С.М. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // *Український терапевтичний журнал*. – 2012. – № 1. – С. 93–102.
 26. Ушкалова Е. Эффективность и безопасность лекарственных форм Ибупрофена для местного применения / Е. Ушкалова // *Врач*. – 2005. – № 12. – С. 63–66.
 27. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // *Клиническая медицина*. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
 28. Черноіван Н.Г. Вплив вінборону на гастротоксичність диклофенаку в експерименті / Н.Г. Черноіван // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 8. – С. 39–43.
 29. Черноіван Н.Г. Вплив корвітину на шлунковий кровотік та утилізацію кисню шлунком / Н.Г. Черноіван, Т.А. Бухтіарова, А.С. Шаламай // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 3. – С. 64–66.
 30. Яременко О.Б. Гастроинтестинальная и кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: современно состояние вопроса / О.Б. Яременко // *Therapia*. – 2013. – № 3(78). – С. 63–68.

References

1. Alekseenko S. A., Tymoshyn, S. S. & Bolonyaeva, N. A. (2004). *Sovremennye vozmozhnosti y perspektivy profylaktyky NPVP-nastopatyyu [Modern possibilities and prospects for prevention of NSAID-gastropathy]. Klinicheskie perspektivy gastroe`nterologii, gepatologii, 2, 32–34 [in Russian].*
2. Akhmedov, V. A. (2007). *Gastropatiya, obuslovlennaya nesteroidnymi protivovospalitel`nyimi preparatami: ot ponimaniya mekhanizmov razvitiya k razrabotke strategii lecheniya i profilaktiki [Hastropathy due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from understanding the mechanisms of development to the development of treatment and prevention startegii]. Terapevticheskij arkhiv, 79(2), 81–85 [in Russian].*
3. Bukhtiarova, T. A., Omelianenko, Z. P. & Yadlovskiy, O. Ye. (2007) *Shliakhy korektsii pobichnoi dii nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv [By correcting side-effects of NSAIDs]. Farmatsevtichnyy zhurnal, 1, 38–44 [in Ukrainian].*
4. Vakhrushev, Ya. M. & Zagrebina, E. A. (2012). *E`nteropatiya, inducirovannaya nesteroidnymi protivovospalitel`nyimi preparatami (patogenez, diagnostika, lechenie) [Induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment)]. Terapevticheskij arkhiv, 84(5), 74–79 [in Russian].*
5. Voloshyn, N. A., Vizir, V. A. & Voloshyna, Y. N. (2008). *Tiotriazolin, tiocetam, tiodaron v praktike vracha [Thiotriazolin, tiocetam, tiodaron in the practice]. Zaporozhye: ZSMU [in Ukrainian].*
6. Gappe, N A. (2013). *E`ffektivnost` i bezopasnost` ibuprofena pri likhoradke u detej [The efficacy and safety of ibuprofen for fever in children]. Ukrainskyi medychnyi chasopys, 3, 115–117 [in Ukrainian].*
7. Glazova, A. V. & Poteshkina, N. G. (2012). *Gastroproteksiya u pacientov, poluchayushhikh nesteroidnye protivovospalitel`nye preparaty i antitromboticheskuyu terapiyu [Gastroproteksiya in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotic therapy]. Rossijskij meditsinskij zhurnal, 1, 46–50 [in Russian].*
8. Ivanova, N. I. & Stepaniuk, H. I. (2000). *Eksperymentalne doslidzhennia spazmolitychnykh vlastyvostey vinboronu [Experimental*



- study of antispasmodic properties of vinboron]. *Fenikaberan (vinboron) i benzofofurakain: novi pidkholdy do farmakoterapii zapalnykh ta ishemichnykh protsesiv*: Proceedings of the Scientific and Practical Conference. Vinnitsa: Tezys [in Ukrainian].
9. Karateev, A. E. & Nasonova, V. A. (2008). Razvitie i recidivirovanie yazv zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u bol'nykh, prinyimayushhikh nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: vliyaniye standartnykh faktorov riska [Development and recurrence of gastric and duodenal ulcers in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of the standard risk factors]. *Terapevticheskij arkhiv*, 80(5), 62–66 [in Russian].
 10. Karateev, A. E. (2013). Chto luchshe dlya profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinaciya «tradicionnykh» NPVP i gastroprotektora? [What is better for the prevention of NSAID-gastropathy: coxibs or a combination of “traditional” NSAIDs and gastroprotectives]. *RMZh Gastroenterologiya*, 13, 5–12 [in Russian].
 11. Katerenchuk, I. P. (2010). Pobichni efekty nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv ta ikh optimalnyi vybir u praktytsi simeinoho likaria [Side effects of NSAIDs and their optimal choice in the practice of the family doctor]. *Simeina medytsyna*, 1, 19–28 [in Ukrainian].
 12. Kashuba, O. (2005). Otsinka pobichnoi dii okremykh nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv [Assessment of side effects of some NSAIDs]. *Liky Ukrainy*, 12, 101–105 [in Ukrainian].
 13. Kutsenko, T. O. (2007). Eksperymentalne obruntuvannya vyboru korektoriv hastrotoksychnoi dii NPZZ [Experimental study selection correction hastrotoksychnoyi action of NSAIDs]. *Liky*, 5/6, 75–79 [in Ukrainian].
 14. Lapina, T. L. (2009). Lechenie i profilaktika gastropatij, inducirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami, v praktike terapevta [Treatment and prevention of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, in practice, the therapist]. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*, 9(4), 13–18 [in Russian].
 15. Maev, I. V., V'yuchnova, E. S. & Staseva, I. V. (2004). Sravnitel'naya ocenka razlichnykh skhem terapii gastropatij, vyzvannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Comparative evaluation of different regimens of gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Terapevticheskij arkhiv*, 76(2), 27–30 [in Russian].
 16. Mazur, I. A., Voloshyn, N. A. & Chekman, I. S. (2005). *Tiotriazolyn: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primenenie* [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical application]. Zaporozhye [in Ukrainian].
 17. Morozova, T. E., Andrushishina, T. B. & Antipova, E. K. (2013). Ibuprofen: bezopasnost' i effektivnost' primeneniya v shirokoy klinicheskoy praktike (obzor) [Ibuprofen: safety and efficacy in clinical practice (review)]. *Terapevticheskij arkhiv*, 85(3), 118–124 [in Russian].
 18. Morokht, M. A., Danova I. V. & Myslyvets, S. O. (2009) Farmakodynamika kvvertsetynu ta yoho likarskykh form [Pharmacodynamics of quercetin and its dosage forms]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 6(13), 3–7 [in Ukrainian].
 19. Orekhova, O. (2011) Kvercetin v famakoterapii gastropatij, svyazannykh s priyomom NPVS [Quercetin in famakoterapii gastropathy associated with NSAID]. *Provizor*, 19, 31–32 [in Russian].
 20. Podpletnyaya, E. A. & Mamchur, V. I. (2005) Mekhanizmy gastroduodenotoksichnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: (obzor literatury) [Mechanisms gastroduodenotoksichnosti NSAIDs]. *Zhurnal Akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 11(1), 47–62 [in Ukrainian].
 21. Savchenkova, L. V., Filatov, D. A. & Belousov, I. P. (2008). Klinicheskaya farmakologiya tiotriazolina: (obzor literatury) [Klinical pharmacology Thiotriazoline]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 11(3), 212–217 [in Ukrainian].
 22. Svintsytskyi, A. S., Katerenchuk, I. P. & Yarmola, T. I. (2010). NPZZ-hastropatii: mynule, suchasne i sohodennyya [NSAID gastropathy: Past, Present and Present]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, 2, 95–100 [in Ukrainian].
 23. Bezpalko, L. V., Shalamai, A. S., Frosyniuk, M. S., Stepaniuk, H. I. & Stoliarchuk, O. O. (1998) *Sposib otrymannya 2-fenil-3-karboxy-5-gidroksybenzofuranu* [Method for 2-phenyl-3-carboxy-5-hydroxybenzofuranu]. Patent Ukrainy na vynakhid 25260A MKV S 08 F 112/12. 30.10.1998 r [in Ukrainian].
 24. Stepaniuk, H. I., Pentiuk, O. O. & Piskun, R. P. (2007) Vinboron – likarskyi zasib z politropnymy farmakolokhichnymy vlastyvoistamy [Vinboron – a drug with pharmacological properties polytropic: monohrafy]. Vinnitsa [in Ukrainian].
 25. Tkach, S. M. & Sizenko, A. K. (2012) E'ffektivnost' ingibitorov protonnoj pompy v profilaktike i lechenii NPVP-gastropatij s pozytsiy dokazatelnoy medicyny [Effectiveness of proton pump inhibitors in the prevention and treatment of NSAID gastropathy positions with evidence-based medicine]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, 1, 93–102 [in Ukrainian].
 26. Ushkalova, E. (2005). E'ffektivnost' i bezopasnost' lekarstvennykh form Ibuprofena dlya mestnogo primeneniya [Efficacy and safety of ibuprofen dosage forms for topical use]. *Vrach*, 12, 63–66 [in Russian].
 27. Cimmerman, Ya. S. & Cimmerman, I. Ya. (2008). Gastroduodenal'nye e'rozivno-yazvennye povrezhdeniya, inducirovannyye priyomom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Gastroduodenal erosive and ulcerative lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Klinicheskaya medicina*, 2, 8–14 [in Russian].
 28. Chornoivan, N. H. (2009). Vplyv vinboronu na hastrotoksychnist dyklofenaku v eksperymenti [Effect vinboronu on hastrotoksychnist diclofenac experiment]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 8, 39–4. [in Ukrainian].
 29. Chornoivan, N. H., Bukhtiarova, T. A. & Shalamai A. S. (2011). Vplyv korvitynu na shlunkovyi krovotik ta utylizatsiiu kysniu shlunkom [Effect on gastric blood flow Corvitin and oxygen utilization stomach]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 3, 64–66 [in Ukrainian].
 30. Yaremenko, O. B. (2013). Gastrointestinal'naya i kardiovaskulyarnaya bezopasnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: sovremenno sostoyaniye voprosa [Gastrointestinal and Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the present state of]. *Therapia*, 3, 63–68 [in Russian].

Відомості про авторів:

Гладких Ф.В., студент V курсу лікувального факультету, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
E-mail: fedir.hladkykh@mail.ru.

Степанюк Н. Г., д. мед. н., доцент, зав. каф. фармації, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Поступила в редакцію 03.03.2014 г.

С. А. Мягков, А. П. Мягков, А. С. Семенов, С. Ю. Наконечный

Методические аспекты и современные модальности магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатических компрессионных переломов позвоночника

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: метастазы, магнитно-резонансная томография, компрессионный перелом.

Метастатические компрессионные переломы позвоночника широко распространены во всем мире, в том числе и в Украине. Целью работы было по данным специализированной литературы оценить методические аспекты и современные модальности магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатических поражений позвоночника. Недостаточная чувствительность и специфичность, а порой и сложности в практическом применении методов лучевой диагностики при данной патологии делает актуальной проблему поиска новых методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография. С критической точки зрения приведены и оценены импульсные последовательности (T1-, T2ВИ, STIR, Fat/sat) и новые модальности (DWI, Whole-body), которые применяются при МРТ-диагностике метастазов. Также рассмотрены вопросы контрастного исследования при данной патологии. Внедрение современных технологий в диагностический процесс представляет большой научный интерес и существенную практическую значимость, а также будет способствовать повышению эффективности лечения таких больных.

Методичні аспекти та сучасні модальності магнітно-резонансної томографії в діагностиці метастатичних компресійних переломів хребта

С. О. Мягков, О. П. Мягков, О. С. Семенов, С. Ю. Наконечный

Метастатичні компресійні переломи хребта поширені в усьому світі, у тому числі й в Україні. Мета роботи полягала у оцінюванні методичних аспектів і сучасних модальностей магнітно-резонансної томографії в діагностиці метастатичних уражень хребта за даними спеціалізованої літератури. Недостатня чутливість і специфічність, а часом і складності у практичному застосуванні методів променевої діагностики цієї патології робить актуальною проблему пошуку нових методів діагностики, таких як магнітно-резонансна томографія. У критичному аспекті наведено й оцінено імпульсні послідовності (T1-, T2ВИ, STIR, Fat/sat) і нові модальності (DWI, Whole-body), що застосовуються під час МРТ-діагностики метастазів. Розглянули також питання контрастного дослідження при цій патології. Впровадження сучасних технологій у діагностичний процес становить значний науковий інтерес і має суттєву практичну значущість, а також сприятиме підвищенню ефективності лікування таких хворих.

Ключові слова: метастазы, магнітно-резонансна томографія, компресійний перелом.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 87–93

Resonance imaging in the diagnostics of metastatic vertebral compression fractures

S. A. Myagkov, A. P. Myagkov, A. S. Sementsov, S. Y. Nakonechniy

Metastatic vertebral compression fractures are widespread throughout the world, including Ukraine. The aim was to evaluate the methodological aspects and modern modalities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of metastatic lesions of the spine. Lack of sensitivity, specificity and sometimes difficulty in the practical application of radiographic diagnosis of this disease makes problem of finding of the new methods of diagnosis, such as magnetic resonance imaging. From a critical perspective presented and evaluated pulse sequences (T1WI, T2WI, STIR, Fat/sat) and new modalities (DWI, Whole-body), which are used in the diagnosis of metastases. Introduction of these modern technologies in the diagnostic process has great scientific interest and considerable practical significance, and will also enhance the effectiveness of the treatment of these patients.

Key words: metastases, magnetic resonance imaging, compression fracture.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 87–93

Патологический компрессионный перелом позвоночника (ПКПП) – это серьезная проблема, тесно связанная с возрастом. Согласно демографическим изменениям общества частота ПКПП растет, и они сопровождаются осложнениями и повышенной смертностью, тем самым существенно влияют на качество жизни и ожидаемую продолжительность жизни пациента [1–4].

Второй по частоте причиной развития ПКПП (после остеопоротических переломов) является метастатическое поражение [1,2,4,6–10]. Актуальность этой проблемы подтверждают данные S.N. Sundaresan и соавт. (1990), которые отмечали, что частота паралича, вызванной опухолевым поражением позвоночника, составляет 8,5 на 100 000, в то время как при травме позвоночника – только 3–5 на 100 000

[5]. В течение последних 15 лет в Украине наблюдается четкая тенденция к увеличению заболеваемости опухолями всех основных локализаций (приблизительно на 1,5% в год). Особенно выражен прирост заболеваемости раком простаты, грудной железы и колоректальным раком, поэтому увеличивается смертность, и пока не удается добиться существенного снижения смертности от наиболее распространенных видов злокачественных новообразований [11]. Согласно данным ВОЗ, Украина и Россия входят в тройку мировых лидеров по смертности от онкологических заболеваний на 100 тыс. населения. Метастатические компрессионные переломы позвоночника (МКП) широко распространены во всем мире, в том числе и в Украине [11]. Низкая доступность диагностики рака, несовершенство систем статистического



учета и анализа эпидемиологических данных, а также недостаточная чувствительность, специфичность, а порой и сложности в практическом применении методов лучевой диагностики данной патологии делает актуальной проблему поиска новых методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) [4,6–10].

Цель работы

По данным специализированной литературы оценить методические аспекты и современные модальности магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатических поражений позвоночника.

В научной литературе последних лет показано (L. M. Shah and K. L. Salzman, 2011), что визуализация очагов метастазирования и специфические отклонения от нормального изображения, которые определяются на МРТ, зависят прежде всего от того, какие конкретные параметры (в основном это импульсные последовательности (ИП) использовали [4].

Импульсные последовательности, применяемые при диагностике метастазов. На T1 взвешенных изображениях (T1ВИ) нормальный костный мозг (КМ) тел позвонков интенсивен, переходя в изо- и гиперинтенсивность у более взрослых людей. МР-сигналы при поражении тел позвонков имеют низкую интенсивность, достигая максимума при склеротических метастазах. Замещение КМ всегда сопровождается низкими сигнальными характеристиками по сравнению с нормальным мозгом на T1ВИ [12–14].

Однако этот признак (гипоинтенсивный сигнал в пораженном теле позвонка) не является специфичным [1,4,15]. В очень редких случаях (гематогенное метастазирование меланомы) при наличии метгемоглобинемии или меланоцитоза, которые влияют на T1ВИ, тела позвонков могут быть гиперинтенсивными [1,4].

На T2ВИ сигнальные характеристики в пораженных телах позвонков могут быть переменными, хотя, по мнению большинства исследователей, в основном отмечается нарастание интенсивности сигнала [4,16]. Метастатические поражения на T2ВИ, как правило, гораздо интенсивнее, чем прилежащий КМ в связи с высоким содержанием в них воды. Метастазы часто (но не всегда) по периферии имеют ободок гиперинтенсивного сигнала на T2ВИ, известный в специализированной литературе как симптом ободка, или «halo sign» [17]. По утверждению Schweitzer M.E. et al. (1993) этот признак, как и другой симптом – очагового диффузного гиперинтенсивного сигнала, – являются убедительными маркерами метастатического поражения (при чувствительности 75% и специфичности 99,5%) [17].

Для улучшения качества T2ВИ можно увеличить контрастность между изображением КМ и опухолью при помощи частиц ультрамелкого суперпарамагнитного оксида железа (USPIO). Специфическая особенность для системы клеток ретикулоэндотелиальной системы обусловлена индуцированием локальных высоких полей в КМ (так называемый суперпарамагнитный эффект), что ускоряет фазовые сдвиги протонов воды. Этот эффект понижает интенсивность T2ВИ нормального КМ и приводит к увеличению интенсивности сигнала для желтого и красного КМ

при метастазах, что делает их изображение более четким, при том, что они остаются гиперинтенсивными [18–20]. Высокая интенсивность МР-сигнала метастатического очага обусловлена разрушением губчатого вещества кости вследствие ее опухолевого поражения, а также потерей магнитной чувствительности [4,19].

У пожилых пациентов вследствие инверсии красного КМ в желтый (который содержит большее количество жира) рекомендуется использовать импульсную последовательность *STIR* (Short T1 Inversion Recovery – восстановление с инверсией с коротким T1) [5]. Это очень эффективный способ подавления сигнала жировой ткани, который полезен в случаях, когда высокий сигнал жира может скрыть патологию поврежденного позвонка. Эта импульсная последовательность более чувствительна при определении метастазов, чем T1- и T2ВИ, но менее чувствительна при определении паравертебрального распространения [21–23]. На T1ВИ при использовании ИП *STIR* метастазы характеризуются увеличением сигнальных характеристик от слегка интенсивной до высокой интенсивности МР-сигнала, в то время как неопухолевые заболевания сопровождаются низкой интенсивностью МР-сигнала [21–23]. Существенными недостатками этой ИП является выраженная артефактность вследствие высокой чувствительности к применяемому оборудованию (в первую очередь катушкам) и из-за избыточной массы тела [4]. H.E. Daldrup-Link et al. (2002) показали, что *STIR*-изображения более чувствительны, чем T1- и T2ВИ, и продемонстрировали изменения интенсивности сигнала в КМ после введения оксида железа. При этом отмечено уменьшение интенсивности сигнала для нормального КМ через 45–60 минут после введения данного препарата, а при метастазах в красном КМ пораженного позвонка или наблюдали минимальное снижение сигнала интенсивности, или его не было вообще [24].

Кроме ИП *STIR*, в последние годы в литературе по обсуждаемой патологии рекомендуют и ИП, которые предполагают как насыщение изображений КМ жиром (*saturated fat – Fat/sat*), так и подавление жира (*suppression of fat – Fat/sup*) [23].

Кроме этого, ряд авторов указывают, что на изображение метастазов в позвоночнике сильно влияет выбор параметров изображения (время эхо – TE и время повторения – TR), а также ряд некоторых других факторов [1,4,22–25].

Вариации приведенных ИП дают возможность по сигнальным характеристикам различать изображения, обусловленные наличием в них воды и жира, что крайне необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики между отеком различного генеза в теле пораженного позвонка и другими патологическими изменениями КМ [1,4,25].

Однако немногочисленные исследователи считают, что изменение сигнальных характеристик указывает только на наличие патологически измененной структуры и не дает полной информации именно о характере этих изменений, а только по данным МРТ нельзя уверенно проводить дифференциальную диагностику метастатических поражений позвоночника [7,23].



Тем не менее, принимая во внимание возможность наличия очагов поражения с одинаковыми сигнальными характеристиками при метастазах в инволютивном КМ, все исследователи, изучавшие данную проблему, рекомендуют в качестве стандартного протокола исследования использовать еще и контрастное усиление.

Постконтрастное МРТ-изображение. Еще одним условием увеличения контрастности изображений может быть введение контрастного вещества типа гадолиний-диэтилентриаминпентауксусной кислоты (Gd-DTPA). Постконтрастное изображение (ПИ) после внутривенного введения Gd-DTPA может существенно улучшить визуализацию метастазов, особенно вне позвоночника. Тем не менее на ПИ можно определить уровень накопления контрастного вещества (КВ), который увеличивается при наличии опухоли даже при склеротических метастазах. При данном виде метастатического поражения описано специфическое кольцевидное периферическое накопление КВ [17,26]. Этот признак, как указывают Shah L.M., Salzman K.L. (2011), является очень надежным в ходе дифференциальной диагностики между склеротическими метастазами и эностомами (которые не накапливают КВ) [4]. Накопление КВ в очагах метастатического поражения может иметь характер центрального или диффузно-однородного накопления [4]. Но при этом, как показали исследования S. Falcone (2002), ПИ существенно не помогают в диагностике метастатического поражения позвоночника потому, что при ряде заболеваний может иметь место контрастное окрашивание пораженных позвонков, в т. ч. и при острых остеопоротических компрессионных переломах (типы контрастирования указаны в соответствующем разделе обзора) [27].

Контрастное исследование, как правило, входит в стандартный протокол исследования, поскольку позволяет идентифицировать распространенность метастатического поражения интрамедуллярно, интрадурально и экстрадурально, а особенно эпидурально, что может привести к вертебро-медуллярному конфликту и, соответственно, изменить тактику лечения [1,4,8–10,27].

Для повышения эффективности диагностики с помощью постконтрастных Т1ВИ, когда предполагаемые очаги метастатического поражения выглядят на МРТ изоинтенсивными, предлагается сочетание ИП STIR и контрастного исследования. Такое сочетание необходимо для получения качественного изображения метастатического поражения в т. ч. и новых, не визуализируемых очагов на нативных МРТ [28].

Вместе с тем, как отмечают В.Н. Кассар-Пулличино (2009) и L.M. Shah and K.L. Salzman (2011), при остром травматическом и остеопоротическом переломах позвонков такое контрастное окрашивание неоднозначно вследствие того, что в остром периоде такого перелома может иметь место незначительное контрастное окрашивание, обусловленное экстравазацией КВ – до 30% [1,4]. В связи с этим контрастное усиление не может быть критерием дифференциальной диагностики острых травматических и метастатических компрессионных переломов, однако может служить отличительным признаком после того, как отек исчезнет. Таким образом, наличие отека и/или контрастного окрашивания при однократном исследовании – неоднозначный признак

при проведении дифференциальной диагностики между этими видами ПКПП.

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) – мощный метод оценки тканеспецифичной диффузионной способности биологических тканей. Первую статью по описанию использования ДВИ для дифференциации ОПКП и злокачественных КП позвонков опубликовали A. Baur et al. (1998). Она вызвала многочисленные дискуссии, которые продолжаются и до сегодня [29]. Так, эти авторы приводят качественные сигнальные характеристики для остеопоротических и метастатических КП: первые характеризуются гипо- и изоинтенсивными сигнальными характеристиками по сравнению с прилежащими нормальными телами позвонков, а вторые – гиперинтенсивны [29].

Последующие работы по изучению возможностей ДВИ при обсуждаемой патологии, проведенные S. Falcone (2002), показали, что данная методика не увеличивает специфичность исследования в диагностике метастатического поражения, а измеряемые коэффициенты диффузии автор считал игрой цифр [27].

Последующие попытки трактовки ДВИ при оценке метастатического поражения позвонков принесли положительные диагностические результаты [16,27,29–43]. Наиболее обстоятельное исследование X.J. Zhou et al. (2002) показало, что гистограммы, полученные методом изучения количественного коэффициента диффузии (ADC), могут дать ценную информацию, позволяющую отличать остеопоротические переломы от метастатических [37]. Качественная оценка ДВИ, по данным этих авторов, проблематична из-за т.н. блеск-эффектов на Т2ВИ, которые могут приводить к ложноположительным результатам. Так, у 50% больных с остеопоротическими КП были визуализированы гиперинтенсивные сигналы на Т2ВИ ДВИ с коэффициентами диффузии $2,8\text{--}3,3 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, а при метастатическом поражении обнаружены гипоинтенсивные изменения, характерные для остеопоротических КП, за счет высокого содержания в них воды [35,37]. В этой же работе авторы доказали, что между остеопоротическими и метастатическими поражениями позвоночника на основании средних показателей коэффициента диффузии существуют статистически значимые различия. Так, средние значения ADC при метастатическом поражении составили $1,9 \pm 0,3 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ и $3,2 \pm 0,5 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ при остеопоротических КП [37]. Аналогичные выводы в 2006 г. сделали A.A. Bhugaloo et al., которые констатировали достаточно высокую диагностическую эффективность ДВИ (по данным авторов, специфичность составила 92%, а чувствительность – 87%) [38].

Наиболее оптимистичные выводы о применении ДВИ при обсуждаемой патологии сделали M. Karchevsky et al. (2008), которые на основании 8 исследований, выполненных за период 1998–2003 г. с достаточным количеством материала (104 больных с остеопоротическими и 141 пациент с метастатическими переломами позвоночника) пришли к заключению, что, несмотря на противоречивые данные научной литературы, показатели коэффициента диффузии являются надежным критерием диагностики метастатических поражений позвоночника [44].

В то же время Н.И. Сергеев и соавт. (2012) утверждают, что ДВИ в диагностике метастатического поражения



костной системы обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью, что подтверждается данными контрольной МРТ. Кроме этого, изменения, обнаруживаемые при стандартных режимах высокопольной МРТ, находят полное отображение на ДВИ. Поэтому авторы рекомендуют использовать ДВИ как скрининговый метод при подозрении на метастатические поражения костей [45].

Несмотря на эти оптимистические результаты о возможностях ДВИ в диагностике обсуждаемой патологии, ряд исследователей утверждают, что данные МРТ, основанные на изучении коэффициентов диффузии не имеют существенного преимущества перед традиционными нативными изображениями при определении метастазов в позвоночнике [37,44,45].

Подводя итоги научной дискуссии о возможностях указанной технологии, большинство исследователей отмечают, что оптимизация техники получения ДВИ по-прежнему является очень актуальным вопросом, а также предметом многочисленных исследований и дискуссий. Но все же применение этой модальности, с точки зрения современной науки, обеспечивает уникальный контраст, который может помочь в диагностике патологических КП [4,15,40,41,43,44–50].

Магнитно-резонансная томография всего тела (Whole-body). Методика МРТ всего тела, позволяет получать изображения всего осевого и проксимальных отделов периферического скелета с достаточным диагностическим качеством без использования дорогостоящего специализированного оборудования и программного обеспечения. Методика дает возможность за относительно короткое время в рамках одного исследования оценить состояние костей всего осевого и проксимальных отделов периферического скелета. Использование методики повышает точность диагностики костных метастазов и, естественно, переломов позвоночника [42,51].

Как показано в работе Д. В. Неледова (2010), методика МРТ всего тела в пределах одного исследования за небольшой промежуток времени и без использования дорогостоящей модернизации оборудования и программного обеспечения позволяет сделать МР-изображение хорошего диагностического качества для большинства костей, с ограничениями в отношении костей лицевого черепа, лобной, затылочной костей, передних и боковых отростков ребер, некоторых отделов лопаток, и в отдельных случаях, грудины [51]. Дополнительное преимущество – возможность эффективно определять метастатическое поражение

не только в скелете, но и в других органах. Методика МРТ всего тела обладает более высокой эффективностью в диагностике метастатического поражения скелета по сравнению со сцинтиграфией скелета (с точностью 98% и 71% соответственно), позволяя в 28% случаев изменить стадию онкологического заболевания и в 31% уточнить степень распространенности метастатического процесса в скелете [23,52,53]. Эту методику можно считать скрининговым методом диагностики метастатического поражения скелета у онкологических больных, имеющих высокий клинический риск его развития. Методика является уточняющей в ходе диагностики при неопределенных или отрицательных результатах сцинтиграфии скелета, а также при необходимости уточнить степень распространенности опухолевого поражения скелета [1,4,54].

Следует отметить, что в настоящее время выделяют такие области клинического применения метода: обнаружение злокачественных новообразований, дифференциация злокачественных и доброкачественных новообразований [54], определение стадии злокачественного процесса [55], лечебный мониторинг [56], определение активности воспалительного процесса, обнаружение абсцессов, диагностика гематом в острой фазе [42].

Несмотря на значительное количество приведенных МРТ импульсных последовательностей, данных постконтрастных МРТ и современных модальностей (ДВИ, МРТ всего тела), ведущие радиологи и травматологи утверждают, что почти у трети больных не удается сформулировать окончательный диагноз [1,57,58].

Выводы

МРТ диагностика метастатических компрессионных переломов позвоночника остается актуальной и сложной проблемой для радиологов. Еще 10 лет назад утверждалось, что клиническое применение МРТ для диагностики метастазов является дополнительной опцией вследствие высокой стоимости исследования, его продолжительности, зависимости качества изображения от движения органов и тканей, а также малой распространенности МР-томографов. Сегодня не подлежит сомнению, что использование МРТ для изучения этой актуальной проблемы позволит получить новые сведения по недостаточно изученным вопросам МРТ диагностики метастатических компрессионных переломов позвоночника. Решение этой задачи представляет большой научный интерес и существенную практическую значимость, а также будет способствовать повышению эффективности лечения таких больных.

Список литературы

1. Кассар-Пулличино В.Н. Спинальная травма в свете диагностических изображений / В.Н. Кассар-Пулличино, Хервиг Имхоф; [пер. с англ. под общ. ред. проф. Ш.Ш. Шотемора]. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 264 с.
2. Mortality and incident vertebral fractures after 3 years of follow-up among geriatric patients / Н.С. Van der Jagt-Willems, М. Vis, С.Р. Tulner [et al.] // Osteoporosis International. – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 1713–1719.
3. Особенности патологических переломов позвонков [Электронный ресурс] / А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов [и др.] // Russian electronic journal of radiology. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 20–25. – Режим доступа: www.rejr.ru.
4. Shah L.M. Imaging of Spinal Metastatic Disease / L.M. Shah, K.L. Salzman // International Journal of Surgical Oncology Volume. – 2011. – Vol. 1. – P. 1–12.
5. Metastatic tumors in the spine / S. Sundaresan, H.H. Scmidek, A.L. Schiller [et al.] // Tumors of the spine. Diagnosis and Clinical Management. Philadelphia: WB Saunders. – 1990. – P. 279–304.
6. Шишигин А.В. Оптимизация лучевой диагностики и локального лечения метастазов и гемангиом позвоночника : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.14 «Онкология» / А.В. Шишигин. – Уфа, 2009. – 22 с.
7. Спужак Р.М. Комплексна променева диагностика метастатичних уражень хребта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.23 «Променева диагностика, променева терапія» / Р.М. Спужак. – К., 2002. – 20 с.
8. Стегачев С.К. Магнитно-резонансна томография в диагностике злокачественных заболеваний позвоночника : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / С.К. Стегачев. – М., 2003. – 21 с.

9. Соколова В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге метастатических опухолей позвоночника после лучевой терапии : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / В.А. Соколова. – М., 2009. – 22 с.
10. Гуничева Н.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике новообразований опорно-двигательного аппарата : дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : 14.00.19 / Н.В. Гуничева. – М., 2009. – 227 с.
11. Седаков И.Е. Украинская онкология в 2012 году: реформы, достижения, инновации / И.Е. Седаков // Здоровье Украины. – 2013. – № 3. – С. 6–7.
12. Poe L.B. Evaluating the varied appearances of normal and abnormal marrow / L.B. Poe // MRI Web Clinic. – 2010. – December. – Режим доступа: www.protopracs.com.
13. Shah L.M. MRI of spinal bone marrow: Part I, techniques and normal age-related appearances / L.M. Shah, C. Hanrahan // Am J Roentgenol. – 2011. – Vol. 197. – P. 1298–1308.
14. Магнитно-резонансно томографическая семиотика острых остеопоротических компрессионных переломов позвоночника. журнал / Е.П. Шармазанова, С.А. Мягков, Н.Д. Еремеева [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – № 4. – С. 62–69.
15. Baur-Melnyk A. Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful? / A. Baur-Melnyk // Cancer Imaging. – 2009. – Vol. 9. – S. 49–51.
16. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging / M. Maeda, H. Sakuma, S. E. Maier [et al.] // Am J Roentgenol. – 2003. – № 181(5). – P. 1203–1209.
17. Bull's-eyes and halos: useful MR discriminators of osseous metastases / M.E. Schweitzer, C. Levine, D.G. Mitchell [et al.] // Radiology. – 1993. – Vol. 188(1). – P. 249–252.
18. Pollen J.J. Osteoblastic response to successful treatment of metastatic cancer of the prostate / J.J. Pollen, W.J. Shlaer // Am J Roentgenol. – 1979. – Vol. 132. – P. 927–931.
19. The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease / W.R. Smoker, J.C. Godersky, R.K. Knutson [et al.] // Am J Roentgenol. – 1987. – Vol. 149. – P. 1241–1248.
20. Monitoring radiation-induced changes in bone marrow histopathology with ultra-small superparamagnetic iron oxide (USPIO)-enhanced MRI / H.E. Daldrup, T.M. Link, S. Blasius [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 1999. – Vol. 9. – P. 643–652.
21. Comparison of three fat suppression sequences for the detection of vertebral detection. Turbo STIR, phase contrast gradient-echo, and MISTEC-Chopper after gadolinium injection / J.P. Cottier, S. Akoka, L. Brunereau [et al.] // J Neuroradiol. – 1998. – Vol. 25. – P. 129–135.
22. MR evaluation of vertebral metastases: T1-weighted, short-inversion-time inversion recovery, fast spin-echo, and inversion-recovery fast spin-echo sequences / R.C. Mehta, M.P. Marks, R.S. Hinks [et al.] // Am J Neuroradiol. – 1995. – Vol. 16. – P. 281–288.
23. MR imaging of vertebral metastases: evaluation of fat saturation imaging / N. Uchida, K. Sugimura, K.A. Kajitani [et al.] // European Journal of Radiology. – 1993. – Vol. 17(2). – P. 91–94.
24. Iron-oxide-enhanced MR imaging of bone marrow in patients with non-Hodgkin's lymphoma: differentiation between tumor infiltration and hypercellular bone marrow / H.E. Daldrup-Link, E.J. Rummeny, B. Ihssen [et al.] // Eur Radiol. – 2002. – Vol. 12. – P. 1557–1566.
25. Comparison of three fat suppression sequences for the detection of vertebral detection. Turbo STIR, phase contrast gradient-echo, and MISTEC-Chopper after gadolinium injection / J.P. Cottier, S. Akoka, L. Brunereau [et al.] // J Neuroradiol. – 1998. – Vol. 25. – P. 129–135.
26. Detection of osseous metastases of the spine: comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI / S. Buhmann-Kirchhoff, C. Becker, H.R. Duerr [et al.] // European Journal of Radiology. – 2009. – Vol. 69(3). – P. 567–573.
27. Falcone S. Diffusion-weighted imaging in the distinction of benign from metastatic vertebral compression fractures: is this a numbers game? / S. Falcone // Am J Neuroradiol. – 2002. – Vol. 23(1). – P. 5–6.
28. Spinal cord compression due to metastatic disease: diagnosis with MR imaging versus myelography / R.F. Carmody, P.J. Yang, G.W. Seeley [et al.] // Radiology. – 1989. – Vol. 173(1). – P. 225–229.
29. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures / A. Baur, A. Stäbler, R. Brüning [et al.] // Radiology. – 1998. – Vol. 207. – P. 349–356.
30. Le Bihan D.J. Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the „holy grail» of tissue characterization? / D.J. Le Bihan // Radiology. – 1998. – Vol. 207(2). – P. 305–307.
31. Castillo M. Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases / M. Castillo, A. Arbelaez, J.K. Smith // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21(5). – P. 948–953.
32. Herneth A.M. The value of diffusion-weighted MRT in assessing the bone marrow changes in vertebral metastases [in German] / A.M. Herneth, S. Guccione, M. Bednarski // Radiologe. – 2000. – Vol. 40(8). – P. 731–736.
33. Magnetic resonance imaging of benign spinal lesions simulating metastasis: role of diffusion-weighted imaging / N.E. Leedsa, A.J. Kumar, X.J. Zhou [et al.] // Top. Magn. Reson. Imaging. – 2000. – Vol. 11(4). – P. 224–234.
34. Finelli D.A. Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compressions: specific diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures / D.A. Finelli // Am. J. Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22(2). – P. 241–242.
35. Herneth A.M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization / A.M. Herneth, S. Guccione, M. Bednarski // Eur. J. Radiol. – 2003. – Vol. 45(3). – P. 208–213.
36. Characterization of Benign and Metastatic Vertebral Compression Fractures with Quantitative Diffusion MR Imaging / X.J. Zhou, N.E. Leedsa, G.C. McKinnonb [et al.] // AJNR. – 2002. – Vol. 23. – P. 165–170.
37. Diffusion weighted MR imaging in acute vertebral compression fractures: differentiation between malignant and benign causes / A.A. Bhugaloo, B.J.J. Abdullah, Y.S. Siow [et al.] // Biomedical Imaging and Intervention Journal. – 2006. – Vol. 2(2). – P. 12–19.
38. Baur-Melnyk A. Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful? / A. Baur-Melnyk // Cancer Imaging. – 2009. – Vol. 9. – S. 49–51.
39. SSH-EPI diffusion-weighted MR imaging of the spine with low b values: is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? / O. Oztekin, E. Ozan, Z. Hilal Adibelli // Skeletal Radiol. – 2009. – Vol. 38(7). – P. 651–658.
40. Diagnostic value of apparent diffusion coefficients to differentiate benign from malignant vertebral bone marrow lesions / E. Balliu, J.C. Vilanova, I. Peláez [et al.] // Eur J Radiol. – 2009. – Vol. 69(3). – P. 560–566.
41. Бахтиозин П.Ф. Диффузионно-взвешенное исследование всего тела в диагностике и лечебном мониторинге злокачественных новообразований [Электронный ресурс] / П.Ф. Бахтиозин, П.Р. Сафиуллин // Russian electronic journal of radiology. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 13–18. – Режим доступа: <http://rejr.ru/>.
42. Comparison of Qualitative and Quantitative Evaluation of Diffusion-Weighted MRI and Chemical-Shift Imaging in the Differentiation of Benign and Malignant Vertebral Body Fractures / T. Geith, G. Schmidt, A. Biffar [et al.] // AJR. – 2012. – Vol. 199. – P. 1083–1092.
43. Karchevsky M. Can diffusion-weighted imaging be used to differentiate benign from pathologic fractures? A meta-analysis / M. Karchevsky, J.S. Babb, M.E. Schweitzer // Skeletal Radiol. – 2008. – Vol. 37(9). – P. 791–795.
44. Сергеев Н.И. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей / Н.И. Сергеев, П.М. Котляров, В.А. Солодкий // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6(54). – С. 68–72.
45. MRI of the Spine: Image Quality and Normal–Neoplastic Bone Marrow Contrast at 3 T Versus 1.5 Tc / J. Zhao, R. Krug, D.X. Ying [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192. – P. 873–880.
46. Токарь Т.Ю. Магнитно-резонансная томография в комплексной диагностике острых патологических переломов позвонков на основе алгоритмического подхода: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Т. Ю. Токарь. – Воронеж, 2009. – 20 с.
47. Tanenbaum L.N. Diffusion imaging in the spine / L.N. Tanenbaum // Applied radiology. – 2011. – Vol. 40. – № 4. – P. 9–15.



48. Mubarak F. Acute vertebral compression fracture: Differentiation of malignant and benign causes by diffusion weighted magnetic resonance imaging / F. Mubarak, W. Akhtar // JPMA. – 2011. – Vol. 61. – P. 555–561.
49. Tanenbaum L.N. Clinical Applications of Diffusion Imaging in the Spine Diffusion imaging in the spine / L.N. Tanenbaum // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2013. – Vol. 21. – P. 1–21.
50. Неледов Д.В. Магнитно-резонансная томография всего тела в диагностике метастатического поражения скелета у онкологических больных: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Д.В. Неледов. – М., 2010. – 23 с.
51. Whole-body MR imaging of bone marrow / G.P. Schmidt, S.O. Schoenberg, M.F. Reiser [et al.] // European Journal of Radiology. – 2005. – Vol. 55(1). – P. 33–40.
52. Chavhan G.B. Whole-Body MR Imaging in Children: Principles, Technique, Current Applications, and Future Directions / G.B. Chavhan, P.S. Babyn // RadioGraphics. – 2011. – Vol. 31. – P. 1757–1772.
53. Whole-body MR diffusion-weighted imaging: Usefulness for Assessment of M- stage in Lung Cancer Patients as Compared with Standard Whole-body MR Imaging and FDG-PET / Y. Ohno, I.T. Koyama, M. Nogami [et al.] // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2007. – Vol. 15. – P. 112–117.
54. Quantitative Diffusion Weighted Imaging of nonpalpable breast lesions at 3T / N.H. Peters, L.W. Bartels, K.L. Vincken [et al.] // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2007. – Vol. 15. – P. 135–137.
55. Monitoring Prostate Thennal Therapy with Diffusion- Weighted MRI / J. Chen, C. Diederich, M. van den Bosch [et al.] // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2007. – Vol. 15. – P. 137–140.
56. Справочник практического врача / [Ш.Ш. Шотемор, И.И. Пурижанский, Т.В. Шевлякова и др.]. – М.: Советский спорт, 2001. – 400 с.
57. Астапенков Д.С. Системный диагностический подход при патологических переломах позвонков на фоне остеопороза и обоснование комплексного лечения: автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Д.С. Астапенков. – Курган, 2011. – 40 с.
9. Sokolova, V. A. (2009). *Magnitno-rezonansnaja tomografija v diagnostike i monitoringe metastaticheskikh opuholej pozvonochnika posle luchevoj terapii*. (Avtoref. dis ...kand. med. Nauk) [MRI for diagnostics of spine metastases and their monitoring after radiation therapy]. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow, Russia.
10. Gunicheva, N. V. (2009). *Magnitno-rezonansnaja tomografija v diagnostike novoobrazovaniy oporno-dvigatel'nogo apparata*. Diss. dokt. med. nauk [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of tumors of the musculoskeletal system. Dr. med. sci. diss.]. Moscow, Russia.
11. Sedakov, I. E. (2013). *Ukrainskaja onkologija v 2012 godu: reformy, dostizhenija, innovacii*. [Ukrainian oncology in 2012: reform, achievement, innovation]. *Zdorov'e Ukrainy*, (3), 6–7. [In Russian]
12. Poe, L. B. (2010, December). Evaluating the Varied Appearances of Normal and Abnormal Marrow. *MRI Web Clinic*. Retrieved from <http://www.radsources.us/clinic/1012>
13. Shah, L. M., & Hanrahan, C. J. (2011). MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. *American journal of roentgenology*, 197(6), 1298–308. doi:10.2214/AJR.11.7005.
14. Sharmazanova, Ye. P., Miagkov, S. A., Yeremeeva, N. D., & Kostjukovskaya A. Ye. (2012). Magnetic resonance tomographic semiotics of osteoporotic compression fractures of the spine. *Ortopediya, travmatologija i protezirovaniye*, (4), 62–69. [In Russian]
15. Baur-Melnyk, A. (2009). Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful?. *Cancer Imaging*, 9(Special Issue A), S49-S51. doi:10.1102/1470-7330.2009.9013
16. Maeda, M., Sakuma, H., Maier, S. E., & Takeda, K. (2003). Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. *American Journal of Roentgenology*, 181(5), 1203–1209.
17. Schweitzer, M. E., Levine, C., Mitchell, D. G., Gannon, F. H., & Gomella, L. G. (1993). Bull's-eyes and halos: useful MR discriminators of osseous metastases. *Radiology*, 188(1), 249–52.
18. Pollen, J., & Shlaer, W. (1979). Osteoblastic response to successful treatment of metastatic cancer of the prostate. *American Journal of Roentgenology*, 132(6), 927–931.
19. Smoker, W., Godersky, J., Knutzon, R., Keyes, W., Norman, D., & Bergman, W. (1987). The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease. *American Journal of Roentgenology*, 149(6), 1241–1248.
20. Daldrup, H. E., Link, T. M., Blasius, S., Strozyk, A., Könemann, S., Jürgens, H., et al. (1999). Monitoring radiation-induced changes in bone marrow histopathology with ultra-small superparamagnetic iron oxide (USPIO)-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9(5), 643–652.
21. Cottier, J. P., Akoka, S., Brunereau, L., Sonier, C. B., Franconi, F., Hommet, C., ... Sirinelli, D. (1998). Comparison of three fat suppression sequences for the detection of vertebral detection. Turbo STIR, phase contrast gradient-echo, and MISTEC-Chopper after gadolinium injection. *Journal of neuroradiology*, 25(2), 129–135. (in French)
22. Mehta, R. C., Marks, M. P., Hinks, R. S., Glover, G. H., & Enzmann, D. R. (1995). MR evaluation of vertebral metastases: T1-weighted, short-inversion-time inversion recovery, fast spin-echo, and inversion-recovery fast spin-echo sequences. *AJNR*, 16(2), 281–288.
23. Uchida, N., Sugimura, K., Kajitani, A., Yoshizako, T., & Ishida, T. (1993). MR imaging of vertebral metastases: evaluation of fat saturation imaging. *European Journal of Radiology*, 17(2), 91–94.
24. Daldrup-Link, H., Rummeny, E., Ihssen, B., Kienast, J., & Link, T. (2002). Iron-oxide-enhanced MR imaging of bone marrow in patients with non-Hodgkin's lymphoma: differentiation between tumor infiltration and hypercellular bone marrow. *European Radiology*, 12(6), 1557–1566.
25. Cottier, J.P., Akoka, S. & Brunereau, L. (1998) Comparison of three fat suppression sequences for the detection of vertebral detection. Turbo STIR, phase contrast gradient-echo, and MISTEC-Chopper after gadolinium injection. *J Neuroradiol*. 25, 129–135.
26. Buhmann Kirchhoff, S. B., Becker, C., Duerr, H. R., Reiser, M.,

- & Baur-Melnyk, A. (2009). Detection of osseous metastases of the spine: Comparison of high resolution multi-detector-CT with MRI. *European Journal of Radiology*, 69(3), 567–573. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.11.039
27. Falcone, S. (2002). Diffusion-weighted imaging in the distinction of benign from metastatic vertebral compression fractures: is this a numbers game? *AJNR*, 23(1), 5–6.
 28. Carmody, R. F., Yang, P. J., Seeley, G. W., Seeger, J. F., Unger, E. C., & Johnson, J. E. (1989). Spinal cord compression due to metastatic disease: diagnosis with MR imaging versus myelography. *Radiology*, 173(1), 225–229.
 29. Baur, A., Stäbler, A., Brüning, R., Bartl, R., Krödel, A., Reiser, M., & Deimling, M. (1998). Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*, 207(2), 349–356.
 30. Le Bihan, D. J. (1998). Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the «holy grail» of tissue characterization? *Radiology*, 207(2):305–307.
 31. Castillo, M., Arbelaez, A., Smith, J. K., & Fisher, L. L. (2000). Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. *AJNR*, 21(5), 948–953.
 32. Herneth, A. M., Naude, J., Philipp, M., Beichel, R., Trattnig, S., & Imhof, H. (2000). The value of diffusion-weighted MRT in assessing the bone marrow changes in vertebral metastases. *Radiology*, 40(8), 731–736. [in German]
 33. Leeds, N. E., Kumar, A. J., Zhou, X. J., & Mckinnon, G. C. (2000). Magnetic resonance imaging of benign spinal lesions simulating metastasis: role of diffusion-weighted imaging. *Topics in magnetic resonance imaging*, 11(4), 224–234.
 34. Finelli, D. A. (2001). Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compressions: specific diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures. *AJNR*, 22(2), 241–242.
 35. Herneth, A. M., Guccione, S., & Bednarski, M. (2003). Apparent Diffusion Coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *European Journal of Radiology*, 45(3), 208–213.
 36. Zhou, X. J., Leeds, N. E., McKinnon, G. C., Kumar, A. J. (2002). Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR imaging. *AJNR*, 23(1), 165–170.
 37. Bhugalloo, A., Abdullah, B., Siow, Y., & Kh, N. (2006). Diffusion weighted MR imaging in acute vertebral compression fractures: differentiation between malignant and benign causes. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 2(2), 12–19. doi: 10.2349/bij.2.2.e12.
 38. Baur-Melnyk, A. (2009). Malignant versus benign vertebral collapse: are new imaging techniques useful?. *Cancer Imaging*, 9(Special Issue A), S49–S51. doi:10.1102/1470-7330.2009.9013.
 39. Oztekin, O., Ozan, E., Adibelli, Z. H., Unal, G., & Abali, Y. (2009). SSH-EPI diffusion-weighted MR imaging of the spine with low b values: is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Skeletal Radiology*, 38(7), 651–658.
 40. Balliu, E., Vilanova, J., Peláez, I., Puig, J., Remollo, S., Barceló, C., et al. (2009). Diagnostic value of apparent diffusion coefficients to differentiate benign from malignant vertebral bone marrow lesions. *European Journal of Radiology*, 69(3), 560–566. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.037.
 41. Bakhtiozin, R., & Safullin, R. (2011.) Whole-body diffusion-weighted imaging in diagnosis and monitoring of malignant neoplasm treatment. *Russian electronic journal of radiology*, 1(2), 13–18. Retrieved from <http://rejr.ru/volume/2/sr-bakhtiozin-rejr-1-2-2011-.pdf>. [In Russian]
 42. Geith, T., Schmidt, G., Biffar, A., Dietrich, O., Dürr, H. R., Reiser, M., & Baur-Melnyk, A. (2012). Comparison of qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MRI and chemical-shift imaging in the differentiation of benign and malignant vertebral body fractures. *American journal of roentgenology*, 199(5), 1083–1092. doi:10.2214/AJR.11.8010.
 43. Karchevsky, M., Babb, J. S., & Schweitzer, M. E. (2008). Can diffusion-weighted imaging be used to differentiate benign from pathologic fractures? A meta-analysis. *Skeletal Radiology*, 37(9), 791–795. doi:10.1007/s00256-008-0503-y.
 44. Sergeev, N. I., Kotlyarov, P. M., & Solodky, V. A. (2012). Diffusion-weighted magnetic resonance image in diagnosis of metastatic cancer of the spinal column and pelvic bones. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, (6), 68–72. [In Russian]
 45. Zhao, J., Krug, R., Xu, D., Lu, Y., & Link, T. M. (2009). MRI of the Spine: Image Quality and Normal-Neoplastic Bone Marrow Contrast at 3 T Versus 1.5 T. *American Journal of Roentgenology*, 192(4), 873–880. doi:10.2214/AJR.08.1750.
 46. Tokar', T. Ju. (2009). *Magnitno-rezonansnaja tomografija v kompleksnoj diagnostike ostryh patologicheskikh perelomov pozvonkov na osnovе algoritmicheskogo podhoda*. Avtoref. dis ...kand. med. nauk [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute complex pathological vertebral fractures based algorithmic approach]. Extended abstract of candidate's thesis. Voronezh, Russia.
 47. Tanenbaum, L. N. (2011). Diffusion imaging in the spine. *Applied radiology*, 40(4), 9–15.
 48. Mubarak, F., Akhtar, W. (2011). Acute vertebral compression fracture: differentiation of malignant and benign causes by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(6), 555–558.
 49. Tanenbaum, L. N. (2013). Clinical applications of diffusion imaging in the spine. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 21(2), 299–320. doi:10.1016/j.mric.2012.12.002.
 50. Neledov, D. V. (2010). *Magnitno-rezonansnaja tomografija vsego tela v diagnostike metastaticheskogo porazhenija skeleta u onkologicheskikh bol'nyh*. Avtoref. dis ...kand. med. nauk [Magnetic resonance imaging of the whole body in the diagnosis of metastatic skeletal disease in patients with cancer]. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow, Russia.
 51. Schmidt, G., Schoenberg, S., Reiser, M., & Baur-Melnyk, A. (2005). Whole-body MR imaging of bone marrow. *European Journal of Radiology*, 55(1), 33–40.
 52. Chavhan, G. B., & Babyn, P. S. (2011). Whole-Body MR Imaging in Children: Principles, Technique, Current Applications, and Future Directions. *Radiographics*, 31(6), 1757–1772. doi:10.1148/rg.316115523.
 53. Ohno, Y., Koyama, I. T., & Nogami, M. (2007) Whole-body MR diffusion-weighted imaging: Usefulness for Assessment of M- stage in Lung Cancer Patients as Compared with Standard Whole-body MR Imaging and FDG-PET *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 15, 112–117.
 54. Peters, N. H., Bartels, L. W., Vincken, K. L., Mali, W. P., & Luijten, P. R. (2007). Quantitative Diffusion Weighted Imaging of nonpalpable breast lesions at 3T. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 15, 135–137.
 55. Chen, J., Diederich, C., & Van den Bosch, M. Monitoring Prostate Thermal Therapy with Diffusion-Weighted MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 15, 137–140.
 56. Shotemor, Sh. Sh. (2001). *Putevoditel' po diagnosticheskim izobrazhenijam (Pokazaniya. Vozmozhnosti. Predely): spravochnik prakticheskogo vracha* [Guide to diagnostic images]. Moscow, Russia: *Sovetskij sport*. [In Russian].
 57. Astapenkov, D. S. *Sistemnyj diagnosticheskij podhod pri patologicheskikh perelomah pozvonkov na fone osteoporoz i obosnovanie kompleksnogo lechenija*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Systematic diagnostic approach in pathological vertebral fractures and osteoporotic substantiation of complex treatment. Dr. med. sci. diss.] Kurgan, Russia.

Сведения об авторах:

Мягков С.А., ассистент каф. лучевой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: myagkov_sa@mail.ru.

Мягков А.П., д. мед. н., профессор, зав. каф. лучевой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Семенцов А.С., доцент каф. лучевой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Наконечный С.Ю., доцент каф. лучевой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Поступила в редакцию 20.02.2014 г.

В. М. Одинцова, Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, антигіпоксична активність.

Наведено результати дослідження на антигіпоксичну активність солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Доведено перспективність подальшого дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Антигіпоксическая активность солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4H-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатних кислот

В. Н. Одинцова, Е. С. Пругло, А. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Приведены результаты исследований на антигіпоксическую активность солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4H-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатних кислот. Доказана перспективность дальнейших исследований биологической активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: производные 1,2,4-тріазола, антигіпоксическая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 94–96

Antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids

V. M. Odintsova, Ye. S. Pruglo, A. S. Gotsulya, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysn

Results of the antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acid are given in the article. Promising for further studies of the biological activity of the synthesized compounds were proved.

Key words: derivatives of 1,2,4-triazole, antihypoxic activity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 94–96

Антигіпоксанти – група біологічно активних речовин, що покращують утилізацію організмом кисню і знижують потребу в ньому органів і тканин. Як наслідок, дають змогу запобігти чи ефективно й безпечно боротись із проявами гіпоксичних станів. Активація вільнорадикальних процесів і перекисного окислення супроводжує багато захворювань: атеросклероз і його тромбоембологічні ускладнення (інфаркт, інсульт), цукровий діабет, хронічні неспецифічні ураження легень, зниження клітинного та гуморального імунітету тощо. Антиоксиданти є обов'язковими компонентами їх комплексної терапії. Вільнорадикальні процеси нормалізуються відновленням вільних радикалів у стабільну молекулярну форму (не здатну брати участь у ланцюзі аутоокислення). Антиоксиданти або безпосередньо зв'язують вільні радикали (прямі антиоксиданти), або стимулюють антиоксидантну систему організму (непрямі антиоксиданти).

Мета роботи

Фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності вперше синтезованих солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Антигіпоксичну активність солей похідних 1,2,4-тріазолу вивчали [6] при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням шурів у скляних банках однакового об'єму (1330 мл). Банки герметично закрили, перевернули догори дном і розмістили у кюветі з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння протягом дослідження використали мексидол у дозі 100 мг/кг [3].

Препарат порівняння мексидол і досліджувані речовини

інтраперитонально вводили у вигляді водного розчину. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрій хлориду. Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати досліджень опрацьовували сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) і стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень: $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [5,8].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що сполуки (табл. 1) і препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя шурів (табл. 2).

За результатами досліджень, всі солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, що вивчали, знижують тривалість життя шурів на 12,83–41,81%, за винятком ферум (III) 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетата, який майже не впливав на тривалість життя дослідних шурів і подовжував її на 2,21% ($p > 0,05$).

Найбільш виражено тривалість життя шурів за умов гіпоксії з гіперкапнією знижувала моноетаноламонієва сіль 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти на 41,81% ($p < 0,001$).

На 30,75–39,16% ($p < 0,001$) тривалість життя знижували цинкова, натрієва, метиламонієва, морфолієва, піперидинієва й амонієва солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Вплив солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот на тривалість життя щурів

Сполука	Доза сполуки, мг/кг	Середня тривалість життя щурів, хв. (M±m)	Достовірність даних відносно до контролю	Активність відносно контролю, Δ%	Активність відносно мексидолу, Δ%
Контроль	-	64,57±0,81*	-	-	-25,04
Мексидол	100	86,14±1,91	<0,001	33,41	-
R ⁺					
Na ⁺	196	41,14±2,04*	<0,001	-36,28	-52,24
Ca ²⁺	58,2	56,29±0,87*	<0,001	-12,83	-34,66
Cu ²⁺	31,4	52,43±1,89*	<0,001	-18,81	-39,14
Zn ²⁺	28,2	44,71±1,97*	<0,001	-30,75	-48,09
Fe ³⁺	46,7	66,00±2,15*	>0,05	2,21	-23,38
NH ₄ ⁺	282	39,29±2,63*	<0,001	-39,16	-54,39
CH ₃ NH ₃ ⁺	201	41,86±1,61*	<0,001	-35,18	-51,41
H ₂ H ₂ HO-C-C-NH ₃ ⁺	303	37,57±4,36*	<0,001	-41,81	-56,38
	268	41,29±1,34*	<0,001	-36,06	-52,07
	272	41,29±0,68*	<0,001	-36,06	-52,07

Примітка: * – дані статистично значущі щодо мексидолу (p<0,05); Ad – адамтан.

Таблиця 2

Залежність тривалості життя щурів при введенні солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти від природи катіона

Шифр	R ⁺	Тривалість життя
	Na ⁺	↓↓↓↓
	Zn ²⁺	↓↓↓
	Ca ²⁺	↓↓
	Cu ²⁺	↓↓↓
	Fe ³⁺	↑
	NH ₄ ⁺	↓↓↓↓↓
	CH ₃ NH ₃ ⁺	↓↓↓
	H ₂ H ₂ HO-C-C-NH ₃ ⁺	↓↓↓↓↓
		↓↓↓↓
		↓↓↓↓

Протягом досліджень встановили певні закономірності хімічної будови та фармакологічної дії сполук.

Так, у ряду солей моноетаноламонієвої, амонієвої, натрієвої піперидинієвої, морфолінієвої, метиламонієвої, цинкової, мідної, кальцієвої та ферум (III) 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (табл. 2) відзначають збільшення тривалості життя дослідних щурів в умовах гіпоксії з гіперкапнією.

Висновки

Солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот не проявляють антигіпоксичної активності, зменшуючи тривалість життя дослідних тварин.

Найзначніше тривалість життя знижувала моноетаноламонієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти – на 41,81% (p<0,001).

Протягом дослідження встановили, що моноетаноламонієва, амонієва, натрієва, піперидинієва, морфолінієва, метиламонієва, цинкова, мідна, кальцієва та ферум (III) солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти продовжують тривалість життя щурів в умовах гіпоксії з гіперкапнією.

Список літератури

- Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–47.
- Бобырев В.Н. Специфичність систем антиоксидантної захисти органів и тканин – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 57. – № 1. – С. 78–86.
- Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрнопсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
- Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигіпоксантов / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов. – СПб. : Издательство Н-Л, 2004. – 364 с.



- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – К. : Моррион, 2001. – 408 с.
 - Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / [під ред. А.В. Стефанова]. – К., 2001. – 567 с.
 - Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64. – № 3. – С. 76–80.
 - Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
 - Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология : справ очник / Р.Д. Сейфулла. – М. : Московская правда, 2001. – 101 с.
 - Симаков А.А. Современная фармакотерапия острого инфаркта миокарда / А.А. Симаков // Самарский медицинский журнал. – 2001. – № 4. – С. 58–59.
 - Стратиенко Е.Н. Фармакологическая коррекция физической работоспособности в условиях гипобарической гипоксии / Е.Н. Стратиенко // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 2. – С. 31–32.
- References**
- Bielenichev, I. F., Kovalenko, S. I. & Dunaiev, V. V. (2002) Antyoksydanty: suchasni uiavlennia, perspektyvy stvorennia [Antioxidants: current understanding, the prospects for the creation of]. *Liky*, 1–2, 43–47 [in Ukrainian].
 - Bobyrev, V. N., Pochernyaeva, V. F. & Starodubcev, S. G. (2005) Specificnost' sistem antioksidantnoj zaschity organov i tkanej – osnova differencirovannoj farmakoterapii antioksidantami [Specificity of antioxidant defense systems of organs and tissues – the basis of differentiated pharmacotherapy antioxidants] *Ekspierimentalnaia i klinichieskaia farmakolohiia*, 57(1), 78–86 [in Russian].
 - Voronina, T. A. (2001) Antioksidant meksidol. Osnovnye nejron-psihotropnye e' ffekty i mehanizm dejstviya [Antioxidant meksidol. Basic neuron psychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakolohiia i biolohicheskaia narkolohiia*, 1, 2–12 [in Russian].
 - Zarubina, I. V. & Shabanov, P. D. (2004) *Molekulyarnaya farmakologiia antigipoksantov [Molecular Pharmacology antihypoxants]*. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L [in Russian].
 - Lapach, S. N., Chubenko, A. V. & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kiev: Morion [in Ukrainian].
 - Stefanova, A. V. (Ed.) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodological guidelines for preclinical study of drugs]* Kiev [in Ukrainian].
 - Okovytyj, S. V. & Smirnov, A. V. (2001) Antigipoksanty [Antigipoksanty]. *Ekspierimentalnaya i klinichieskaia farmakolohiya*, 64(3), 76–80 [in Russian].
 - Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application application packages STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera [in Russian].
 - Sejfulla, R. D. (2001) *Sportivnaya farmakologiia [Sports pharmacology]* Moscow: Moskovskaia Pravda [in Russian].
 - Simakov, A. A. (2001) *Sovremennaya farmakoterapiya ostrogo infarkta miokarda [Modern pharmacotherapy of acute myocardial infarction]*. *Samarskii meditsinskii zhurnal*, 4, 58–59 [in Russian].
 - Stratienko, Ye. N. (1998) *Farmakologicheskaya korrekciya fizicheskoy rabotosposobnosti v usloviyakh gipobaricheskoy gipoksii [Pharmacological correction of physical performance in conditions of hypobaric hypoxia]*. *Voенно-meditsinskii zhurnal*, 2, 31–32 [in Russian].

Відомості про авторів:

Одинцова В.М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.
Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pruglo@bk.ru.
Гоцула А.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцию 12.02.2014 г.

I. В. Бушуева¹, Л. І. Пархоменко², Є. Г. Книш¹, О. І. Панасенко¹

Застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань

¹Запорізький державний медичний університет,

²Луганський національний аграрний університет

Ключові слова: препарат, лікування і профілактика, інфекційні хвороби, утворення імунітету, терапевтичний ефект.

Спектр застосування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для лікування і профілактики хвороб птиці дуже широкий. Використовується в умовах промислового птахівництва як для молодняка, так і для дорослої птиці. Головні показники до застосування препарату в секторі птахівництва: активація загальної резистентності, підвищення збереженості, росту і розвитку поголів'я молодняка, зменшення впливу різноманітних стресових ситуацій, посилення імунної відповіді на вакцини, профілактика захворюваності птиці в умовах загрози інфекційного спалаху.

Применение морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата для лечения и профилактики некоторых заболеваний

I. В. Бушуева, Л. И. Пархоменко, Е. Г. Книш, А. И. Панасенко

Спектр применения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата для лечения и профилактики болезней птицы очень широк. Используется в условиях промышленного птицеводства как для молодняка, так и для взрослой птицы. Основные показатели для применения препарата в птицеводческом секторе: активация общей резистентности, повышение сохранности, роста и развития поголовья молодняка, уменьшение влияния различных стрессовых ситуаций, усиление иммунного ответа на вакцины, профилактика заболеваемости птицы в условиях угрозы вспышки инфекций.

Ключевые слова: препарат, лечение и профилактика, инфекционные болезни, образование иммунитета, терапевтический эффект.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 97–99

Application of the morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetates for the treatment and prevention of some diseases

I. V. Bushueva, L. I. Parkhomenko, Ye. G. Knysh, O. I. Panasenko

Range of applications of morpholines of 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate for treatment and prevention of birds diseases is very wide. The main indicators for their use in the poultry sector are to activate the general resistance, increase safety, growth and development of young livestock, reduce the impact of various stress situations, enhance the immune response to the vaccine.

Key words: drug, treatment and prevention, infectious diseases, the formation of immune, therapeutic effect.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 97–99

Незважаючи на значні успіхи у промисловому птахівництві, різні інфекційні захворювання й надалі завдають великих економічних втрат цій галузі. У зв'язку із погіршенням екологічної ситуації, вирощуванням та експлуатацією тільки високопродуктивної птиці, яка для реалізації свого генетичного потенціалу потребує повної компенсації затрат організму на продукцію, останнім часом відзначають зниження природної резистентності організму птиці. На цьому фоні підвищується загибель птиці, особливо бройлерів, в останні дні відгодівлі, коли добові прирости найвищі, а також курей-несучок на пікові яєчної продуктивності. Як наслідок, мають місце спалахи бактеріальних інфекцій, що зумовлені умовно-патогенною мікрофлорою. Швидкі темпи розвитку бройлерного виробництва в країні сприяють насиченню ринку якісною продукцією, але й призводять до загострення проблеми профілактики та лікування бактеріальних захворювань птиці. Якщо вірусним захворюванням можна запобігти за допомогою вакцинації, то бактеріальні інфекції, які завдають великих економічних збитків птахівництву, потребують постійного контролю спеціалістів ветеринарної медицини.

Мета роботи

Дослідження спектра показань для лікування та профілактики захворювань сільськогосподарської птиці, головних чинників застосування та переваг препарату «Авесстим™» в умовах птахоферми.

Матеріали і методи дослідження

Морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат – речовина, що належить до класу похідних тріазолу. Діє на організм птиці шляхом активації біохімічних процесів у клітинах і має антиоксидантну, імуномодельюючу, проти-запальну, гепатопротекторну та детоксикантну активність, нормалізує обмін речовин. У певній концентрації (1 мл розчину містить 20,0 мг морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату) препарат посилює імунну відповідь на вакцини, підвищує стійкість організму до хвороб, котрі спричинені герпесвірусами, коронавірусами, ортоміксовірусами, параміксовірусами, поксвірусами, тогавірусами. Крім того, послаблює перебіг хвороб, що викликані аденовірусами, каліцивірусами й парвовірусами [4].

Результати та їх обговорення

У сучасному птахівництві для профілактики і терапії бактеріальних інфекцій широко застосовують різні групи

лікарських засобів. Однак не завжди вони мають бажаний профілактично-лікувальний ефект. Це зумовлено властивістю мікроорганізмів і вірусів швидко адаптуватись до змін середовища, а також виникненням і циркуляцією серед птиці популяцій бактерій і вірусів, резистентних до антибактеріальних та антивірусних препаратів. Крім того, цей процес прискорюється широким і безсистемним використанням антибіотиків на птахофабриках, застосуванням субстанцій замість готових лікарських засобів, а також постійними аерозольними обробками. У результаті однією із причин загибелі бройлерів є вірусні та бактеріальні інфекції [2].

Як правило, поголів'я птахів найчастіше уражає колібактеріоз, що виявляють в асоційованій формі з іншими бактеріозами (пастерельозом, стрептококозом, стафілококозом, гемофілозом, клебсієльозом), ешеріхіозом, мікоплазмозом, вірусними інфекціями (адено- і реовірусною, інфекційною бронхіальною хворобою, хворобою Ньюкасла, інфекційним ларинготрахеїтом, хворобою Марека), аспергильозом, кокцидіозом, мікотоксикозами тощо [1].

Названі патології, крім зниження продуктивності та збереження птиці, мають негативний вплив на утворення імунітету під час специфічної профілактики вірусних захворювань.

На підставі аналізу даних фахової літератури з'ясували, що під час застосування у комплексі енрофлоксацину з колістином у перші 5 днів підвищувалось збереження поголів'я на 2,5% у порівнянні з препаратами, що містили енрофлоксацин; крім того, значно пізніше (15–21 день після припинення застосування засобу) виникали ознаки бактеріальних захворювань. Використання антибіотиків у занижених дозах, порушення інтервалу між введенням препарату, скорочення терміну лікування призводять до виникнення стійкості мікробів до антибіотиків, а також знижується терапевтичний ефект. Має значення рН-реакція води, в якій розчиняють антибіотики. Зокрема, кисла вода посилює дію пеніцилінів (авіапену, ампіциліну, ампіоксу, амоксициліну, біциліну, кламоксилу) та тетрациклінів, лужна посилює дію макролідів (еритроміцину, лінкоміцину, лінковету, мікотилу, спектаму, олеандоміцину, спектоміцину, тілозину, тілану, фармазину) й аміноглюкозидів (апраміцину, гентаміцину, стрептоміцину, канаміцину, коліміцину, мономіцину, неоміцину), рН води не впливає на поліміксин, левоміцетин [3,5,6].

Одночасно з обробкою птиці лікарськими засобами потрібно здійснювати дезінфекцію як підстилки (дезосаном, лубісаном), так і повітря (вірконом С, молочною кислотою тощо) у присутності поголів'я, корми незаражують пробіотиками, обробку води виконують СІД 2000.

Комплекс заходів потребує не тільки значних коштів на медикаментозне втручання, але й є досить трудо- і часомістким.

Отже, ми пропонуємо препарат – розчин для перорального застосування (реєстраційне посвідчення АВ-01-13), діючою речовиною якого є морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат. Препарат виключає багато факторів, які формують високу вартість заходів, що призначені для боротьби із захворюваннями птиці в умовах птахоферми.

Спектр застосування препарату для лікування і профілактики хвороб птиці дуже широкий. По-перше, засіб

використовують в умовах промислового птахівництва з різним рівнем устаткування; по-друге, охоплює різні види сільськогосподарської птиці (бройлери, кури, індики, гуси, качки, перепели, страуси); по-третє, застосовується як для молодняка, так і для дорослої птиці.

Головний чинник застосування цього препарату для птахівництва полягає в активації загальної резистентності, підвищенні збереженості, росту і розвитку поголів'я молодняка, зменшенні впливу різноманітних стресових ситуацій, посиленні імунної відповіді на вакцини і запобіганні післявакцинальним ускладненням, профілактиці захворюваності молодняка і дорослої птиці різних видів в умовах загрози спалаху інфекцій, що спричинені РНК- та ДНК-вмісними вірусами (збудники хвороби Марека, хвороби Ньюкасла, інфекційного ларинготрахеїту (ЛТТ), інфекційного бронхіту (ІБ), віспи, грипу, ентеровірусів водоплаваючої птиці), а також інфекцій, котрі викликані вірусно-мікробними асоціаціями типу ІБ+ешеріхіоз, ЛТТ+мікоплазмоз тощо.

Для дорослої птиці з ознаками патології верхніх дихальних шляхів цей препарат застосовують шляхом аерозольного розпилення у розрахунку 1–2 мл препарату на 1 м³ приміщення протягом 35–40 хвилин щоденно 3–5 днів поспіль. Якщо є ознаки розладу функцій травного каналу, препарат застосовують перорально, випоюючи з питною водою у розрахунку 1 мл препарату на 40 кг маси тіла щоденно протягом 3–5 днів. Якщо дотримуватись цієї дози (в інкубаторію, протягом завершення процесу вилупки; шляхом аерозольного розпилення робочого розчину (препарат-вода у співвідношенні 1:25) обробляють курчат із розрахунку 1 л на 2000 голів; у подальшому – перорально з питною водою в дозі 1 мл препарату на 40 кг маси тіла за 2 доби до планової вакцинації та протягом 2 днів після неї), то токсичний ефект, протипоказання та побічна дія відсутні.

Висновки

Швидкі темпи розвитку бройлерного виробництва в Україні сприяють насиченню ринку якісною продукцією, але й призводять до загострення проблеми профілактики та лікування бактеріальних захворювань птиці.

Препарат, діючою речовиною якого є морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, виключає багато факторів, котрі формують високу вартість заходів для боротьби із вірусними і бактеріальними захворюваннями птиці в умовах птахоферми.

Головним чинником застосування цього препарату для птахівництва є набуття загальної резистентності, підвищення збереженості, росту і розвитку поголів'я молодняка, зменшення впливу різноманітних стресових ситуацій, посилення імунної відповіді на вакцини і запобігання післявакцинальних ускладнень, профілактика захворюваності молодняка і дорослої птиці різних видів в умовах загрози спалаху інфекцій, що спричинені РНК- і ДНК-вмісними вірусами.

Якщо дотримуватись зазначеної дози, токсичний ефект, протипоказання та побічна дія відсутні.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні антивірусної активності похідних 1,2,4-тріазолу на продуктивність, збереження поголів'я та профілактику стресових станів сільськогосподарських тварин.



Список літератури

1. Березовський А.В. Вплив препарату «Авесстим» на резистентність курчат-бройлерів / А.В. Березовський, Г.А. Фотіна // Науково-технічний бюлетень. – Л., 2012. – Вип. 13. – № 1–2. – С. 378–381.
 2. Колібактеріоз і сальмонельоз птиці: інфікування курчат і перепеленят в виробничих умовах і при штучному зараженні / [І.І. Панікар, О.С. Панасенко, І.І. Панікар та ін.] // Вісник Сумського національного аграрного університету. – 2002. – Вип. 8. – С. 68–70.
 3. Олейнич О.Д. Морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-тіоатетат чистий: технічні умови / О.Д. Олейнич. – Л., 2000.
 4. Савченкова Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина: обзор литературы / Л.В. Савченкова и др. // Збірник наукових праць. – Луганськ, 2008.
 5. Патент України на винахід №87184 Похідні 1,2,4-триазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність / [Є.Г. Книш, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, О.Г. Каплаушенко та ін.] ; заявник і патентовласник Панасенко О.І.; заявл. 02.08.2007; опубл. 25.06.2009. Бюл.№12.
 6. Aziza Mahrous Amer. Principles of Antimicrobial Therapy, Cairo University, 2010.
 7. O'Brien T.F. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally / T.F. O'Brien // Clin. Infect. Diseases. – 2007. – Vol. 24. – № 1. – P. 2–8.
- References**
1. Berezovskyi, A. V. & Fotina, H. A. (2012) Vplyv preparatu «Avesstym» na resystentnist kurchat-broileriv [Influence of «Avesstym» on resistance of broiler chickens]. *Naukovo-tehnichniy biuleten*, (issue 13), (№1–2), (pp. 378–381). Lviv [in Ukrainian].
 2. Panikar, I. I., Panasenko, O. S. & Panikar, I. I. (2002) Kolibakterioz i salmonelez pytsi: infikovannia kurchat i perepeleniat v vyrobnychykh umovakh i pry shtuchnomu zarazhenni [Colibacillosis and salmonellosis of poultry: infection of chickens and quail chickens under production conditions and of artificial infection]. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu*, 8, 68–70 [in Ukrainian].
 3. Oleinych, O. D. (2000) *Morpholiny 3-(4-pirydyly)-1,2,4-tryazolil-5-tiotsetat chystyi: tekhnichni umovy* [Morpholino 3-(4-pyridyl)-1,2,4-triazolyl-5-thioatsetat pure: technical specifications]. Lviv [in Ukrainian].
 4. Savchenkova, L. V. (2008) *Klinicheskaya farmakolokhiya tiotriazolina: obzor literatury* [Clinical pharmacology of thio-triazoline: literary review]. *Zbirnyk naukovykh prats*. Luhansk [in Ukrainian].
 5. Panasenko, O. I. (patentee) (2009) Patent Ukrainy na vynakhid №87184 Pokhidni 1,2,4-tryazol-3-iltio-atsetatnoi kysloty, shcho vyvialiaui antyoksydantnu, hepatoprotektrornu ta imunostymuliuiuchu aktyvnist [Patent of Ukraine for invention № 87184 Pokhidni 1,2,4-tryazol-3-acetic acid iltio that exhibit antioxidant, hepatoprotective and immunostimulatory activity]. *Biuleten*, 12.
 6. (2010) Aziza Mahrous Amer. *Principles of Antimicrobial Therapy*, Cairo University.
 7. O'Brien, T. F. (1997). The Global Epidemic Nature of Antimicrobial Resistance and the Need to Monitor and Manage It Locally. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Supplement 1), S2-S8.

Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: valery999@ukr.net.

Пархоменко Л. І., д. вет. н., професор, Луганський національний аграрний університет.

Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 04.03.2014 г.

І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Среднееффективная доза 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні тріазолу, експериментальний гепатит, середнееффективна доза, пробіт-аналіз.

Наведено дані щодо досліджень середнееффективної дози 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті. Виконали її перерахунки для людини з урахуванням коефіцієнта видової чутливості та визначили, що середнееффективна доза для людини становить 13,87 мг/кг.

Среднееффективная доза 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолов при експериментальном гепатите

І. М. Белай, Е. О. Михайлюк, В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Представлены данные по исследованиям среднеэффективной дозы 4-амино-5-(фуран-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов при экспериментальном гепатите. Провели ее перерасчеты для человека с учетом коэффициента видовой чувствительности и определили, что среднеэффективная доза для человека составляет 13,87 мг/кг.

Ключевые слова: производные триазола, экспериментальный гепатит, среднеэффективная доза, пробит-анализ.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 100–102

The average effective dose of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol in experimental hepatitis

I. M. Belay, E. O. Mihayluk, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

The work presents the research of the average effective dose of 4-amino-5-(furan-2-yl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol in experimental hepatitis. Recalculations conducted for the human with the sensitivity coefficient, average effective dose for human is 13,87 mg/kg.

Key words: triazole derivatives, experimental hepatitis, average effective dose, probit-analysis.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 100–102

Проблема лікування гепатитів полягає в пошуках ефективних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу й спрямовані на відновлення функції печінки.

Скринінг нових малотоксичних і високоефективних біологічно активних сполук – важливе завдання фармацевтичної та медичної науки. Через високе розповсюдження патологій печінки серед населення України вирішили виконати пошук потенційних гепатопротекторів серед похідних 4-(алкіл, арил, гетерил)-5-(алкіл, арил, гетерил)-1,2,4-тріазолу. Відзначимо, серед цих сполук є вітчизняний препарат із гепатозахисними властивостями – тіотріазолін.

Мета роботи

Визначення середнееффективної дози 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу (сполука 2.8) при експериментальному гепатиті.

Матеріали і методи дослідження

На підставі первинного фармакологічного скринінгу обрали сполуку 2.8, яка є 4-амино-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (схема 1).

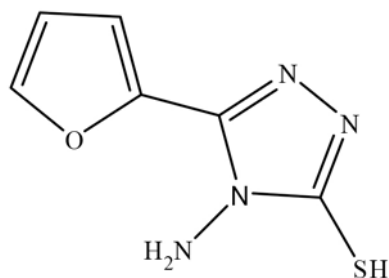


Схема 1

Для доклінічного вивчення субстанція цієї речовини напрацьована в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу виконали під керівництвом д. фарм. н., проф. О.І. Панасенка та д. фарм. н., проф. Є.Г. Книша.

Будова сполуки підтверджена методами елементного аналізу, ІЧ- і УФ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, індивідуальність сполуки – тонкошаровою хроматографією.

Дослідження виконали на 49 статевозрілих нелінійних білих щурах вагою 160–280 г. Щурів отримали з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Дослідження виконали дотримуючись «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій із виведення тварин з експерименту» під ефірним наркозом.

Досліджувану сполуку вводили в дозах 1/5, 1/10 та 1/20 від LD₅₀, яку визначали перед виконанням дослідів. Вивчення гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б. Прозоровського [6].

Експериментальна модель гепатиту – загальноприйнята, описана в методичних розробках за редакцією академіка АМН України О.В. Стефанова [1]. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50% олійний розчин тетрахлорметану в дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. Для запобігання загальнотоксичній дії тетрахлорметану з раціону тварин виключили продукти, що містили жири. При цьому сполуку, котру досліджували, вводили за 1 годину до та через 2 години після

Активність сполуки 2.8 залежно від величини введеної дози (n=7)

Дослідна група	Доза, мг/кг	АлАт, ммоль/год·л	Активність, %	ТБК-АП, ммоль/л	Активність, %
Інтактна група, n=7	-	1,66±0,091*		50,62±0,461*	
Контрольна група, n=7	-	8,89±0,673		85,81±0,472	
Дослідна група (спол. 2.5), n=7	1/20, 66 мг/кг	2,77±0,116*	84,65%	64,36±0,864*	60,95%
	1/10, 131 мг/кг	2,85±0,126*	83,54%	59,66±1,475*	74,31%
	1/5, 262 мг/кг	1,97±0,100*	95,71%	55,70±1,597*	85,75%

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі досліджень.

введення тетрахлорметану. Біохімічні та функціональні показники печінки вивчали через 24 години після останнього введення тетрахлорметану.

Як біоматеріал для комплексних досліджень у рамках вирішення поставлених у роботі завдань використовували сироватку крові.

Середньоєфективну дозу (ED₅₀) перспективної сполуки при пероральному введенні визначили на підставі залежності активності сполуки від використаних доз методом пробіт-аналізу. Рівень гепатопротекторної дії сполуки визначали за здатністю зменшувати активність АлАт і впливати на рівень ТБК-АП.

Активність сполуки розраховували за формулою:

$$A = \frac{X_k - X_d}{X_k - X_i} \cdot 100\%$$

де А – активність сполуки, %;

X_к – показник контрольної групи, ммоль/л;

X – показник дослідної групи, ммоль/л;

X_і – показник інтактної групи, ммоль/л.

Перерахунок середньоєфективної дози для людини виконали за методом [7] із використанням констант біологічної активності. В основі цього методичного прийому концепція, заснована на тому, що концентрація різних речовин у крові ссавців залежить від інтенсивності протилежних процесів – надходження та елімінації. При цьому видові відмінності в дозах лікарських препаратів залежать від видової інтенсивності перебігу цих процесів. З урахуванням ряду біометричних параметрів, що визначають витривалість ссавців до хімічних речовин і деяких фармакокінетичних показників, автори [7] запропонували формулу, котра дає можливість обчислити ED₅₀ або LD₅₀ для людини:

$$D_1 = R_1 \cdot D_2 / R_2,$$

де D₁ – доза для людини;

R₁=0,45 – коефіцієнт видової чутливості для людини;

D₂ – доза для тварини;

R₂=1,89 – коефіцієнт видової чутливості для щурів.

Результати та їх обговорення

Середньоєфективну дозу сполуки при пероральному введенні визначили на підставі залежності її активності від використаних доз методом пробіт-аналізу (табл. 1) [5].

На підставі даних про відсоток ефективності сполуки залежно від величин доз розраховували середньоєфективну дозу методом пробіт-аналізу (рис. 1).

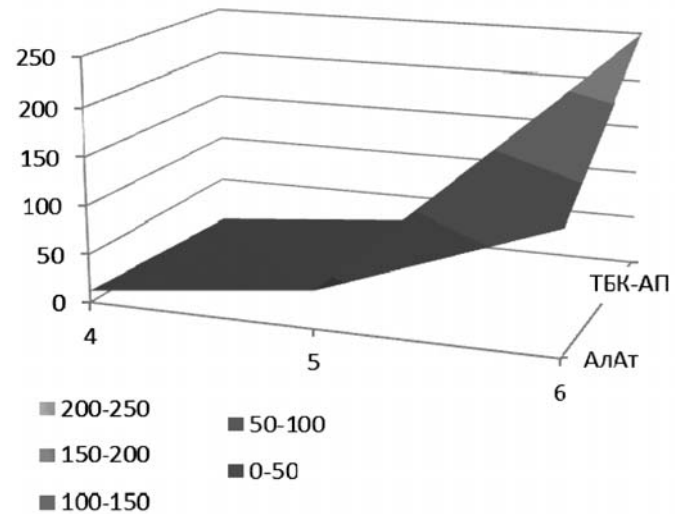


Рис. 1. Графік доз, що перетворені методом пробіт-аналізу.

Так, для досліджуваної речовини ЕД₅₀ (щодо зниження активності АлАт) становила 39,30 мг/кг, а ЕД₅₀ (щодо зниження ТБК-АП) – 23,21 мг/кг.

При перерахунку цієї дози для людини за коефіцієнтами видової чутливості отримуємо значення 5,53 мг/кг для сполуки 2.8; зважаючи, що середня маса людини становить 70 кг, добова доза дорівнюватиме 386,83 мг.

Висновки

У результаті дослідження довели ефективність 4-(алкіл, арил, гетерил)-5-(алкіл, арил, гетерил)-1,2,4-тріазолу при експериментальному токсичному гепатиті. Розраховували середньоєфективну дозу методом пробіт-аналізу та перераховували її для людини із використанням констант біологічної активності. Це допоможе в підборі режиму дозування протягом подальших фармакологічних досліджень перспективної біологічної сполуки 2.8 (4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол).

Список літератури

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Морозов С.Ю. Гепатопротектори в практиці врача-клініциста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 25.
3. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – № 13(147). – С. 14–18.
4. Полунина Т.Е. Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина; [под ред. И.В. Маева]. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.
5. Платонов А.Г. Дозовая зависимость постлучевой гибели. Рас-



- чет полудлетальной дозы ЛД50 методом пробитанализа / А.Г. Платонов, М.Я. Ахалая. – М. : МГУ, 2006. – 33 с.
6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологиия. – 2007. – Т. 7. – № 3–4. – С. 2090–2120.
 7. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АМН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513–1516.
 8. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.
 9. Donnelly KL Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / KL Donnelly, CI Smith, SJ Schwarzenberg [et al.] // J Clin Invest. – 2005; 115(5): 1343–51.
- References**
1. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhenia likarskykh zasobiv [Preclinic investigation medicines: metodich recomendation]*. Kyiv : Avicena [in Ukrainian].
 2. Morosov, S. Yu. (2009) *Gepatoprotektory v praktike vrachaklinicista [Hepatoprotectors in practice work of clinic doctor]*. *Russkij medicinskij zhurnal*, 11(1), 25 [in Russian].
 3. Nikitin, I. G. (2007) *Gepatoprotektory: mify i real'nye vozmozhnosti [Hepatoprotectors: myths and real opportunity]*. *Farmateka*, 13(147), 14–18 [in Russian].
 4. Polunina, T. Ye., Maiev, I. V. & Polunina, Ye. V. (2009) *Gepatologiya dlya prakticheskogo vracha [Hepatology for practice doctor]* / I. V. Maiev (Ed). Moscow: Avtorskaia academiia [in Russian].
 5. Platonov, A. G. & Ahalaia, M. Ya. (2006) *Dozovaya zavisimost' postluchevoj gibeli. Raschet poluletal'noj dozy LD50 metodom probitanaliza [Dose dependence of the post-radiation death. Calculation sublethal dose LD50 by probit analysis]*. Moscow: MHU [in Russian].
 6. Prozorovskij, V. B. (2007) *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij [Statistic analysis of the results of pharmacological studies]*. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaiya narkologiya*, 7(3–4), 2090–2120 [in Russian].
 7. Rybolovlev, Yu. R. & Rybolovlev, R. S. (1979) *Dozirovaniye veshhestv dlya mlekopitayushhikh po konstante biologicheskoy aktivnosti [Dosing substances for mammalian constant biological activity]*. *Zhurnal AMN SSSR*, 247(6), 1513–1516 [in Russian].
 8. Tkach, S. M. (2009) *E'ffektivnost' i bezopasnost' gepatoprotektorov s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny [Effectiveness and safety hepatoprotectors terms of evidence-based medicine]*. *Zdorov'e Ukrainy*, 6, 7–10.
 9. Donnelly, KL, Smith, CI, Schwarzenberg, SJ & [et al.] (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*, 115(5), 1343–51.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: belay_im@mail.ru.

Михайлюк Є.О., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: eomihayluk@mail.ru.

Парченко В.В., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцию 20.01.2014 г.

В. О. Черноус¹, А. О. Паламар¹, І. М. Яремій¹, Н. Д. Яковичук¹, М. В. Вовк²

Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, відновлення, антиоксидантна, протимікробна та протигрибкова активність.

Відновленням доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот із борогідридом натрію у водному розчині за наявності 20% розчину натрій гідроксиду синтезували [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, структуру яких підтвердили за результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H- та хромато-мас-спектрів. Первинний скринінг антиоксидантних властивостей показав, що в експериментах *in vitro* всі досліджувані речовини активні в діапазоні концентрацій 10⁻¹–10⁻³ моль/л. Найбільш виражену антиоксидантну дію виявили для [(5-гідроксиметил-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти у кінцевій концентрації 10⁻³ М, що вірогідно не відрізняється від показника дії тіотриазоліну в аналогічній концентрації. Встановили, що синтезовані речовини виявляють помірну протимікробну та протигрибкову активність.

Синтез и оценка антиоксидантного, противомикробного и противогрибкового действия [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио] уксусных кислот

В. А. Черноус, А. А. Паламар, И. М. Яремий, Н. Д. Яковичук, М. В. Вовк

Восстановлением доступных [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот с борогидридом натрия в водном растворе в присутствии 20% раствора гидроксида натрия синтезированы [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио]уксусной кислоты, структура которых подтверждена результатами измерений ИК-, ЯМР ¹H- и хромато-масс-спектров. Первичный скрининг антиоксидантных свойств показал, что в экспериментах *in vitro* все исследуемые вещества активны в диапазоне концентраций 10⁻¹–10⁻³ моль/л. Наиболее выраженное антиоксидантное действие обнаружено для кислоты в конечной концентрации 10⁻³ М, что достоверно не отличается от показателя действия тиотриазолина в аналогичной концентрации. Установлено, что синтезированные вещества проявляют умеренную противомикробную и противогрибковую активность.

Ключевые слова: [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты, восстановление, антиоксидантная, противомикробная и противогрибковая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 103–106

Synthesis and evaluation of antioxidant, antimicrobial and antifungal effect of [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids

V. O. Chornous, A. O. Palamar, I. M. Yaremii, N. D. Yakovychuk, M. V. Vovk

By reduction of available [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio] acetic acids with sodium borohydride in aqueous solution in presence of 20% solution of sodium hydroxide [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids were synthesized. Their structure was proved by results of measurements of IR-, NMR ¹H and chromatography-mass spectra. Primary screening of antioxidant properties showed that in *in vitro* experiments all of the studied compounds are active in range of concentrations between 10⁻¹–10⁻³ mole/l, and the highest antioxidant effect is shown by [(5-hydroxymethyl-1-(3-methylphenyl)-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acid in concentration 10⁻³ M, which is credibly the same as the effect of thiotriazolin in the same concentration. It was found that the synthesized compounds show moderate antimicrobial and antifungal effect.

Key words: [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids, reduction, antioxidant, antimicrobial and antifungal activity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 103–106

Похідні імідазолу належать до одного із найбільш перспективних типів гетероциклічних сполук, що застосовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомні передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів [1–3]. Аналіз даних фахової літератури засвідчує особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектра біоактивних похідних імідазолу, скринінговій оцінці їхніх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» та механізму дії [4,5].

Результати попередніх досліджень, котрі виконали на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету, показали, що деякі похідні [(1-арилімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот виявляють виражену протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну активність [6–8]. Це, у свою чергу, обґрунтовує доцільність подальших досліджень, що спрямовані на створення нових

антиоксидантних і протимікробних препаратів із більшою ефективністю та меншою токсичністю в порівнянні з наявними на фармацевтичному ринку лікарськими засобами. Тому для подальшого пошуку фармакологічно активних серед похідних названого типу імідазолів перспективним видається синтез і вивчення біологічної дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот.

Мета роботи

Синтез нових [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот і дослідження їхньої антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової активності.

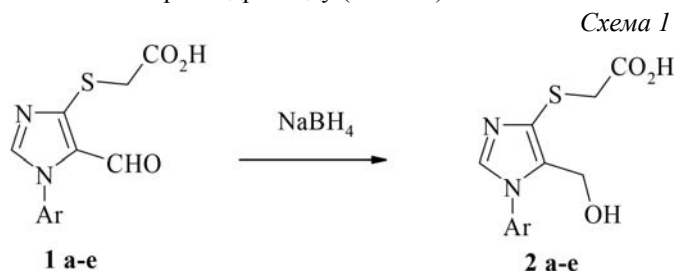
Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина

Для ефективного синтезу цільових [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (2 а-е) розроблено препаративний метод, який базується на відновленні доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот



(1 а-е) [6] борогидридом натрію (2 а-е) у водному розчині за наявності натрію гідроксиду (схема 1).



1 а-е
1, 2, Ar = Ph (а), 2-МеС₆Н₄ (б), 3-МеС₆Н₄ (в), 4-СlС₆Н₄ (г), 4МеС₆Н₄ (д), 1-С₁₀Н₇ (е).

Синтезовані імідазолілітіоцтові кислоти (2 а-е) (табл. 1) – кристалічні речовини світло-жовтого кольору з високими температурами топлення, добре розчинні у розчинах лугів та органічних розчинниках. Їхній склад і структуру підтверджено елементним аналізом і результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР¹Н- та хромато-мас-спектрів (табл. 1, 2). Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні широкі смуги поглинання гідроксильних (3440–3490 см⁻¹) і карбоксильних (2490–2830 см⁻¹) груп, що підтверджує їхню димерну природу у твердому стані. Спектри ЯМР¹Н похідних імідазолу (2 а-д), крім типових сигналів ароматичних замісників, характеризуються синглетами метиленових протонів фрагментів тіоцтової кислоти в інтервалі 3,59–3,63 м.ч. і метанолу в інтервалі 4,39–4,40 м.ч., а також широкими синглетами протонів гідроксильних груп в області 5,12–5,22 м.ч. У свою чергу, метиленові протони гідроксиметильної групи сполуки (2 е) прописуються у вигляді двох

дублетів при 4,06 та 4,42 м.ч із КССВ 12,0 Гц. Така спектральна картина, найвірогідніше, пов'язана з явищем атропоізомерії, що зумовлене стеричним ефектом нафтильного замісника в положенні 1 імідазольного циклу.

ІЧ-спектри синтезованих речовин у таблетках КВг записали на приладі UR-20. Спектри ЯМР¹Н в (CD₃)₂SO виміряли на спектрометрі Varian Mercury-400 (399,97 МГц), внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримали на приладі PE SCIEX API 150 EX (детектори UV (254 нм) та ELSD).

[(5-Гідроксиметил-1Н-імідазол-4-іл)тіо]цтові кислоти (2 а-е). До розчину 1 ммоль альдегіду (1 а-е) у 5 мл води додавали 1 мл 20% натрію гідроксиду, потім частинами 1 ммоль борогидриду натрію. Реакційну суміш витримували 12 год, підкислювали соляною кислотою; осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сушили.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук (2 а, в-е) dbrjufkb *in vitro* [9] за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного пероксидного окислення ендогенних ліпідів печінки щурів, котру встановлювали за концентрацією одного із кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) – малонового альдегіду (МА) в досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували у мкмоль/г тканини.

Під час роботи зі щурами дотримувались вимог Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (18.03.1986 р.).

Таблиця 1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук (2 а-е)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2 а	87	155-157	264	54.32	4.65	10.43	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	54.53	4.58	10.60
2 б	77	157-159	278	55.79	5.13	10.24	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
2 в	80	170-172	278	55.89	5.15	10.25	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
2 г	85	188-190	298	48.72	3.79	9.21	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	48.25	3.71	9.38
2 д	79	153-155	278	56.01	4.98	9.87	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
2 е	78	177-178	314	60.96	4.59	9.04	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	61.13	4.49	8.91

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР¹Н спектри сполук (2 а-е)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ Н, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	ОН	С(О)ОН	
2 а	3455	2490-2810	3.59 с (2Н, CH ₂), 4.39 с (2Н, CH ₂), 5.18 уш.с (ОН), 7.27-7.56 м (5H _{аром.}), 7.82 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.54 ш. с (1Н, COOH)
2 б	3440	2520-2800	2.01 с (3Н, CH ₃), 3.59 с (2Н, CH ₂), 4.32 с (2Н, CH ₂), 5.12 ш.с (ОН), 7.31-7.62 м (4H _{аром.}), 7.79 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.62 ш. с (1Н, COOH)
2 в	3490	2500-2820	2.39 с (3Н, CH ₃), 3.62 с (2Н, CH ₂), 4.41 с (2Н, CH ₂), 5.17 ш.с (1Н, ОН), 7.29-7.44 м (4H _{аром.}), 7.96 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.70 ш.с Н ² _{імідазол}
2 г	3460	2520-2830	3.63 с (2Н, CH ₂), 4.43 с (2Н, CH ₂), 5.22 ш.с (1Н, ОН), 7.62-7.68 м (4H _{аром.}), 8.01 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.690 ш.с (1Н, COOH)
2 д	3450	2520-2810	2.38 с (3Н, CH ₃), 3.62 с (2Н, CH ₂), 4.40 с (2Н, CH ₂), 5.13 ш.с (1Н, ОН), 7.35 д (2H _{аром.} , J=8.0 Гц), 7.49 д (2H _{аром.} , J=8.0 Гц), 7.95 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.68 уш. с (1Н, COOH)
2 е	3445	2490-2830	3.67 с (2Н, CH ₂), 4.06 д (1Н, J=12.0 Гц), 4.42 д (1Н, J=12.0 Гц), 4.73 ш.с (1Н, ОН), 6.54-8.13 м (7H _{аром.}), 8.09 с (1Н, Н ² _{імідазол}), 12.77 ш.с (1Н, COOH)



Декапітацію тварин здійснювали під легким ефірним наркозом, відділяли печінку, заморожували і на льоду готували 5% гомогенат, використовуючи 50 мМ трис-НСІ-буфер, що містить 12 мкМ солі Мора. У центрифужні пробірки вносили 0,7 мл буфера, 0,1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буфера), 0,2 мл розчину синтезованої сполуки (відомої концентрації), 1 мл 5% гомогената печінки та інкубували в термостаті протягом 30 хв при температурі 37°C. У контрольні проби замість розчину речовини, що досліджували, додавали 0,2 мл буфера. Для визначення початкового рівня МА реакцію зупиняли відразу ж додаванням 2 мл охолодженої 10% трихлороцтової кислоти, а в дослідні (з досліджуваною сполукою) і контрольні – після 30 хв інкубації. Центрифугували (1500 об/хв, 10 хв) і в надосадовій рідині визначали вміст МА за реакцією із ТБК. Для цього до 2 мл центрифугату додавали 2 мл 0,8% розчину ТБК і протягом 10 хв нагрівали на киплячій водяній бані. Оптичну густину хромогену, що утворився, визначали спектрофотометрично при $\lambda=532$ нм. Інтенсивність процесів пероксидації ендогенних ліпідів визначали за різницею показників оптичної густини проб до і після інкубації.

Статистичний аналіз результатів (у перерахунку на вміст МА в мкмоль/г тканини) виконали з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента [10]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100 % концентрацію МА в контрольних пробах, що становили 115,03±0,24 та 116,57±0,24 мкмоль/г тканини.

Концентрації синтезованих речовин обрано в межах концентрацій досліджених для тіотріазоліну (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), у структурі якого містяться фрагменти триазолу та тіогліколевої кислоти, який у медичній практиці використовується як ефективний антиоксидант [11].

Антибактеріальну та протигрибкову активність визначали модифікованим мікрометодом дворазових серійних розведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [12,13]. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій і грибів, а саме *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Aspergillus niger* (*Asp. niger*), які часто викликають інвазивні процеси в організмі людини. Чисту культуру *S. aureus*

інкубували 24 год у МПБ при 37±1°C (рН=7,4±0,2), отримували суспензію бактеріальних клітин до кінцевої кількості 10⁵ КУО/мл. Виділену чисту культуру *Asp. niger* культивували на живильному агарі Сабуро при 30±1°C (рН=5,5–5,7) до 7 діб, отримували суспензію грибкових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10⁵КУО/мл. Концентрацію доводили відповідно до 0,5 стандарта McFarland за візуальним контролем [12,13].

Із досліджуваних сполук готували дворазові серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7,8 мкг/мл). Визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук щодо *S. aureus* оцінювали після 24 год інкубації, а щодо *Asp. niger* – після 48–72 год. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФСК) оцінювали за найменшими розведеннями сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження (табл. 3), усі аналізовані сполуки в системі *in vitro* виявляють антиоксидантну дію, хоча речовини 2 а, 2 д і 2 е не відзначаються високою активністю. Ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатіндукованого ВРОЛ *in vitro* при дії речовин 2 а, 2 д і 2 е у діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻¹–10⁻³М коливався в межах від 7,28 до 16,33%.

Найвищий антиоксидантний ефект виявили для речовин 2 в і 2 г, при цьому ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатіндукованого ВРОЛ при дії сполуки 2 г у досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻³ М коливався у межах від 24,95 до 28,86%, а сполуки 2 в – від 27,52 до 35,68% відповідно при порівнянні з показниками контролю, що практично не відрізняється від показника дії тіотріазоліну в аналогічній кінцевій концентрації.

У результаті експериментального дослідження антибактеріальної дії встановили, що сполука 2 б проявляє мінімальну бактеріостатичну активність у концентрації 62,5 мкг/мл, сполуки 2 в-е є менш активними, і їх МБСК становила 125 мкг/мл. Бактерицидна активність синтезованих сполук щодо *S. aureus* перевищувала 500 мкг/мл.

Вивчаючи фунгістатичну дію щодо *Asp. niger*, визначили,

Таблиця 3

Антиоксидантна активність [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (2 а, в-е) *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
2 а	99,85±0,07*,**	14,35	99,46±0,07*,**	14,68	101,90±0,12*,**	12,58	104,48±0,07*,**	10,37	98,43±0,12*,**	15,56
Контроль 1	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
2 в	81,45±0,12*,**	29,20	83,38±0,12*,**	27,52	82,22±0,24*,**	28,52	73,98±0,81*,**	35,68	83,25±0,14*,**	27,63
2 г	81,83±0,12*,**	28,86	83,50±0,07*,**	27,41	85,31±0,12*,**	25,84	86,34±0,07*,**	24,95	85,43±0,19*,**	25,73
Контроль 2	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-
2 д	101,26±0,07*,**	13,13	97,53±0,07*,**	16,33	108,08±0,12*,**	7,28	102,55±0,07*,**	12,03	106,28±0,07*,**	8,83
2 е	97,53±0,07*,**	16,33	100,49±0,07*,**	13,80	102,93±0,19*,**	11,70	99,59±0,24*,**	14,57	100,49±0,07*,**	13,80
Контроль 1	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
Тіотріазолін	70,64±0,56*	38,59	73,98±0,19*	35,68	77,33±0,25*	32,78	76,43±0,24*	33,56	79,13±0,12*	31,21
Контроль 2	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-

Примітки: * – достовірно щодо контролю (p≤0,05); ** – достовірно щодо тіотріазоліну (p≤0,05).

що сполука 2 є активною у концентрації 31,25 мкг/мл, хоча її фунгіцидна активність проявляється у концентрації 250 мкг/мл. Сполука 2 д активна в концентрації 62,5 мкг/мл, але не виявляє фунгіцидного ефекту (МБ₅₀₀>500 мкг/мл). Інші синтезовані сполуки, зокрема 2 б та 2 г, є менш дієвими, і їх мінімальна фунгістатична концентрація становила 125 мкг/мл, а фунгіцидна – більше ніж 500 мкг/мл. Найменш активною виявилась сполука 2 в із фунгістатичною дією в концентрації 250 мкг/мл та мінімальною фунгіцидною – більше ніж 500 мкг/мл.

Список літератури

1. Abdel-Wahab B.F. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles / B.F. Abdel-Wahab, G.E. Awad, F.A. Badria // *Eur J Med Chem.* – 2011. – Vol. 46(5). – P. 1505–1511.
2. Rani N. Imidazoles as Potential Antifungal Agents: A Review / N. Rani, A. Sharma, G. Kumar [et al.] // *Min. Rev. in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. – № 11. – P. 1626–1655.
3. Balasubramanian N. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium / N. Balasubramanian, S. Deepika, K. Pradeep // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 8. – P. 1119–1140.
4. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio- and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles / [Maddila. Suresh, Palakodu. Lavanya and Chunduri. Venkata Rao] // *Der Pharmacia Lettre.* – 2010. – № 2(4). – P. 393–402.
5. Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydroimidazo [1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa Original Research Article / Hans P.L. Steenackers, Denis S. Ermolat'ev, Bharat Savaliya [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 19. – № 11. – P. 3462–3473.
6. Chornous V.A. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / V.A. Chornous, A.A. Palamar, I.N. Yaremii [et al.] // *Pharm. Chem. Journ.* – 2013. – Vol. 47. – № 2. – P. 96–98.
7. Чорноус В.О. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцетові кислоти, синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В.О. Чорноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // *Вісник фармації.* – 2013. – № 2(74). – С. 30–33.
8. Патент № 68451, Україна МКП (2012/01) А61К31/00 С07 D 233/00 Заявл. 07.09.2011. Опубл. 26.03.2012 Бюл. № 6. – 4 с.
9. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – № 44(4). – P. 1396–1404.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Савустьяненко А.В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А.В. Савустьяненко // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – № 15. – С. 19–21.
12. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: учебное пособие / [под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной]. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
13. Куликов С.Н. Антимикотическая активность хитозана с различной молекулярной массой и его влияние на морфологию клеток дрожжеподобных грибов / [С.Н. Куликов, Р.З. Хайруллин, С.А. Лисовская и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* – 2010. – № 2. – Т. 12. – С. 32–36.

References

1. Abdel-Wahab, B. F., Awad, G. E., & Badria, F. A. (2011). Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *European Journal of*

Висновки

1. Відновленням [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцетових кислот борогідридом натрію отримали нові [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцетові кислоти.
2. Встановили, що найбільш виражена антиоксидантна активність (35,68%) у системі *in vitro* характерна для {[5-гідроксиметил-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцетової кислоти в кінцевій концентрації 10⁻³ М.
3. Показали, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну та протигрибкову дію.

Medicinal Chemistry, 46(5), 1505–1511.

2. Rani, N., Sharma, A., Kumar, G., et al. (2013) Imidazoles as Potential Antifungal Agents: A Review. *Min. Rev. in Med. Chem.*, 13(11), 1626–1655.
3. Narasimhan, B., Sharma, D., & Kumar, P. (2011). Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Medicinal Chemistry Research*, 20(8), 1119–1140.
4. Maddila, S., Palakodu, L. & Chunduri, V. R. (2010) Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio- and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*, 2(4), 393–402.
5. Steenackers, H. P. L., Ermolat'ev, D. S., Savaliya, B., et al. (2011) Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa Original Research Article. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(11), 3462–3473.
6. Chornous, V. A., Palamar, A. A., Yaremii, I. N., et al. (2013) Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids. *Pharm. Chem. Journ.*, 47(2), 96–98.
7. Chornous, V. O., Palamar, A. O., Yaremii, I. M., Burdeniuk, I. P., Vovk, M. V. (2013) [[5-(3-Oxo-1-propenil)-1H-imidazol-4-yl]tiootstovi kysloty, syntez, antyoksydantna ta antimikrobna atyvnyst [[5-(3-Oxo-1-propenil)-1H-imidazol-4-yl]tiooacetic acids. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity]. *Visnyk farmatsii*, 2(74), 30–33. [in Ukrainian].
8. Vovk, M. V., Chornous, V. O., Palamar, A. O. & Yaremii, I. M. [(1-Phenyl-5-formyl-1H-imidazol-4-yl) thio]acetic acid and its 5-alkilidenderivatives that exhibit antioxidant properties. Patent № 68451, Ukraine MKP (2012/01) A61K31/00 C07 D 233/00 Bull № 6: Publish. 26.03.2012. 4 p.
9. Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396–1404.
10. Glanc, S. (1999) *Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]*. – Moscow: Praktika. [in Russian].
11. Savust'yanenko, A. V. (2008) *Vizitnaya kartochka ukrainkoj farmakologii: tiotriazolin (fiziologicheskije i klinicheskije aspekty primeneniya) [Business Card Ukrainian Pharmacology: thiotriazoline (physiological and clinical aspects of the application)]*. *Novosti medicyny i farmacii*, 15, 19–21. [in Ukrainian].
12. Labinskaya, A. S., Blinkova, L. P., Eshhina, A. S. (Eds.) (2010) *Obshhaya i sanitarnaya mikrobiologiya s tekhnikoj mikrobiologicheskikh issledovanij [General microbiology and sanitary appliances with microbiological studies]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
13. Kulikov, S. N., Khairullin, R. Z., Lisovskaya, S. A., Glushko, N. I., Tikhonov, V. E., Stepnova, E. A., et al. (2010) Antimikoticheskaya aktivnost' khitozana s razlichnoj molekulyarnoj massoj i ego vliyanie na morfologiyu kletok drozhepodobnykh gribov [Antimycotic activity of chitosan with different molecular mass and its influence in fungal cell morphology]. *Problemy meditsinskoj mikologii*, 12(2), 32–36.

Відомості про авторів:

Чорноус В.О., доцент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Паламар А.О., здобувач, асистент каф. фармації, Буковинський державний медичний університет, E-mail: pal.alina26@mail.ru.
Яремій І.М., доцент каф. біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, Буковинський державний медичний університет.
Яковичук Н.Д., доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет.
Вовк М.В., д. хім. н., професор, Інститут органічної хімії НАН України.

Поступила в редакцію 22.01.2014 г.

Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло

Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл -(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, актопротекторна активність.

Синтезували нові солі, похідні 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот. Встановили будову та вивчили фізико-хімічні властивості цих сполук, дослідили їхню актопротекторну активність. Визначили взаємозв'язок між будовою солей та їхньою актопротекторною дією. Серед речовин, що синтезували, виділили сполуки із вираженою актопротекторною активністю, які можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення з метою впровадження в медичну практику як оригінальні лікарські засоби.

Синтез и актопротекторная активность солей 2-(5-(4-метоксифенил (3,4,5-триметоксифенил))-1,2,4-триазол-3-илтию)-ацетатных кислот

Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло

Синтезированы новые соли, производные 2-(5-(4-метоксифенил (3,4,5-триметоксифенил))-1,2,4-триазол-3-илтию)-ацетатных кислот. Установили строение и изучили физико-химические свойства этих соединений, изучили их актопротекторную активность. Установили взаимосвязь между строением полученных солей и их актопротекторным действием. Среди синтезированных веществ найдены соединения с выраженной актопротекторной активностью, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования с целью внедрения в медицинскую практику в качестве оригинальных лекарственных средств.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, актопротекторная активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 107–111

Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl (3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acids

Yu. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko, Ye. S. Pruglo

New salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl(3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)-acetic acids have been synthesized. The structure has been proven and the physical-chemical properties and actoprotective activity of the synthesized compounds have been studied. The relationship between the structure of the obtained salts and actoprotective activity has been detected. Compounds with expressed activity, have been found among the synthesized compounds and can be recommended for further study in order to introduce into medical practice as original medicines.

Key words: 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, actoprotective activity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 107–111

Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, а інколи і до виснаження фізичних і психічних можливостей організму [1–3]. Для людей, особливо тих, які мешкають у великих містах, набув великого значення синдром хронічної втоми, для якого характерні зниження захисних механізмів адаптації, імунітету та працездатності [1,3]. Основною причиною цього є тривалі фізичні і психологічні навантаження середньої та високої інтенсивності.

Для покращення фізичної і розумової діяльності люди у звичайних та екстремальних умовах використовують різні препарати рослинного і тваринного походження, проте ці засоби не мають достатньої фармакологічної активності й високої ефективності [3], але призводять до звикання, залежності, характеризуються токсичністю. Крім того, їхня позитивна дія на фізичну працездатність людини виявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно, якщо є необхідність швидко усунути або запобігти появі фізичної втоми. Синтетичні препарати мають низку побічних дій.

Як відомо, однією з найбільш поширених у фармацевтичній галузі групою гетероциклічних сполук є похідні

1,2,4-тріазолу [16], які застосовуються у багатьох галузях.

Зацікавленість учених у дослідженнях синтетичних і біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу зумовлена тим, що сполуки, котрі створені на його основі, – малотоксичні, і переважна більшість із них виявляє різноманітні види фармакологічної дії.

Мета роботи

Продовження пошуку нових малотоксичних і високоефективних речовин серед похідних 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот із потенційною актопротекторною активністю; встановлення зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Більшість гетерилкарбонових кислот, у тому числі і 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатні кислоти, важко розчинні у воді [6], тому для покращення розчинності у воді ми отримали солі 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот як з органічними, так і з неорганічними основами (рис. 1). Крім того, названі речовини є дуже перспективними для пошуку біологічно активних сполук [6,7], оскільки їхня фармакологічна дія складається з активності як аніона, так і катіона.

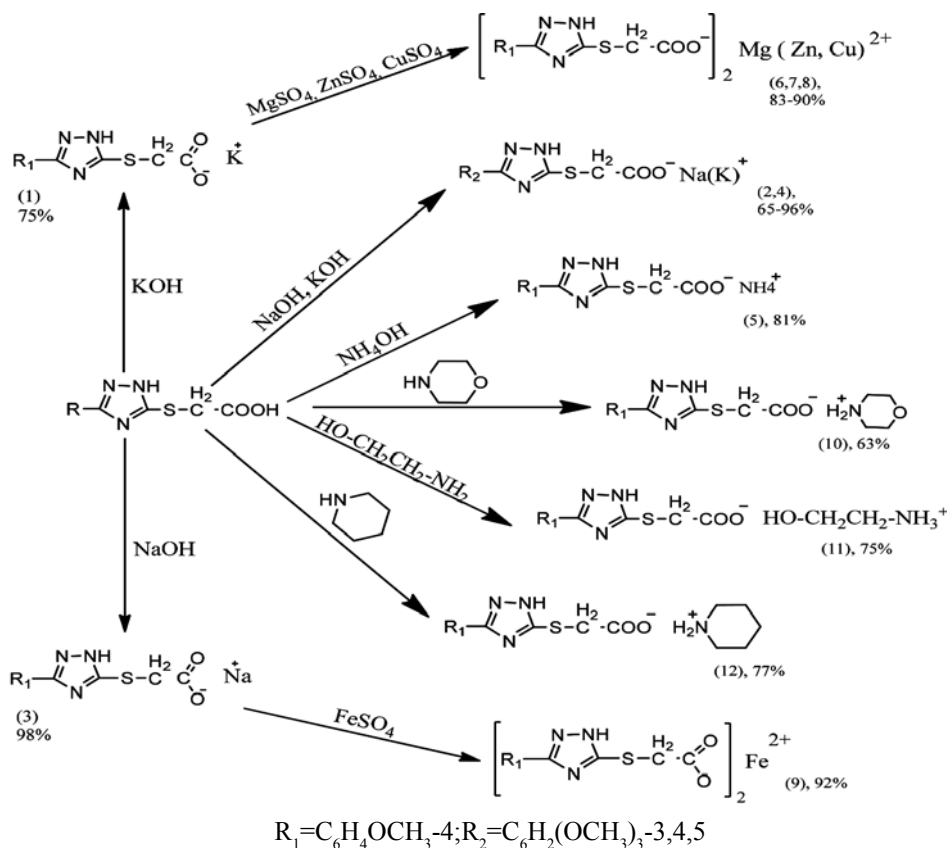


Рис. 1. Схема синтезу солей 2-(5-(4-метоксифеніл -(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот.

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи солей 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот

№ сполук	R ₁	R ₂ ⁺	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	¹ H ЯМР (δ, м.ч., ТМС)
1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	K	240–243	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SK	75	13,48(1H,c,N ²), 7,07-7,93(4H,m,C ₆ H ₄), 4,07(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃)
2	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	K	230–232	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₅ SK	98	13,45(1H,c,N ²), 6,83(2H,c,C ₆ H ₂), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,87(9H,t,-O-CH ₃)
3	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Na	68–70	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SNa	98	13,51(1H,c,N ²), 7,04-7,95(4H,m,C ₆ H ₄), 3,99(2H,c,S-CH ₂), 3,82(3H,c,-O-CH ₃)
4	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	Na	238–240	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₅ SNa	98	13,51(1H,c,N ²), 6,84(2H,c,C ₆ H ₂), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,84(9H,t,-O-CH ₃)
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	NH ₄	228–230	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	98	13,50(1H,c,N ²), 7,05-7,98(4H,m,C ₆ H ₄), 4,02(2H,c,S-CH ₂), 3,83(3H,c,-O-CH ₃)
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Mg	217–218	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SMg	90	13,50(1H,c,N ²), 7,05-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,07(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃)
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Zn	182–184	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SZn	83	13,51(1H,c,N ²), 7,07-7,94(4H,m,C ₆ H ₄), 4,04(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃)
8	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Cu	141–143	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SCu	83	13,55(1H,c,N ²), 7,09-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,03(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃)
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Fe	205–207	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SFe	92	13,52(1H,c,N ²), 7,03-7,95(4H,m,C ₆ H ₄), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,81(3H,c,-O-CH ₃)
10	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	морфоліній	95–97	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	75	13,50(1H,c,N ²), 7,03-7,98(4H,m,C ₆ H ₄), 4,05(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃), 3,52-4,07(4H,m,C ₄ H ₁₀ NO)
11	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	НОС ₂ H ₄ NH ₃	155–157	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	96	13,52(1H,c,N ²), 7,07-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃), 3,52-4,07(4H,m,C ₄ H ₁₀ NO), 3,63(1H,c,CH ₂ -OH), 4,24(2H,t,CH ₂ -OH ₂), 3,53(2H,t,NH ₃ -CH ₂), 6,96(2H,t,NH ₃ -CH ₂)
12	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	піперидиній	195–197	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	95	13,54(1H,c,N ²), 7,05-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,03(2H,c,S-CH ₂), 3,83(3H,c,-O-CH ₃), 1,63-3,35(4H,m,C ₅ H ₁₂ N)



**Результати визначення елементного складу солей
2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот**

№ сполук	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	43,77	3,44	13,54	10,43	43,55	3,32	13,85	10,57
2	42,83	3,46	11,23	8,92	42,96	3,88	11,56	8,82
3	46,03	3,74	14,08	11,47	45,99	3,51	14,63	11,16
4	44,51	3,96	12,25	9,04	44,96	4,06	12,10	9,23
5	46,30	5,12	20,03	11,21	46,80	5,00	19,85	11,36
6	45,17	3,42	15,01	11,23	45,78	3,49	14,56	11,11
7	40,15	3,21	12,43	9,67	40,07	3,06	12,75	9,73
8	40,44	3,14	12,09	9,55	40,30	3,07	12,08	3,87
9	42,04	3,18	13,31	09,87	42,27	3,15	13,13	10,02
10	52,22	5,72	15,87	9,08	52,12	5,72	15,90	9,10
11	47,53	5,36	17,17	9,79	47,84	5,56	17,7	9,82
12	54,82	6,43	15,83	9,17	54,84	6,33	15,99	9,15

Амонійні, натрієві та калієві солі 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (1–5, *табл. 1,2,3*) синтезували взаємодією відповідних кислот з амоніаком, натрій або калій гідроксидами у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника (*рис. 1*). Сухий залишок кристалізували з етанолу.

Магнієву, цинкову, мідну, а також сіль заліза (II) 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (6,7,8,9) отримано взаємодією 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти із відповідними сульфатами (*рис. 1*).

Солі 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот з органічними основами (10–12, *табл. 1–3*) (морфолін, піперидин, моноетаноламін) синтезували взаємодією вихідних речовин у середовищі етанолу з подальшою фільтрацією продуктів (сполука 11) чи випаровуванням розчинника. Фізико-хімічні константи солей наведено в *таблиці 1*.

Таблиця 3

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей
2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл.	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$
1	1357/1583	1593	1490	700
2	1355/1563	1596	1493	703
3	1364/1558	1600	1495	685
4	1359/1549	1600	1499	679
5	1377/1593	1610	1500	704
6	1363/1585	1598	1502	697
7	1352/1571	1577	1492	689
8	1342/1539	1609	1498	687
9	1359/1577	1591	1501	693
10	1346/1536	1587	1496	707
11	1371/1586	1605	1503	701
12	1344/1595	1600	1500	701

© Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, 2014

Результати та їх обговорення

Будову всіх синтезованих солей (1–12) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (*табл. 2*) і ІЧ-спектрофотометрії [5] (*табл. 3*). В ІЧ-спектрах усіх синтезованих сполук наявні смуги поглинання C=N-груп при 1610–1587 см⁻¹, C-S-груп – при 707–679 см⁻¹, а також симетричні й асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять COO-групи у межах 1377–1344 см⁻¹ та 1595–1523 см⁻¹ відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при 1510–1471 см⁻¹, що вказує на наявність у їхній структурі ароматичних замісників [5].

У ПМР-спектрах синтезованих солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіюацетатних кислот фіксуються інтенсивні синглети в інтервалі 3,81–3,87 м.ч., що свідчать про наявність у структурі всіх речовин, які досліджували, протонів метоксигруп. Також фіксуються однопротонні синглети NH групи при N² атомі 1Н-1,2,4-тріазолового циклу при 13,48–13,55 м.ч. Сигнали протонів ароматичного кільця сполук із 4-метоксифенільним радикалом інтерпретуються мультиплетним сигналом в області 7,92–7,98 м.ч., на відміну від синглетних сигналів ароматичного кільця сполук із 3,4,5-триметоксифенільними замісниками, що фіксуються при 6,83–6,84 м.ч. Також ПМР-спектри сполук відрізняються наявністю сигналу протонів метиленової групи в інтервалі 4,01–4,7 м.ч. Підтвердженням наявності органічних катіонів є мультиплетний сигнал в області 3,52–4,07 м.ч. силою 4 протонні одиниці (вказує на наявність морфоліній-катіона), мультиплетний сигнал протонів піперидиній-катіона – при 1,63–3,35 м.ч. Катіон моноетаноламонію відзначається наявністю синглетного сигналу гідроксильної групи при 3,63 м.ч., а також сигналів протонів CH₂ груп при 4,24 та 6,96 м.ч., NH₃ групи при 6,96 м.ч.

Експериментальна хімічна частина

Окремі фізико-хімічні властивості синтезованих сполук вивчали за методами, що наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записували у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1%) на спектрофотометрі Spexord M-80 у ділянці 4000–500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв).

ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, розшифровували їх за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Натрій і калій 2-(5-(4-метоксибеніл-, (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (1–4)

Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-(4-метоксибеніл-, (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл води випаровують на водяній бані. Сухий залишок кристалізують з етанолу. Жовті кристалічні речовини легкокорозійні у воді, важкорозійні в органічних розчинниках.

Амоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат (5)

Розчин 0,01 моль 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (11) в 30 мл 25% розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку 21 – білий кристалічний порошок, легкокорозійний у воді, важкорозійний в етанолі. Для аналізу сполуку 5 перекристалізовано з етанолу.

Магній, цинк, купрум (II), ферум (II) 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (6–9)

До розчину 0,01 моль 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль калій (натрій) гідроксиду. Розчиняють при нагріванні та додають 0,01 моль MgSO₄ (ZnSO₄, CuSO₄, FeSO₄). Осад білого (Mg⁺⁺, Zn⁺⁺), зеленого (Cu⁺⁺), коричневого (Fe⁺⁺) кольору відфільтровують і промивають етанолом, висушують, отримують речовини 6–9 (табл. 1,2,3).

Морфоліній, піперидиній, моноетаноламоній 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (10–12)

Розчин 0,01 моль відповідної 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти, 0,01 моль відповідної органічної основи (морфолін, піперидин, моноетаноламін) у 50 мл метанолу залишають на 24 години, продукти реакції відфільтровують. Жовті кристалічні сполуки розчинні у воді, мало розчинні в ефірі, хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з етанолу.

Вивчення актопротекторної активності похідних похідних 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот показало, що ці сполуки проявляють актопротекторну активність в інтервалі -3,08–42,57%.

Сполуки 1, 3, 6–12 виявляли помірну актопротекторну активність, підвищуючи дію з інтервалом 7,04–40,04%. Серед них визначено сполуки 10–12, що перевищують еталон порівняння рибоксин в інтервалі від 9,58 до 14,39%. Це морфоліній, піперидиній, моноетаноламоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (спо-

лука 1, табл. 4), що містить метоксибенільний радикал і катіони органічних основ, заміна яких на катіони Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Zn⁺⁺, Cu⁺⁺, Fe⁺⁺(1, 3, 6–9, табл. 4) супроводжувалась зменшенням дії до 7,04% (P>0,05).

Заміна катіону моноетаноламонію на катіон морфолінію та піперидинію у 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетаті призводить до зменшення актопротекторної дії (сполуки 10, 12, табл. 4).

Введення катіона калію та натрію призводить до підвищення активності, тоді як заміна 3,4,5-триметоксибенільного на 4-метоксибенільний у молекулі калій або натрій 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату зумовлює зменшення актопротекторної дії (сполуки 2, 4, табл. 4).

Таблиця 4

Актопротекторна активність солей 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот

№ з/п	Код сполуки /група	Середня тривалість примусового плавання щурів, М±m	P	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
1	Контроль	193,71±3,733		0
2	1	211,56±7,857	>0,05	9,62
3	2	187,05±11,025	>0,05	-3,08
4	3	222,18±5,127	<0,05	15,12
5	4	188,48±13,244	>0,05	-2,34
6	5	275,16±15,428	<0,05	42,57
7	6	200,79±13,142	>0,05	7,04
8	7	226,25±17,235	<0,05	17,23
9	8	237,71±16,053	<0,05	20,58
10	9	223,16±20,157	>0,05	15,63
11	10	254,79±14,542	<0,05	32,02
12	11	270,27±13,454	>0,05	40,04
13	12	261,00±11,045	>0,05	35,23
14	Рибоксин	242,50±14,724	>0,05	25,65

Введення 3,4,5-триметоксибенільного радикалу в молекулі 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату призводить до зменшення актопротекторної дії, на відміну від 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату (сполуки 1, 3, 5–12, табл. 4).

Найбільш вираженою актопротекторною активністю (42,57% (P<0,05)) характеризується амоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат (сполука 5, табл. 4), що містить при C₅ вуглецевому атомі 1,2,4-тріазолового циклу 4-метоксибенільний замісник, при C₃ вуглецевому атомі – карбоксильну групу та катіон амонію.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження актопротективної дії виконали на групі білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. При вивченні актопротекторної активності використали метод примусового плавання із навантаженням в 10% від ваги щура [2]. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання здійснювали до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Температура води становила 24–26°C. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння рибоксин вводили внутрішньочеревно у



дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до початку занурення тварин. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували контрольну групу тварин, які внутрішньочеревно отримували фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення [2]. Результати дослідження статистично опрацьовували за допомогою критерію Фішера (табл. 4).

Висновки

Синтезовано ряд нових солей похідних 2-(5-(4-метоксифеніл)-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-

ацетатної кислоти, будову яких підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Досліджувані сполуки, похідні 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти, виявляють актопротекторну активність.

Найбільш вираженою актопротекторною активністю (42,57% ($P < 0,05$)) характеризується амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат, активність якого перевищує дію відомого еталонного препарату рибоксину на 16,92%.

Список літератури

1. Гаврев А.И. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндольного ряда / А.И. Гаврев, В.В. Марышева, П.Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 2. – С. 25–30.
 2. Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.И. Виноградов, В.Ф. Катков, С.С. Лосев, А.В. Смирнов. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
 3. Денисенко П.П. Проблема фармакологической защиты организма при действии экстремальных факторов / П.П. Денисенко // Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека. – М., 1986. – С. 330.
 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 5. Казыцына Л.А. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казыцына, Н.Б. Куплетская. – М.: Высш. шк., 1971. – 264 с.
 6. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тію)-2-(карбоксиметилтію)-карбонотіюіл)гідразиноацетатних кислот / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – Т. 2 (клінічна медицина): матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2008». – С. 87–92.
 7. Синтез та біологічна активність солей та естерів 2-(5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот / А.С. Гоцуля, Є.Г. Книш, І.М. Шевченко [та ін.] // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: материалы науч.-практ. конф. (22 марта 2007 г.). – Х., 2007. – С. 25–26.
- Referenses**
1. Gavrev, A. I., Marysheva, V. V. & Shabanov, P. D. (2010) Akto-
protektornoe dejstvje antigipoksantov tiazoloindol'nogo ryada
[Actoprotective action antihypoxants tiazoloindolnogo series]
Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 73(2), 25–30.
 2. Bobkov, Yu. G., Vinogradov, V. I., Katkov, V. F., Losev, S. S. & Smirnov, A. V. (1984) *Farmakologicheskaya korrekciya utomleniya. [Pharmacological correction of fatigue]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
 3. Denisenko, P. P. (1986) Problema farmakologicheskoy zaschity organizma pri dejstvii ekstremal'nyh faktorov. [Problem pharmacological protection of the organism under the influence of extreme factors]. *Fiziologiya ekstremal'nyh sostoyanij i individual'naya zaschita cheloveka*. Moscow [in Russian].
 4. Stefanov, O. V. (Eds) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv. [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avicena [in Ukrainian].
 5. Kazicyna, L. A. & Kupletskaya, N. B. (1971) *Primenenie UF-, IK-, i YaMR-spektroskopii v organicheskoy himii. [Application of UV, IR, and NMR Spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Vyssh. shk. [in Russian].
 6. Kaplaushenko, A. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I. [et al.]. (2008) Syntez i gostra toksychnist solei 2-(5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-tio)-2-(karboksimetiltio)-karbonotioil)gidrazinoacetatnih kislot. [Synthesis and acute toxicity of salts of 2-(5-R-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thio)-2-(carboxymetyltio)-carbonotioil)hidrazinoatsetatnyh acids]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky: Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference (Issue 21), (Vol. 2), (S. 87–92)*. Zaporozhye [in Ukrainian].
 7. Goculya, A. S., Knish, E. G. & Shevchenko, I. M. (2007) Syntez ta biolohichna aktyvnist solei ta esteriv 2-(5-R-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot. [Synthesis and biological activity of the salts and esters of 2-(5-R-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazoles-3-iltio) acetic acid]. *Lekarstva – cheloveku. Sovremennye problemy sozdaniya, issledovaniya i aprobacii lekarstvennyh sredstv; Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (S. 25–26)*. Kharkiv [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Самелюк Ю.Г., ст. лаборант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, sameluk@bk.ru.

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакології ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 09.01.2014 г.

Л. Б. Суходуб, Т. П. Осолодченко, Г. Е. Христьян, Л. Г. Штикер, Г. М. Козубова, Н. М. Шульга,
В. В. Невмержицький, В. В. Казмірчук

Вплив протимікробних компонентів біокомпозитних матеріалів на основі гідроксиапатиту на адгезію мікроорганізмів

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ», м. Харків

Ключові слова: мікроорганізм, адгезія, гідроксиапатит, хітозан, срібло.

Вивчили вплив біоматеріалу на основі гідроксиапатиту із вмістом хітозану та іонів срібла на процес адгезії мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 щодо формалінованих еритроцитів людини. Як контроль обрали гідроксиапатит без додавання протимікробних засобів. Результати експерименту засвідчили, що в порівнянні з контрольним зразком додавання іонів срібла знижує індекс адгезивності *E. coli* ATCC 25922 на 40%, а хітозану – від 22% до 39% залежно від концентрації. Індекс адгезивності *S. aureus* ATCC 25923 під дією іонів срібла зменшується на 23%, а під впливом хітозану – на 27%.

Влияние противомикробных компонентов биокompозитных материалов на основе гидроксиапатита на адгезию микроорганизмов

Л. Б. Суходуб, Т. П. Осолодченко, Г. Е. Христьян, Л. Г. Штикер, А. Н. Козубова, Н. Н. Шульга, В. В. Невмержицький, В. В. Казмірчук

Изучено влияние биоматериала на основе гидроксиапатита с содержанием хитозана и ионов серебра на процесс адгезии микроорганизмов *E. coli* ATCC 25922 и *S. aureus* ATCC 25923 по отношению к формализованным эритроцитам человека. Контролем служил образец гидроксиапатита без содержания противомикробных средств. Результаты эксперимента показали, что по сравнению с контрольным образцом внесение ионов серебра в состав композита снижает индекс адгезивности *E. coli* ATCC 25922 на 40%, а хитозана – от 22% до 39% в зависимости от концентрации. Индекс адгезивности *S. aureus* ATCC 25923 под влиянием ионов серебра уменьшается на 23%, а под влиянием хитозана – на 27%.

Ключевые слова: микроорганизм, адгезия, гидроксиапатит, хитозан, серебро.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 112–114

Influence of antimicrobial components of the hydroxyapatite based biocomposites on microorganisms adhesion

L. B. Sukhodub, T. P. Osolodchenko, G. E. Khristyian, L. G. Shtiker, G. M. Kozubova, N. M. Shulga, V. V. Nevmerzhitsky, V. V. Kazmirchuk

Adhesion of *E. coli* ATCC 25922 and *S. aureus* ATCC 25923 to the formalin-treated erythrocytes, influenced by the biomaterial, based on the hydroxyapatite with the content of silver ions and chitosan was studied. As a control was chosen hydroxyapatite without impurities. Results of the experiment showed that the addition of silver ions and chitosan to the biomaterial reduces by 40% and 22–39%, respectively, adhesive microorganism index (AMI) of the *E. coli* ATCC 25922, compared with control. Adhesive microorganism index of *S. aureus* ATCC 25923 was reduced for 23% and 27% under action of silver ions and chitosan respectively.

Key words: microorganism, adhesion, hydroxyapatite, chitosan, silver.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 112–114

У процесі виникнення післяопераційних ускладнень, зумовлених мікробними агентами, що набувають усе більшої полірезистентності до антибіотиків, значну роль відіграє адгезивна активність мікроорганізмів як фактор запуску інфекційного процесу [1]. Адгезія залежить, з одного боку, від особливостей поверхневої структури патогенів, з іншого, – від наявності відповідних рецепторів для прикріплення на поверхні клітин макроорганізму [2]. Відомо, що бактерії прикріплюються до епітеліальних клітин за допомогою особливих білково-полісахаридних макромолекул – адгезинів.

У зв'язку зі значним ростом кількості імплантацій у хірургічній ортопедії та стоматології в останні десятиліття, зусилля учених зосереджені на вивченні взаємодії бактерій із матеріалом поверхні імплантів і розробці сучасних матеріалів, котрі б протидіяли їх адгезії та розвитку гнійно-запальних ускладнень [3].

Робота присвячена дослідженню біоматеріалів на основі гідроксиапатиту (ГА) із вмістом хітозану та срібла як протимікробних композитних речовин. Гідроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ широко застосовується для імплантації у стоматології та ортопедії.

Хітозан – полісахарид, один із небагатьох природних

катіонітів. Макромолекули хітозану мають велику кількість функціональних гідроксильних та аміногруп, що дозволяє йому зв'язувати водорозчинні речовини, у тому числі бактеріальні токсини, лікарські засоби, комплексні сполуки (наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота) [4]. Хітозан є біодеградаційно стійким матеріалом, має гарну біосумісність із нативними тканинами, характеризується протимікробними властивостями [5,6]. За даними фахової літератури [7], існує прямий зв'язок між антибактеріальною активністю хітозану та характеристиками поверхні стінки бактеріальної клітини. Грамнегативні бактерії є більш чутливими до позитивно заряджених аміногруп хітозану. Величина щільності негативного заряду на поверхні мікробної клітини визначає ступінь пригнічуючої дії хітозану на цю клітину.

Протимікробні властивості іонів срібла відомі ще з античних часів, і нині вони мають широке практичне застосування в медицині [8].

Мета роботи

Дослідження здатності протимікробних компонентів (хітозан, іони срібла), що входять до складу біоматеріалів на основі гідроксиапатиту (ГА), впливати на процес адгезії мікроорганізмів різних таксономічних груп.



Матеріали і методи дослідження

Для вивчення адгезії мікроорганізмів застосовували загальноприйнятну методику, котра передбачає використання формалізованих еритроцитів людини О (1) групи Rh (+). Еритроцити використовували як універсальну модель еукаріотичних клітин хазяїна, адже вони мають на своїй поверхні глікофорин – речовину, що ідентична глікокаліксу епітеліальних клітин [9,10].

Досліджували такі зразки:

ГА-контроль (без протимікробних компонентів);

ГА+Ag (іони срібла, 0,001 г/л);

ГА+ хітозан (0,025г/л);

ГА+хітозан (0,1 г/л);

Тест-культури мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923.

Для дослідження адгезії зразки готували так: суспензії дрібнодисперсних порошків (зразки 1–4) із концентрацією 4 мг/мл в 0,5% оцтової кислоти залишали при температурі 37°C на ніч. Досліджувані культури мікроорганізмів вирощували протягом 24 годин на скошеному м'ясо-пептонному агарі (МПА), використовували суспензію мікроорганізмів із концентрацією 10⁹ клітин/мл у фізіологічному розчині (0,9% NaCl). До пробірок із підготованими зразками 1–4 вносили суспензію мікроорганізмів та по 0,5 мл зависі формалізованих еритроцитів, що підготовлена згідно з методикою [9]. Суміш інкубували при температурі 37°C протягом 30 хвилин, періодично струшуючи. На ретельно знежиреному предметному склі готували мазок суспензії, що досліджували, висушували при кімнатній температурі, фіксували мазок етиловим спиртом, фарбували за Романовським – Гімзою (для *E. coli*) та за Грамом (для *S. Aureus*).

Методом світлової мікроскопії по кожному мікроорганізму для кожного зразка обстежували й обраховували не менше ніж 50 еритроцитів (по 10 еритроцитів у 5 різних полях зору).

Адгезію мікроорганізмів оцінювали за індексом адгезивності мікроорганізмів (ІАМ), який розраховували за формулою:

$$ІАМ = \frac{СПА}{КУЕ} \cdot 100\% ,$$

де ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів (середня кількість мікробних клітин, адгезованих на одному еритроциті, що бере участь у адгезивному процесі);

СПА – середній показник адгезії (середня кількість мікроорганізмів, що прикріпились до 1 еритроцита, при підрахунку не менше ніж 50 еритроцитів);

КУЕ – коефіцієнт участі еритроцитів (відсоток еритроцитів, що мають на поверхні адгезовані мікроорганізми).

Під час оцінювання критеріїв адгезії вважали, що при значенні ІАМ ≤ 1,75 мікроорганізм був неадгезивним; від 1,76 до 2,5 – низькоадгезивним; від 2,51 до 4,0 – середньоадгезивним, > 4,0 – високоадгезивним.

Результати експериментів опрацьовували за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003. Для порівняння відмінностей дослідних груп із контрольною використовували однофакторний дисперсійний аналіз і критерій Даннета.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження аналізували вплив протимікробних компонентів (хітозан, срібло) на адгезію та обчислювали індекс адгезивності мікроорганізмів (табл. 1,2).

Таблиця 1

Показники адгезії *E. coli* ATCC 25922 за наявності гідроксиапатиту із протимікробними компонентами

Тип зразка	СПА, М±SD	КУЕ, %	ІАМ	ІАМ, % від контролю
ГА-контроль	1,82±0,21	52	3,48	100
ГА+ Ag	1,14±0,18*	54	2,10	60
ГА+0,025 г/л хітозану	1,31±0,19*	62	2,11	61
ГА+0,1 г/л хітозану	1,17±0,15*	43	2,71	78

Примітки: М – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення; * – відмінності статистично значущі в порівнянні з контрольною групою (p≤0,05).

Таблиця 2

Показники адгезії *S. aureus* ATCC 25923 за наявності гідроксиапатиту із протимікробними компонентами

Тип зразка	СПА, М±SD	КУЕ, %	ІАМ	ІАМ, % від контролю
ГА-контроль	2,02±0,32	58	3,50	100
ГА+ Ag	1,36±0,26*	50	2,71	77
ГА+0,025г/л хітозану	1,30±0,14*	51	2,55	73
ГА+0,1г/л хітозану	1,33±0,16*	52	2,54	73

Примітки: М – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення, * – відмінності статистично значущі в порівнянні з контрольною групою (p≤0,05).

Встановили, що тест-штами мікроорганізмів *E. coli* ATCC 25922 та *S. aureus* ATCC 25923 були високоадгезивними (ІАМ = 4,64 і 4,47 відповідно). У зразках ГА(К), які не містили протимікробних домішок і були обрані як контрольні, відбулось часткове зменшення ІАМ обох мікроорганізмів (3,48 і 3,50 відповідно), що є результатом дії 0,5% оцтової кислоти, котра входила до складу суспензії як розчинник. У зразках ГА+Ag відбулось зниження ІАМ *E. coli* та *S. aureus* на 40% та 23% у порівнянні із контрольним. Додавання хітозану в зразках 3 і 4 знизило ІАМ обох культур від 22% до 39%. Очевидно, таке зниження індексу адгезивності мікроорганізмів демонструє ефективність дії іонів срібла та хітозану.

Висновки

1. Додавання хітозану та іонів срібла до біоматеріалів на основі гідроксиапатиту підвищує їхні протимікробні властивості.

2. Під дією іонів срібла, котрі додавали до матеріалу покриття, знижується індекс адгезивності *E. coli* ATCC 25922 щодо формалізованих еритроцитів – на 40%, а *S. aureus* ATCC 25923 – на 23%.

3. Хітозан у складі біоактивного покриття зменшує індекс адгезивності мікроорганізму *E. coli* ATCC 25922 від 22% до 39% залежно від концентрації, а *S. aureus* ATCC 25923 – на 27%.

4. Результати дослідження свідчать про перспективність створення медичних імплантів на основі гідроксиапатиту з додаванням іонів срібла та хітозану для застосування їх в ортопедії та стоматології.



Список літератури

1. Towner K.J. Mechanism of acquired resistance / K.J. Towner // *Antimicrobial chemotherapy* / 4th ed. In: Greenwood D. – Oxford; New York : Oxford University Press, – 2001. – P. 145–155.
2. Черкес Ф.К. Микробиология / [под редакцией Ф.К.Черкес]. – М.: Медицина, 1986. – 512 с.
3. Ploux L. Bacteria/material interfaces: role of the material and cell wall properties / L. Ploux, A. Ponche, K. Anselme // *Journal of Adhesion Science and Technology*. – 2010. – V. 24. – no 13–14. – P. 2165–2201.
4. Bernkop S. Comparative in vitro study of different chitosan-complexing agent conjugates / S. Bernkop, J. Freudl // *Pharmazie*. – 1999. – V. 54. – P. 369–371.
5. Vande Vord P.J. Evaluation of the biocompatibility of chitosan scaffold in mice / P.J. Vande Vord, H.W.T. Matthew, S.P. Desilva [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – V. 59. – P. 585–590.
6. Eugene K. Implantable application of chitin and chitosan / K. Eugene, Y.L. Lee // *Biomaterials*. – 2003. – V. 24. – P. 2339–2349.
7. Chung Y. Relationship between antibacterial activity of chitosan and surface characteristics of cell wall / Y. Chung, Y. Su, C. Chen [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2004. – V. 25(7). – P. 932–936.
8. Klassen H.J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver / H.J. Klassen // *Burns*. – 2000. – V. 26. – no 2. – P. 131–138.
9. Брилис В.И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В.И. Брилис, Т.А. Брилис, Х.П. Ленцер, А.А. Ленцер // *Лабораторное дело*. – 1986. – № 2. – С. 210–212.
10. Осолодченко Т.П. Адгезивні властивості мікроорганізмів та методи їх визначення : метод. рек. / [уклад. Т.П. Осолодченко та ін.] ; МОЗ України, АМН України, Укр.центр НМІ та ПЛР. – К.: Знання України, 2009. – 19 с.

References

1. Towner, K. J. (2001) Mechanism of acquired resistance // *Antimicrobial chemotherapy* / 4th ed. In: Greenwood D. – Oxford; New York : Oxford University Press, 145–155.
2. Cherkes, F. K. (Ed.) (1986) *Mikrobiologiya* [Microbiology]. Moscow: Medicine [in Russian].
3. Ploux, L., Ponche, A., & Anselme, K. (2010). Bacteria/Material Interfaces: Role of the Material and Cell Wall Properties. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 24(13-14), 2165–2201.
4. Bernkop, S. & Freudl, J. (1999) Comparative in vitro study of different chitosan-complexing agent conjugates. *Pharmazie*, 54, 369–371.
5. Vande Vord, P. J., Matthew, H. W. T., Desilva, S. P. & [et al.] (2002) Evaluation of the biocompatibility of chitosan scaffold in mice. *J. Biomed. Mater. Res.* 59, 585–590.
6. Eugene, K. & Lee, Y. L. (2003) Implantable application of chitin and chitosan. *Biomaterials*, 24, 2339–2349.
7. Chung, Y., Su, Y., Chen C. & [et al.] (2004) Relationship between antibacterial activity of chitosan and surface characteristics of cell wall. *Acta Pharmacol Sin.* 25(7), 932–936.
8. Klassen, H.J. (2000) A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns*, 26(2), 131–138.
9. Brilis, V. I., Brilis, T. A., Lentser, Kh. P. & Lentser, A. A. (1986) Metodika izucheniya adgezivnogo processa mikroorganizmov [Methodology of study of microorganisms adhesive process]. *Laboratornoe delo*, 2, 210–212 [in Russian].
10. Osolodchenko, T. P. (2009) *Adkhezivni vlastyivosti mikroorganizmiv ta metody yikh vyznachennia: metodychni rekomendatsii*. [Adhesive properties of microorganisms and methods of their determination: methodical recommendations]. Kyiv: Znanntia Ukrainy [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Суходуб Л. Б., к. хім. н., ст. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ», E-mail: l.sukhodub@gmail.com.

Осолодченко Т.П., к. біол. н., ст. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Христян Г.Є., мол. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Штикер Л.Г., провідний інженер, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Козубова Г.М., мол. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Шульга Н.М., к. біол. н., ст. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Невмержицький В.В., мол. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Казмірчук В.В., к. мед. н., ст. науковий співробітник, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМНУ».

Поступила в редакцію 05.11.2013 г.

Т. Н. Литвиненко

Перспективы использования полимерных пленок для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: воспаление, пленка, хинозол, мочеполовая система.

Лечение бактериальных вагинозов занимает сегодня одно из значимых мест в гинекологической практике. Разработка вагинальных пленок с хинозолом позволит расширить ассортимент лекарственных препаратов для терапии этой патологии.

Перспективи використання полімерних плівок для лікування запальних захворювань сечостатевої системи у жінок

Т. М. Литвиненко

Лікування бактеріальних вагінозів посідає сьогодні одне зі значущих місць у гінекологічній практиці. Розробка вагінальних плівок із хінозолом дасть можливість розширити асортимент лікарських препаратів для терапії цієї патології.

Ключові слова: запалення, плівка, хінозол, сечостатева система.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 115–117

Perspective of polymeric films use for treatment of urogenital system inflammatory diseases in women

T. M. Litvinenko

At present treatment of bacterial vaginosis has the great importance in gynaecological practice. Development of vaginal films with Chinosol will allow to widen assortment of medications for therapy of this pathology.

Key words: inflammation, film, Chinosol, urogenital system.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 115–117

Воспалительные заболевания мочеполовых органов, этиологическими агентами которых могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы, являются одной из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологам [1]. Это обусловлено возможностью развития таких заболеваний, как хламидиоз, трихомониаз, кандидоз, вагинальный бактериоз и др., приводящих к хроническим заболеваниям, бесплодию, внематочной беременности, психоэмоциональным проблемам и т.п. [3].

Мочеполовые пути женщин представляют собой экологическую нишу, каждый биотип которой колонизирован определенной популяцией микроорганизмов [3].

Изменения вагинального биоценоза связаны с выработкой эндогенных эстрогенов и поддерживается с помощью сложной системы нейрогуморальной регуляции [4].

К настоящему времени достоверно установлено, что влагалище здоровой женщины содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, 95–98% из которых представлено лактобактериями [1,5].

Одним из самых широко распространенных заболеваний у женщин является бактериальный вагиноз. Именно он характеризуется резким снижением количества лактобактерий и повышением численности облигатных анаэробов [4].

Основными клиническими симптомами бактериального вагиноза являются наличие влагалищных выделений, часто с неприятным запахом, 25–30% пациенток могут отмечать жжение, зуд, боли в области наружных половых

органов. Симптомы воспаления, как правило, отсутствуют и появляются при сочетании с другими инфекционными агентами [2].

Другое наиболее распространенное заболевание у женщин – хламидиоз, вызванный *Chlamidia trachomatis*. Хламидии обладают тропизмом к эпителиальным клеткам, поэтому любые изменения pH среды ведут к поражению шейки матки (49–93%) [2].

Современная фармакотерапия этих заболеваний основывается на применении антибиотиков (азитромицин, доксициклин, цефтриаксон и др.) и препаратов, производных имидазолов (метронидазол, орнидазол, секнидазол и др.). Она эффективна в отношении микробных инвазий, но с наличием значительного количества побочных эффектов (высокая токсичность, плохая переносимость, возникновение резистентности к источникам патологии, необходимость длительного применения, сложность применения в период беременности, лактации и в педиатрической практике) [2].

Достижения последних десятилетий подтверждают необходимость применения в этих целях щадящих лекарственных средств, минимизирующих риск побочных эффектов от применения, обладающих высокой биодоступностью и комплаентностью [7].

Ассортимент препаратов в арсенале терапии данной патологии ограничен и не соответствует требованиям клиницистов. Это обусловлено недостаточной эффективностью предлагаемых промышленных средств, а также узким спектром их антимикробного действия [2,4].



Разработка новых лекарственных композиций для гинекологической практики с комбинированным противомикробным, противовоспалительным, репаративным действием, направленным на повышение активности иммунного статуса, является актуальной задачей отечественной медицинской и фармацевтической науки [6]. В этой связи разработка мягких лекарственных форм – вагинальных пленок с препаратами, комплексно воздействующими на вирусные инфекции, – является актуальной для современной гинекологии.

Выбор состава такой композиции должен основываться на данных патогенеза бактериальных и грибковых поражений полового тракта, особенностями клиники и анатомо-физиологическими особенностями строения женских половых органов [5].

Учитывая все факторы, а также данные специализированной литературы о применении полимерных пленок для местного и общего оказания терапевтического действия, при лечении воспалений уrogenиталий выбор пал на вагинальные пленки.

Полимерные пленки широко применяются в офтальмологии (глазные лекарственные пленки) и стоматологии (Л.Н. Давтян, 2006) [6].

В качестве лекарственного вещества выбрали хинозол – производное 8-оксихинолина, который широко применяется как антисептическое средство. Кроме того, хинозол относится к антибактериальным, антигрибковым средствам, малотоксичен и не вызывает раздражающего действия [4].

Возможность введения хинозола в полимерную пленку позволит оказывать антибактериальное действие непосредственно в очаге поражения уrogenиталий, не вызывая раздражения слизистой оболочки и инактивации препарата белками. Полимерная матрица позволит хорошо закрепиться на пораженном участке, регулируемо высвобождать лекарственное вещество и быстро достигать уровня концентрации в крови [6].

Цель работы

Разработать оптимальный состав вагинальных пленок с хинозолом.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования взят хинозол (8-оксихинолина сульфат).

Исследования проведены в соответствии с моделью 2-факторного эксперимента [7].

Высвобождение хинозола из лекарственных пленок проводили в воду очищенную методом равновесного диализа по Кривчинскому при $t = 37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофан марки «Купрофан» [2].

Количественное содержание хинозола в пленках проводили титриметрическим методом (ГФУ 1 изд.).

Пленочные массы готовили с использованием полимерных основ и пластификаторов, широко используемых в химико-фармацевтической промышленности [6].

Содержание хинозола в каждой прописи составило 0,01 г.

Параметр оптимизации – интенсивность высвобождения хинозола из пленок через 45 мин.

Результаты и их обсуждение

Изучено влияние носителей – полимерных основ и пластификаторов, широко применяемых в заводском производстве [6], – на интенсивность высвобождения хинозола. Пленочные массы готовили по всем правилам приготовления пленочных масс на полимерных носителях [7].

Приготовление пленочных масс согласно прописи каждой ячейки плана проводили по методике: в фарфоровой чашке замачивали рассчитанное количество высокомолекулярного соединения частью воды очищенной; через 30 минут после полного набухания основы добавляли пластификатор и перемешивали до однородности; в части воды растворяли хинозол, полученный концентрат смешивали с готовой основой и перемешивали до однородности. Готовые пленочные массы разливали в формы и высушивали при температуре $30 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 суток до постоянной массы пленки.

Результаты определения высвобождаемости хинозола из вагинальных пленок через 45 мин в диализатах и матрица планирования эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения интенсивности высвобождения хинозола (%) из пленок

Фактор А	Фактор В				Сумма
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
A ₁	60,18	58,13	57,49	57,01	232,81
A ₂	30,18	29,05	28,17	27,00	114,40
A ₃	55,77	54,18	54,00	53,31	217,26
A ₄	68,55	67,13	65,11	65,01	265,80
Сумма	214,68	208,49	204,77	202,33	830,27

Примечания: А – вид основы-носителя: А₁ – метилцеллюлоза; А₂ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза; А₃ – биополимер растворимый; А₄ – желатин; фактор В – пластификатор: В₁ – глицерин; В₂ – пропиленгликоль; В₃ – полиэтиленгликоль 400; В₄ – твин 80.

Параметром оптимизации выбрана интенсивность высвобождения хинозола из пленок через 45 минут. Высвобождение хинозола из пленок проводили на приборе «вращающаяся корзинка». В таблице 2 представлены результаты дисперсионного анализа.

Таблица 2

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по интенсивности высвобождения хинозола из вагинальных пленок

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (f)	Средний квадрат (Ms)	F _{эксп.}	F _{табл.}
Фактор А	3200,58	3	1068,86	1430,10	3,9
Фактор В	16,553	3	5,517	7,39	3,9
Ошибка	6,717	9	0,746	-	-
Общая ошибка	3223,85	15	-	-	-

Как следует из полученных данных, на интенсивность высвобождения хинозола из пленок существенное влияние оказывает природа основы-носителя ($F_{\text{эксп.}} 7,39 > F_{\text{табл.}} 3,9$). Проведена проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана.



По влиянию вида пленкообразующего вещества и пластификатора на степень высвобождения хинозола из вагинальных пленок полученные данные расположили в такой последовательности: $A_4 > A_1 > A_3 > A_2$; $B_1 (B_2) > B_3 (B_4)$.

Таким образом, оптимальное высвобождение хинозола из вагинальных пленок обеспечивает композиция 5% желатина с пластификатором глицерином.

Для дальнейших исследований отобран такой состав вагинальных пленок с хинозолом (на одну пленку): хинозол – 0,01 г, желатин – 0,5 г; глицерин – 0,7 г; вода очищенная – 4 мл.

Выводы

1. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов (вида носителя и пластификатора) для создания вагинальных пленок с хинозолом для терапии кандидозных вульвовагинитов.

2. Изучено влияние этих фармацевтических факторов на интенсивность высвобождения хинозола. Установлено, что желатиновая основа с пластификатором глицерином обеспечивает максимальное высвобождение вещества.

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем / В.П. Адашкевич. – М. : Мед. книга, 2006. – 425 с.
2. Байрамов Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения препарата клиндамицин в терапии больных с антибактериальным вагинозом / Г.Р. Байрамов, В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 5. – С. 6.
3. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А.А. Воробьев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 704 с.
4. Каминский В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза / В.В. Каминский, А.А. Саханова, М.В. Зеленская. – К., 2007. – 30 с.
5. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
6. Современный взгляд на лекарственную форму / В.А. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Куминиченко [и др.] // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко [та ін.]; під ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
2. Bajramov, G. R., Priliepskaya, V. N. & Czallagova, E. V. (2006) Ocenka e'ffektivnosti i bezopasnosti primenenija preparata klindamicin v terapii bol'nyh s antibakterial'nym vaginozom [Valuation of efficiency and safety klindamicin in antibacterial vaginosis therapy] *Ginekologiya*, 8(5), 6. [in Russian].
3. Vorob'yov A. A. (2006) *Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology] Moscow: Mieditsinskoie informatsionnoie agienstvo. [in Russian].
4. Kaminskiy, V. V., Sakhanova, A. A. & Zelenskaya, M. V. (2007) *Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya bakterial'nogo vaginoza* [Modern look on problem of bacterial vaginosis treatment] Kyiv. [in Ukrainian].
5. Nazarova, E. K., Gimmelfarb, E. I. & Sozaeva, L. G. (2003) *Mikrobiocinoz vlagalishha i ego narusheniya* [Microbiocynosis of vagina and its malfunctions] *Klinicheskaya i laboratornaya diagnosyika*, 2, 25–32. [in Russian].
6. Bagirova, V. A., Dyomina, N. B. & Kuminichenko, N. A., et al. (2002) *Sovremennyy vzglyad na lekarstvennuyu formu* [Modern look on dosage form] *Farmatsia*, 2, 24–26. [in Russian].
7. Hroshovyi, A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008) *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii* [Mathematic planning of experiment at carrying out of scientific research in pharmacy] T. A. Hroshovyi (Ed.) Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].

References

1. Adaskevich, V. P. (2006) *Infekcii, peredavaemye polovym putem* [Sexually transmitted infections]. Moscow: Miedkniha. [in Russian].

Сведения об авторе:

Литвиненко Т.Н., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: Dom_doctor@bigmir.net.

Поступила в редакцию 07.02.2014 г.

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. І. Ткаченко

Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотріазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії

Запорізький державний медичний університет,
НВО «Фарматрон»

Ключові слова: тіотріазолін, ізоніазид, суміш, хроматографія.

Сьогодні велику увагу приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, зокрема високоефективній рідинній хроматографії. Під час дослідження розробили методику поєднаного визначення вмісту ізоніазиду та тіотріазоліну у штучній суміші цим методом, а саме підбір рухомої та нерухомої фази. Це складне завдання, оскільки компоненти мають різну кислотно-основну природу: тіотріазолін – кислотний характер, ізоніазид – доволі сильна основа. Отримані хроматограми відповідають усім вимогам нормативної документації і будуть використані для розробки методів стандартизації для таблеток ІТ.

Подбор оптимальных условий анализа искусственной смеси изониазида и тиотриазолина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромилева, З. Б. Моряк, Г. И. Ткаченко

Сегодня большое внимание уделяют новым физико-химическим методам исследований лекарственных средств, в частности высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе исследования разработана методика совместного определения содержания изониазида и тиотриазолина в искусственной смеси этим методом, а именно подбор подвижной и неподвижной фазы. Это непростая задача, поскольку компоненты имеют разную кислотно-основную природу: тиотриазолин – кислотный характер, изониазид – достаточно сильное основание. Полученные хроматограммы отвечают всем требованиям нормативной документации и будут использованы для разработки методов стандартизации для таблеток ИТ.

Ключевые слова: тиотриазолин, изониазид, смесь, хроматография.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 118–120

Choice of optimal conditions of Isoniazid and Thiotriazolin artificial mixture analysis by high-performance liquid chromatography method

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylyova, Z. B. Moryak, H. I. Tkachenko

At present a great attention is paid to the novel physicochemical methods of drugs analysis, notably high-performance liquid chromatography. Our investigation resulted in the development of simultaneous detection of Isoniazid and Thiotriazolin content in artificial mixture by high-performance liquid chromatography method, notably choice of mobile and immobile phase. It is not easy because both components have different acid-base nature: Thiotriazolin has acid character and Isoniazid is rather strong base. Besides, during our research we chose optimal conditions of analysis: column, eluent, rate of mobile phase, analytical wavelength of detector and volume of input probe. Received chromatograms satisfy all requirements of standards and will be used for the development of standardization methods for «IT» tablets.

Key words: Thiotriazolin, Isoniazid, mixture, chromatography.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 118–120

Щорічно у світі на туберкульоз хворіють 10 млн осіб, 3 млн помирають, із них 8 тис. хворих помирають щодня. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 1/3 населення Землі туберкульозна паличка вже знаходиться в організмі [9,10]. В Україні епідемія туберкульозу зареєстрована з 1995 р. [7], і вона прогресує, набуває широкі масштаби. За статистикою, у країні щодня реєструють 82 нових хворих на туберкульоз, 30 із них помирають [7]. Лікування туберкульозу є складним завданням, що потребує тривалого і комплексного підходу [4].

У зв'язку з високою токсичністю протитуберкульозних препаратів для зниження токсичності та зменшення побічних реакцій різних груп препаратів активно застосовують антиоксиданти. Результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень показали: препарат тіотріазолін (морфоліній-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) має високу антиоксидантну і мембраностабілізуючу активність [3]. У результаті досліджень встановили ефективність створення

комбінованого лікарського препарату, який містить ізоніазид (препарат І ряду для лікування туберкульозу) і тіотріазолін (антиоксидант).

Мета роботи

Розробка методики спільного визначення вмісту ізоніазиду та тіотріазоліну у штучній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [1,2,5,6,8], зокрема підбір рухомої і нерухомої фази.

Це складне завдання, оскільки компоненти мають різну кислотно-основну природу: тіотріазолін – кислотний характер, ізоніазид – доволі сильна основа.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотріазолін, необхідно розробити оптимальні методи стандартизації. Для цього ми виготовили штучну суміш, яка містить ізоніазид і тіотріазолін у співвідношенні 4:1. Вивчили можливість поєднаного визначення діючих речовин у різних рухомих і нерухомих фазах.

Результати та їх обговорення

Дослідження виконали на модельній суміші ізоніазиду та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1, котра близька за складом до суміші з оптимальним терапевтичним ефектом. За основу взяли відому методику аналізу тіотріазоліну на зворотній фазі з використанням кислого фосфатного буфера (РНЗ) при довжині хвилі 220 нм. У цих умовах тіотріазолін існує у вигляді вільної кислоти (час утримання – майже 8 хв) (рис. 1), а ізоніазид – у вигляді солі і виходить майже у мертвого об'єму колонки, що не дозволяє коректно виконувати його кількісний аналіз (рис. 2).

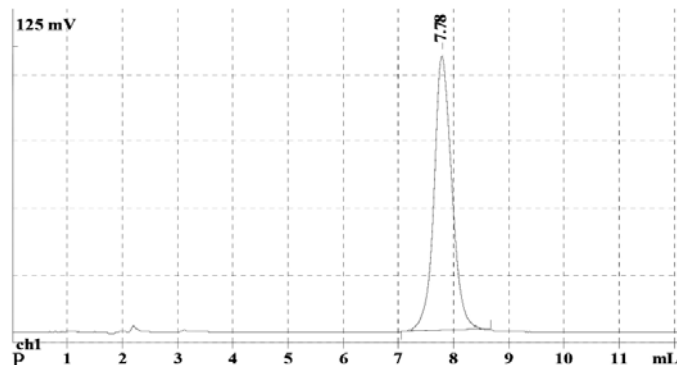


Рис. 1. 0,4 мг/мл тіотріазоліну у воді. Елюент: 10% метанолу – 90% фосфатного буфера. Фаза – С18.

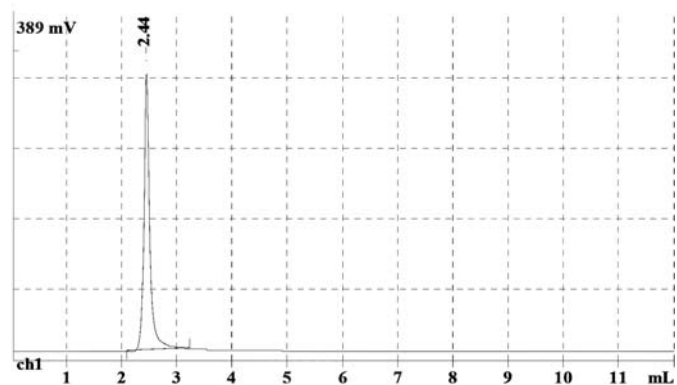


Рис. 2. 0,4 мг/мл ізоніазиду у воді. Елюент: 10% метанолу – 90% фосфатного буфера. Фаза – С18.

Надалі пошук умов здійснення аналізу виконали при варіюванні рН і заміні фосфатного сольового буфера на органічні кислоти (оцтову і мурашину) і буферні суміші на їхній основі. Однак буфери на основі органічних кислот мають занадто високе індивідуальне поглинання при довжині хвилі 220 нм, що знижує чутливість аналізу і не відповідає нашим вимогам (рис. 3).

Далі як рухому фазу використовували 0,1% водний розчин кислоти мурашиної, що дало можливість (у порівнянні з фосфатним буфером) незначно подовжити час утримання ізоніазиду і дуже сильно – тіотріазоліну, при цьому значно подовжується час аналізу. При подальшому збільшенні рН (із використанням елюентів на базі формиатного буфера) подовжується час утримання ізоніазиду і зменшується час утримання тіотріазоліну, але при цьому значно погіршується форма піків за рахунок співіснування протонованих і вільних форм аналітів (рис. 4).

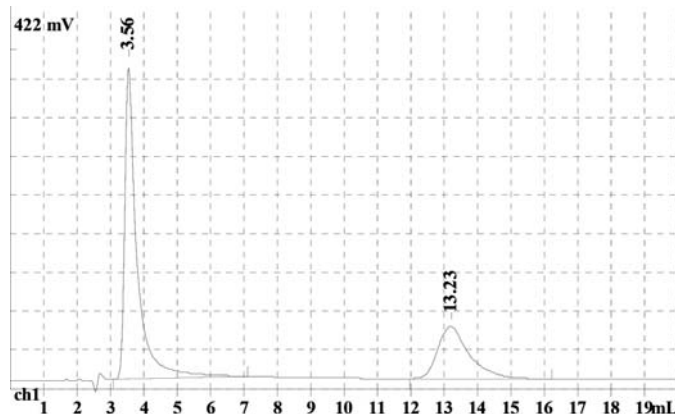


Рис. 3. 0,4 мг/мл тіотріазоліну і 0,4 мг/мл ізоніазиду в воді. Елюент: 5% метанолу – 95% 0,1% розчину НСООН. Фаза – С18.

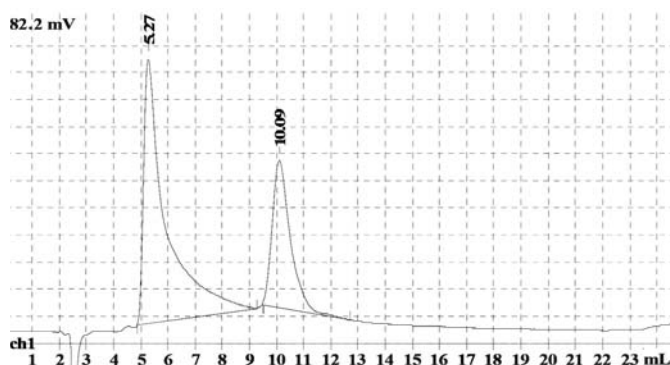


Рис. 4. 0,4 мг/мл тіотріазоліну і 0,4 мг/мл ізоніазиду в елюенті. Елюент: 10% метанолу – 90% формиатного буфера (рН~3.4). Фаза – С18.

Необхідне для поєднаного визначення ізоніазиду та тіотріазоліну збільшення часу утримання ізоніазиду можна досягти при додаванні іон-парного реагенту (наприклад, додецилсульфоната натрію) в елюент, що містить 10% метанолу і 90% фосфатного буфера. На жаль, використання цього елюента необоротно модифікує зворотню фазу і робить її непридатною для роботи з іншими елюентами, тому такий аналіз потребує виділення окремої колонки, а отже пов'язаний з певним витратами і є економічно не вигідним.

Альтернативним варіантом є використання полярної ціанованої нерухої фази і кислих буферних розчинів. У цих умовах для водних розчинів мурашиної або оцтової кислот при достатньо низьких рН (<3,5) спостерігають поліпшення форми піків, зменшення їхньої ширини. У порівнянні з попередніми аналізами незначно збільшується час утримання ізоніазиду (але досить для відділення від піка інжекції на мертвому об'ємі) й істотно зменшується час утримання тіотріазоліну, що значно скорочує загальний час аналізу (рис. 5).

Отже, вважаємо перспективним для поєднаного визначення ізоніазиду та тіотріазоліну використання ціанованої нерухої і кислоти (рН<3) рухої фази. Для подальшого збільшення чутливості аналізу (головним чином, для збільшення часу виходу ізоніазиду) доцільно вивчити можливість використання трифторотцевої кислоти як рН регулятора.

Надалі зменшували рН<3 шляхом додавання кислоти трифторотцевої, що призвело до задовільного розділення

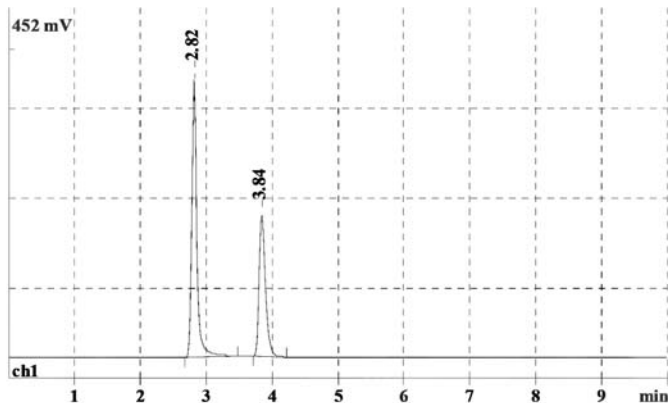


Рис. 5. 0,4 мг/мл тіотриазоліну і 0,4 мг/мл ізоніазиду в елюенті. Елюент: 1% розчин АсОН у воді. CN-фаза.

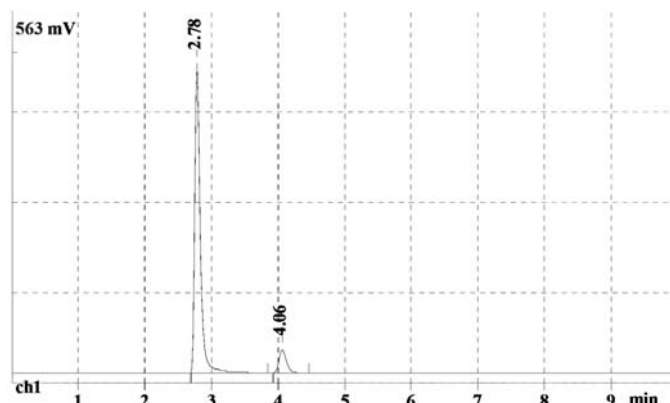


Рис. 6. 0,02 мг/мл тіотриазоліну і 0,08 мг/мл ізоніазиду в елюенті. Елюент: 0,05% розчин CF_3COOH у воді. CN-фаза, 220 нм.

ізоніазиду і тіотриазоліну та одночасного зменшення півширини піків у порівнянні з рухливими фазами з вищим рН.

Після цього дібрали оптимальні умови виконання аналізу: колонка, елюент, швидкість рухомої фази й аналітична довжина хвилі детектора, об'єм введеної проби.

Умови здійснення аналізу:

- Колонка: ProntoSil 120-5-CN, 250 × 4,0 mm, діаметр часток – 5 мкм;

- Елюент: 0,05% розчин трифтороцтової кислоти у воді;

- Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв.;

- Аналітична довжина хвилі детектора – 220 нм;

- Об'єм проби – 20 мкл.

Зразок хроматограми наведено на рис. 6.

Висновки

Під час досліджень із розробки методики аналізу ізоніазиду та тіотриазоліну в суміші методом ВЕРХ вирішили складне завдання із добору рухомої і нерухомої фази для діючих речовин, котрі мають різну кислотно-основну природу: тіотриазолін – кислотний характер, ізоніазид – доволі сильна основа.

Крім того, визначили оптимальні умови для здійснення аналізу: колонка, елюент, швидкість рухомої фази та аналітична довжина хвилі детектора, об'єм введеної проби. Отримані хроматограми відповідають усім вимогам нормативної документації.

Список літератури

1. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4 – триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Мазур И.А. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман. – Запорожье : Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
4. Норейко Б.В. Химиотерапия туберкулеза / Б.В. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19. – С. 261.
5. Сапрыкин Л.В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии : учебное пособие / Л.В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.
6. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц. – Рига : Зинатне, 1988 – 390 с.
7. Фещенко Ю.И. Ситуация с туберкулезом в Украине / Ю.И. Фещенко // Доктор. – 2002. – № 4. – С. 11–14.
8. Adamovics J.A. Chromatographic analysis of pharmaceuticals / J.A. Adamovics. – New York : Marsel Dekker, 1997.
9. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.
10. Tuberculosis recurrences. Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection / D.G. deViedma, M. Marin, S. Hernangomez [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – № 16. – P. 1873–1879.

References

1. Heorhievs'kii, G.V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-himicheskikh metodik, obespechivayushhikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4 – triazole [The development of the complex of physicochemical techniques providing creation and quality control of original domestic drugs, derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskii meditsynskii zhurnal*, 13(1), 58–69 [in Ukrainian].
2. (2001, 2004) Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopeia of Ukraine]. Kharkov : RIREH. [in Ukrainian].
3. Mazur, I. A., Voloshyn, N. A. & Chekman, I. S (2005) *Tiotriazolyn [Thiotriazolyn]*. Zaporozh'ye, Lvov: Nautilus. [in Ukrainian].
4. Norejko, B. V. (2008) *Khimioterapiya tuberkuloza [Chemotherapy of tuberculosis]* *Novosti meditsyny i farmatsii*, 19, 261. [in Ukrainian].
5. Saprykin, L.V. (2006) *Praktika i metodicheskie osnovy vysokoeffektivnoj zhidkostnoj khromatografii [Practice and methodological grounds of high-performance liquid chromatography]*. Krasnodar. [in Russian].
6. Shate, V.D. (1988) *Vysokoe'effektivnaja zhidkostnaya khromatografiya [High-performance liquid chromatography]*. Riga: Zinatne. [in Latvia].
7. Feshhenko, Yu. I. (2002) *Situacia s tuberkulozom v Ukraine [Tuberculosis situation in Ukraine.]* *Doktor*, 4, 11–14. [in Ukrainian].
8. Adamovics, J. (1997). *Chromatographic analysis of pharmaceuticals* (2.ed. ed.). New York, N.Y.: Dekker.
9. (2002) *Global tuberculosis control: WHO Report 2002*. Geneva.
10. Viedma, D. G. (2002). Tuberculosis Recurrences: Reinfection Plays a Role in a Population Whose Clinical/Epidemiological Characteristics Do Not Favor Reinfection. *Archives of Internal Medicine*, 162(16), 1873-1879.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: farm_chem@bigmir.net.

Хромильова О.В., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Моряк З.Б., к. фарм. н., доцент, каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Ткаченко Г.І., к. фарм. н., старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 25.02.2014 г.



Л. Ю. Бабинцева

Обоснование системы рисков фармацевтического рынка в обеспечении качества оказания медицинской помощи

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Ключевые слова: анализ фармацевтического рынка, качество медицинской помощи, систематизация рисков, принятие решений.

Проанализированы подходы к управлению рисками фармацевтического рынка. Важнейшим элементом инфраструктуры управления рисками являются системы, применяемые в процессе их анализа и оценки. Эти системы включают все информационные технологии, используемые для расчета показателей рисков. Своевременное обеспечение пациентов необходимыми лекарственными средствами – одно из важнейших условий высокого качества оказания медицинской помощи. Установлена взаимосвязь формализации рисков и обеспеченности рынка лекарственными средствами, как следствие – улучшения качества медицинской помощи. Первым и главным этапом любой системы управления рисками является их систематизация. Предложена четырехуровневая систематизация рисков.

Обґрунтування системи ризиків фармацевтичного ринку в забезпеченні якості надання медичної допомоги

Л. Ю. Бабінцева

Проаналізовано підходи до управління ризиками фармацевтичного ринку. Найважливішим елементом інфраструктури управління ризиками є системи, що застосовуються в процесі їх аналізу й оцінювання. Ці системи включають усі інформаційні технології, що використовуються для розрахунку показників ризиків. Своєчасне забезпечення пацієнтів необхідними лікарськими засобами є одним із найважливіших умов високої якості надання медичної допомоги. Встановили взаємозв'язок формалізації ризиків і забезпеченості ринку лікарськими засобами, як наслідок – поліпшення якості медичної допомоги. Першим і головним етапом будь-якої системи управління ризиками є їх систематизація. Запропоновано чотирирівневу систематизацію ризиків.

Ключові слова: інтегральний аналіз фармацевтичного ринку, якість медичної допомоги, систематизація ризиків, ухвалення рішень. *Zaporozhian medical journal*. – 2014. – №2 (83). – С. 121–123

Substantiation of the pharmaceutical market risks system ensuring the quality of health care

L. Yu. Babintseva

Approaches to risk management of the pharmaceutical market were proposed. All information technologies systems used for the calculation of risk indicators, analysis and evaluation constitute are the most important part of the risk management infrastructure. The problem of in time provision of essential drugs for patients is one of the most important conditions for high quality medical care in the population. But even more important is quality of healthcare which is directly influenced by market conditions, availability or absence of a specified medication. It makes the task of risk management of the pharmaceutical market very difficult. The first and main stage of any risk management system is their systematization.

Key words: pharmaceutical market analysis, quality of medical care, systematization of risks, making decision. *Zaporozhian medical journal* 2014; №2 (83): 121–123

Здравоохранение имеет большую социальную значимость, а поэтому подвергается значительному регулированию со стороны органов государственной власти, вовлекая в этот процесс международные организации и общественные объединения. По данным экспертных оценок, на Украине уровень качества медицинской помощи достаточно низкий – интегральный показатель качества лечения составляет примерно 56% [1,2].

Среди направлений практического здравоохранения важнейшее значение имеет состояние фармацевтического рынка. Пристальное внимание к нему проявляется в усилении регулирования процессов выведения лекарственных средств (ЛС) на рынок, их регистрации, а также процедур получения сертификатов соответствия требованиям надлежащих производственной (GMP) и дистрибьюторской (GDP) практик.

Среди новых технологий, уменьшающих риски негативного состояния фармацевтического рынка, можно назвать индивидуальный подход к каждому посетителю, упрощенная коммуникация с консультантами в зале, информацион-

но-медийные устройства для получения информации и др.

Важными также являются инициатива и поддержка государства по созданию и внедрению электронных служб, позволяющие более эффективно реализовывать различные его функции.

Учитывая, что все информационные источники относительно лекарственных средств и нормативно-правовой базы, регламентирующей их создание, производство и реализацию, действуют в реальном масштабе времени и пространства, особое внимание необходимо обращать и на информационно-справочный аспект указанных процессов. Современные информационные технологии позволяют построить информационно-справочную систему фармацевтической деятельности на качественно новом уровне с обеспечением доступа к необходимой информации всех пользователей.

Цель работы

Обосновать классификацию рисков фармацевтического рынка в обеспечении качества оказания медицинской



помощи. Предложить факторы обоснования концепции управления интегрированным потоковым процессом фармацевтических товаров в технологической цепочке «дистрибьютор – аптека – потребитель», а также разработать методический подход к определению и диагностике рисков, исследовать причины и условия возникновения рисков ситуации.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование методик анализа фармацевтического рынка. Исследованы тренды показателей заболеваемости социально значимых болезней. Использованы методы ретроспективного и трендового анализов, фармакоэкономического анализа, экспертных оценок, социологические методы [3].

Результаты и их обсуждение

Важнейшим элементом инфраструктуры управления рисками являются системы, применяемые в процессе анализа и оценки рисков. Они включают все информационные технологии, используемые для расчета показателей рисков. С учетом того, что современные методики оценки рисков базируются на больших массивах данных, к компьютерным приложениям предъявляются повышенные требования. Основными задачами информационных систем, поддерживающих процесс принятия решений по рискам, являются обеспечение своевременного информирования об изменении параметров риска, формирование и поддержание базы данных по рискам, ведение учета стоимости финансирования управления тем или иным видом риска, ведение учета убытков, вызванных непредвиденными обстоятельствами или негативными тенденциями на рынках и др. При этом следует понимать, что экономический аспект

риск-менеджмента фармацевтического рынка необычайно важен. Но еще большую ценность имеет качество оказания медицинской помощи, напрямую связанное с состоянием рынка, наличием или отсутствием конкретного препарата. Именно это делает задачу управления рисками фармацевтического рынка весьма сложной.

Необходимо учесть, что такая черта рынка, как противоречивость, проявляется в различных аспектах. Прежде всего, риск имеет важные экономические, политические и духовно-нравственные последствия, так как ускоряет общественный и технический прогресс, оказывает позитивное влияние на общественное мнение. Противоречивая природа риска проявляется и в столкновении объективно существующих действий с их субъективной оценкой.

Процедуры управления рисками – важнейшая составляющая общей инфраструктуры управления рисками, а набор процедур – необходимое звено в системе риск-менеджмента. Процедуры управления рисками должны регламентировать вопросы оценки отдельных видов рисков, учета рисков, управления отдельными видами рисков, мониторинга процесса управления тем или иным риском.

В отличие от политики, процедуры более детально описывают подход к каждому отдельному риску и являются практическим инструментом для работы экспертов в области управления рисками. Цель детализации процедур – устранение негативного влияния человеческого фактора в процессе принятия решений, а также сохранение практических наработок и опыта.

Таким образом, первым и главным этапом любой системы управления рисками является их систематизация. Риски данного этапа представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Уровни управления рисками

Наименование уровня управления рисками	Детальная характеристика	Возможность управления
Государственный уровень	<ul style="list-style-type: none"> • введение страховой медицины; • программы реимбурсации; • неадекватное финансирование системы здравоохранения; • большие расходы населения на потребности здравоохранения; • наличие специализированной медицинской и фармацевтической прессы; • ужесточение законодательных требований к рекламе при продвижении ЛС по Украине. 	Относительная возможность
Региональный уровень	<ul style="list-style-type: none"> • ценовое позиционирование; • ценовой демпинг; • категорийный менеджмент; • интернет-маркетинг. 	Относительная возможность
Уровень фармацевтической компании	<ul style="list-style-type: none"> • операционный (недостижение плановых показателей); • коммерческий (невыполнение контрагентами договорных обязательств); • риски, связанные с государственным регулированием; • наличие новых информационных технологий; • индивидуальный подход к каждому потребителю, • формирование индивидуальных программ профилактики, • отсутствие прилавка, упрощенная коммуникация с консультантами в зале, • информационно-медийные устройства для получения информации. 	Возможность обоснованного управления
Локальный уровень	<ul style="list-style-type: none"> • потребительский потоковый процесс: презентация фармацевтических товаров, • рациональное использование торговых площадей, комплекс мерчандайзинга, • стандарт обслуживания и профиограмма специалиста провизора-технолога; • снабженческо-распределительный потоковый процесс: выбор поставщика, • алгоритм формирования заказа-заявки с учетом текущей потребности, • алгоритм формирования товарных запасов, расчет интегрального ранга • ассортиментных позиций с учетом логистической ценности и маркетингового потенциала. 	Возможность оптимизированного управления



Выводы

1. Для этапа систематизации рисков предложена их классификация. Выделено четыре уровня: государственный, региональный, фармацевтической компании, локальный.

2. Тренды распределения вероятности возникновения рисков причинения вреда здоровью больным с определенным

заболеванием могут эффективно применяться в программах оказания медицинской помощи населению при социально значимых заболеваниях.

3. Строгая формализация рисков позволит создать устойчивую политику обеспечения рынка лекарственными средствами и, как следствие, повлияет на повышение качества медицинской помощи.

Список литературы

1. Серпик В.Г. Теоретические основы биostatистики при проведении фармакоэкономических исследований / В.Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 2. – С. 9–14.
2. Лехан В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – № 1. – С. 5–12.
3. Шиянов Б.А. Методы анализа и управления рисками в системе регулирования неравновесными состояниями экономических систем / Б.А. Шиянов, Г.Б. Шиянова // ИнВестРегион. – 2009. – № 4. – С. 23–31.

References

1. Serpik, V. G (2009) Teoreticheskie osnovy biostatistiki pri provedenii farmako e' konomicheskikh issledovaniy [Theoretical basis

of biostatistics for pharmacoeconomic researchers]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*, 2, 9–14. [in Russian].

2. Lekhan, V. M., Slabkyi, G. O., Shevchenko, M. D. (2010) Stratehiia rozvytku systemy ohorony zdorovia: ukrainskyi vymir [The development strategy of the health system: Ukrainian dimension]. *Ukraina. Zdorovia natsii – Ukraine*, 1, 5–12. [in Ukrainian].
3. Shyanov, B. A., Shyanova, G. B. (2009) Metody analiza i upravleniya riskami v sisteme regulirovaniya neravnovesnymi sostoyaniyami e' konomicheskikh sistem [Methods of the analysis and management of risks in regulation system of nonequilibrium conditions of economic systems]. *InVestRegion*, 4, 23–31. [in Russian].

Сведения об авторе:

Бабинцева Л.Ю., к. фарм. н., доцент каф. медицинской информатики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, E-mail: k-minf05@nmapo.edu.ua.

Поступила в редакцию 03.03.2014 г.



В. О. Залізняк, Ю. Я. Круть, А. В. Жаркіх, М. І. Павлюченко

Досвід роботи кафедри акушерства та гінекології з підготовки студентів медичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка»

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ліцензійний іспит «Крок-2. Загальна лікарська підготовка».

Виконали аналіз даних, які отримали за підсумками 5 років роботи кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету щодо підготовки студентів медичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка».

Опыт работы кафедры акушерства и гинекологии по подготовке студентов медицинского факультета к лицензионному экзамену «Крок-2. Общая врачебная подготовка»

В. А. Зализняк, Ю. Я. Круть, А. В. Жарких, М. И. Павлюченко

Проведен анализ данных, полученных по итогам 5 лет работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета по подготовке студентов медицинского факультета к лицензионному экзамену «Крок-2. Общая врачебная подготовка».

Ключевые слова: кафедра акушерства и гинекологии, медицинский факультет, лицензионный экзамен «Крок-2. Общая врачебная подготовка».

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 124–126

The experience of obstetrics and gynecology for the preparation of medical students to the licensing exam «Krok-2. General medical training»

V. A. Zaliznyak, Yu. Yu. Kryt', A. V. Zharkih, M. I. Pavliuchenko

Analysis of the data obtained in the first five years of the Department of Obstetrics and Gynecology in Zaporozhye State Medical University to prepare medical students to the licensing exam «Krok-2. General medical training» was made.

Key words: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, the license exam «Krok-2. General medical training».

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 124–126

Із 2005 р. в Україні запроваджено значні зміни до законодавчої та нормативної бази вищої медичної школи. Міністерство охорони здоров'я здійснило поетапну реорганізацію навчального процесу згідно зі стратегією приєднання до Болонського процесу. Були визначені концептуальні засади розвитку вищої медичної освіти та її інтеграції у європейський освітній простір [1].

Мета роботи

Аналіз даних, які отримали за підсумками 5 років роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету із підготовки студентів медичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок-2. Загальна лікарська підготовка».

Реформа вищої освіти, в тому числі медичної, спрямована на підготовку таких фахівців, професійні якості яких відповідали б вимогам ринку, процесам глобалізації та євроінтеграції. Поліпшенню якості підготовки лікарів загальної практики мають сприяти:

- впровадження державної атестації випускників у формі стандартизованого тестового і практично орієнтованого державних іспитів;
- перехід до кредитно-модульної форми організації навчального процесу відповідно до вимог європейських і міжнародних стандартів і стандартів Всесвітньої федерації медичної освіти.

Стандартизований тестовий державний іспит – ліцензійний інтегрований іспит, який складають відповідно до «Положення про організацію та проведення державної

атестації студентів, які навчаються у вищих навчальних закладах III–IV рівнів акредитації за напрямком підготовки «Медицина», затвердженого наказом МОЗ України від 31 січня 2005 року №53.

Складовою частиною державної атестації випускників вищих навчальних закладів є тестовий екзамен «Крок-2. Загальна лікарська підготовка», що вимірює показники якості загальної лікарської підготовки, а саме фаховості повної вищої освіти, та визначає рівень професійної компетентності, необхідний для присвоєння кваліфікації фахівця освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст».

Тестовий іспит «Крок-2» введено Міністерством охорони здоров'я України з 2005–2006 навчального року [2,3].

Результати складання ліцензійного інтегрованого тестового іспиту «Крок 2. Загальна лікарська підготовка» за останні 5 років:

Рік	Акушерство і гінекологія	Загальні	Різниця
2009	87,8%	77,3%	+10,5%
2010	83%	78%	+5%
2011	95,6%	92,9%	+2,7%
2012	88%	77,2%	+10,8%
2013	86,5%	80,5%	+6%

Як свідчать наведені дані, протягом останніх 5 років із дисципліни «Акушерство та гінекологія» випускники постійно мають кращу підготовку, ніж загалом з іспиту «Крок 2. Загальна лікарська підготовка». Тільки у 2008 р. показники з акушерства та гінекології були на другому



місці після педіатричного профілю, а протягом останніх п'яти років вони вийшли на перше місце. Різниця становила від 2,7% (2011 р.) до 10,8% (2012 р.). Зрозуміло, що між показниками з дисципліни «Акушерство та гінекологія» і профілями-аутсайдерами різниця ще більша.

Основні напрями роботи кафедри акушерства та гінекології з метою поліпшення підготовки випускників до ліцензійного іспиту «Крок 2. Загальна лікарська підготовка»:

- початок цієї роботи ще з IV курсу, коли студенти тільки починають вивчення дисципліни (модуль 1);
- ознайомлення студентів із виданими в університеті у 2009 р. «Методичними рекомендаціями для студентів з підготовки до інтегрованих іспитів «Крок 1» і «Крок 2» як стандартизованої системи оцінювання якості освіти студентів відповідно до вимог кредитно-модульної системи організації навчального процесу»[2];
- впровадження принципу про виділення 25% навчального часу практичних занять для розв'язання тестових завдань;
- здійснення контролю початкового та проміжного рівня підготовки студентів при вивченні кожного модуля, а в кінці – підсумкового модульного контролю (ПМК);
- розробка викладачами кафедри тестових завдань для складання підсумкового модульного контролю з усіх чотирьох модулів;
- використання електронного варіанта банку тестових завдань Центру тестування при МОЗ України, а також електронних варіантів екзаменаційних буклетів попередніх років;
- формування «груп ризику», до яких включаються не тільки студенти, яким деканат рекомендував додаткову індивідуальну роботу, але й студенти, які дали менше ніж 60% правильних відповідей при складанні підсумкового модульного контролю на попередніх модулях;
- чітке дотримання «Регламенту проведення підсумкового модульного контролю» (додаток 2 до «Положення про застосування кредитно-модульної системи організації навчального процесу в Запорізькому державному медичному університеті», 2010 р.)[3];
- приділення особливої уваги здійсненню підсумкового модульного контролю на VI курсі;
- розробка та впровадження на кафедрі найбільш раціональної, на наш погляд, методики підготовки випускників до ліцензійного іспиту «Крок 2» незадовго до його проведення.

Є необхідність деталізувати окремі напрями. Повертаючись до методики проведення ПМК, слід відзначити, що оптимальним варіантом згідно з «Регламентом...» є комп'ютерне тестування. Але на кафедрі акушерства та гінекології комп'ютерний клас обладнано тільки у січні 2012 р., у зв'язку з чим ПМК у ньому складали тільки у весняному семестрі 2011–2012 навчального року.

Обмежена пропускна можливість єдиного класу дозволила провести в ньому ПМК лише для студентів IV–V курсів (модуль 1,2,3), а на VI курсі ПМК планувалось здійснювати

із 2012–2013 навчального року, хоча вже підготовлена необхідна база для комп'ютерного контролю. Однак закриття з метою переобладнання у Запорізький перинатальний центр пологового будинку №5, на базі якого був розміщений комп'ютерний клас, не дозволило реалізувати ці плани на початку поточного навчального року.

Для проведення ПМК на VI курсі співробітники кафедри підготували необхідну кількість рівнозначних за складністю варіантів тестових завдань, виходячи з окресленої структури навчального матеріалу та необхідності представити програму модуля 4 «Акушерство і гінекологія» у повному обсязі. Ці тести пройшли рецензування та затверджені Центральною методичною радою університету.

Завершують підготовку до складання ліцензійного іспиту «Крок 2. Загальна лікарська підготовка» тренінги, котрі проводяться в кінці квітня – на початку травня за розкладом деканату. Протягом останніх років співробітники кафедри застосовують методику, яка, на нашу думку, добре себе зарекомендувала і передбачає чотири етапи.

На першому етапі з усіма студентами, які приходять на кафедру згідно з розкладом, у великій аудиторії куратор курсу розглядає тести із «Систематизованого збірника тестових завдань з акушерства і гінекології для підготовки студентів до ліцензійного іспиту «Крок 2», котрий затверджено Центральною методичною радою ЗДМУ 24.11.2011 р. До збірника включено тести з усіх розділів дисципліни (загальна кількість – 250 шт.).

Для кращої наочності використовують електронний варіант тестів, а презентація відбувається за допомогою мультимедійного проєктора на екран. Для підвищення уваги до студентів, які віднесені до «групи ризику», викладач пропонує відповідати у першу чергу саме цим студентам.

Другий етап передбачає самостійне розв'язання кожним студентом індивідуального тестового завдання на паперових носіях. Кількість завдань – у межах 50–100 і залежить від ліміту часу. Мета цього етапу полягає у визначенні ефективності засвоєння студентами попереднього матеріалу.

Третій етап – перевірка індивідуальних тестових завдань і виявлення помилок. Для його прискорення викладачі використовують підготовлені завчасно трафарети.

Мета *четвертого етапу* – детальний аналіз помилок, яких студенти припустились під час розв'язання тестових завдань. Для створення кращих умов контингент студентів розподіляють на дві підгрупи, кожна з них має свого викладача із тих, хто проводив практичні заняття на VI курсі. Найбільшу увагу приділяють студентам із «групи ризику», з яких і починається аналіз помилок. Результатом детального аналізу має стати повне розуміння випускниками змісту дисципліни та недопущення ними помилок при виборі варіанта відповіді під час складання аналогічних тестів на ліцензійному іспиті.

Висновки

Наведені результати складання ліцензійного іспиту з розділу «Акушерства та гінекології» у порівнянні з іншими профілями дають можливість говорити про ефективність роботи кафедри у цьому напрямі.



Для підвищення якості тренінгів, що здійснюються перед ліцензійним іспитом, треба стимулювати студентів до відвідування усіх таких занять. Особливу увагу необхідно приділяти студентам із так званої «групи ризику», відсутність яких на тренінгах, безумовно, негативно впливає на кінцевий результат.

Загалом позитивно оцінюючи факт оприлюднення на офіційному сайті Центра тестування при МОЗ України електронного варіанта бази ліцензійного іспиту «Крок 2», слід відзначити його недосконалу підготовку (використання застарілих класифікацій, ігнорування останніх клінічних протоколів і навіть граматичні помилки).

Список литературы

1. Наказ МОЗ України «Положення про організацію та проведення державної атестації студентів, які навчаються у вищих навчальних закладах III–IV рівнів акредитації за напрямком підготовки «Медицина» від 31.01.2005 р. №53.
2. Методичні рекомендації для студентів з підготовки до ліцензійних інтегрованих іспитів «Крок 1», «Крок 2» як стандартизованої системи оцінювання якості освіти студентів відповідно до вимог кредитно-модульної системи організації навчального процесу. – Запоріжжя : Видавництво ЗДМУ, 2009. – 2009. – 22 с.
3. Положення про застосування кредитно-модульної системи організації навчального процесу в Запорізькому державному медичному університеті. – Запоріжжя : Видавництво ЗДМУ, 2010. – 24 с.

References

1. *Nakaz MOZ Ukrainy Polozhennia pro orhanizatsiiu ta provedennia derzhavnoi atestatsii studentiv, yaki navchajutsia u vyshchyykh navchalnykh zakladakh III–IV rivniv akreditatsii za napriamkom pidhotovky «Medytsyna»: vid 31 sichnia 2005 roku №53.* [in Ukrainian].
2. (2009) *Metodychni rekomendatsii dlia studentiv z pidhotovky do intehrovanyh isputiv «Step 1», «Step 2» yak standartyzovanoi systemy otsiniuvannia yakosti osvity studentiv vidpovidno do vymokh kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchalnoho prozesu.* Zaporozhye: ZDMU. [in Ukrainian].
3. (2010) *Polozhennia pro zastosuvannia kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchalnoho prozesu v Zaporizkomu derzhavnomu medychnomu universyteti.* Zaporozhye: ZDMU. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Залізняк В.О., професор каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет.
Круть Ю.Я., д. мед. н., професор, зав. каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет.
Жаркіх А.В., професор каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет.
Павлоченко М.І., к. мед. н., асистент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: mpav70@rambler.ru.

Поступила в редакцію 03.03.2014 г.



О. А. Нікіфоров

Сучасні педагогічні аспекти викладання репродуктивної андрології під час проведення курсу тематичного удосконалення з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї
Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: тематичне удосконалення, педагогічні аспекти навчання, медицина, андрологія, репродуктологія.

Розглянули окремі педагогічні аспекти підготовки фахівців в умовах сучасної медичної освіти, а також описали досвід роботи зі слухачами циклу тематичного удосконалення з питань репродуктивної андрології.

Современные педагогические аспекты преподавания репродуктивной андрологии во время проведения курса тематического усовершенствования по вопросам репродуктивного здоровья и планирования семьи

О. А. Никифоров

Рассмотрены некоторые педагогические аспекты подготовки специалистов в условиях современного медицинского образования, а также представлен опыт работы со слушателями цикла тематического усовершенствования по вопросам репродуктивной андрологии.

Ключевые слова: тематическое усовершенствование, педагогические аспекты обучения, медицина, андрология, репродуктология.
Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 127–129

Modern pedagogical aspects of teaching the reproductive andrology during course of thematic improvement on reproductive health and family planning

О. А. Nikiforov

Some pedagogical aspects of training of specialists are considered in the conditions of modern medical education, and also experience is presented on the postgraduate stage with the listeners of cycle of thematic improvement on the questions of reproductive andrology.

Key words: post-gradual thematic courses, pedagogical aspects of learning, medicine, postgraduate, thematic courses, andrology, reproductology.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 127–129

Для якісного надання андролого-урологічної допомоги лікарі загальної практики та особливо лікарі-гінекологи повинні в повному обсязі опанувати алгоритм ведення подружньої пари, яка страждає на непліддя, де переважає чоловічий фактор патологічного процесу [2,3].

Складна демографічна ситуація, що виникла в нашій країні наприкінці ХХ століття зумовлена, насамперед, низьким репродуктивним потенціалом молодих чоловіків, які вступають у шлюб [3,4,6].

Сьогодні немає повного визначення предмету та завдань одного із розділів науки про чоловічу статеву сферу – репродуктивної андрології [4,6]. Немає загальновизнаної класифікації уражень органів чоловічої репродуктивної та копулятивної системи, а це ускладнює пошук інформації, що необхідна для наукових досліджень із вивчення поширеності цієї патології [3,5]. Відсутні чіткі діагностичні програми та настанови щодо лікування уражень цих складних систем. Часто застосовуються неадекватні методи лікування, в тому числі хірургічні, що призводять до зростання ятрогенної патології.

Знання лікарів у галузі андрології недостатні. Цей розділ практично відсутній у навчальних програмах медичних вишів. У програмах післядипломної освіти не відпрацьована система диспансерного спостереження, не вирішені організаційні та юридичні питання [1,3,7]. У зв'язку із цим необхідно визначити місце андрології у системі сучасних медичних наук.

Мета роботи

Розглянути педагогічні аспекти викладання актуальних питань репродуктивної андрології, котрі необхідно вра-

ховувати під час проведення тематичного удосконалення з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї, а також визначити роль її викладання у якісній підготовці фахівців в умовах сучасної медичної освіти.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на основі робочої програми циклу тематичного удосконалення «Безплідний шлюб. Планування сім'ї» для лікарів за напрямом підготовки 1201 Медицина (К.: МОЗ України. Центральний методичний кабінет із вищої медичної освіти, 2012).

Результати та їх обговорення

Для якісного надання медичної допомоги на сучасному етапі лікар акушер-гінеколог і сімейний лікар повинні опанувати весь перелік теоретичних знань і практичних навичок із питань безплідного шлюбу та планування сім'ї. За останні 20 років у світовій практиці лікування безплідного шлюбу стало рутинною практикою, а консультування з питань планування сім'ї здійснюється під час кожного візиту до лікаря акушера-гінеколога, уролога та сімейного лікаря.

Прагнення України до реформування системи охорони здоров'я має супроводжуватись впровадженням сучасних методів діагностики та лікування безплідного шлюбу, впровадженням сучасних, вискоєфективних, безпечних методів планування сім'ї, котрі дадуть можливість знизити рівень материнської та дитячої смертності, зберегти репродуктивне здоров'я подружньої пари.

Актуальність організації циклу тематичного удосконалення «Безплідний шлюб. Планування сім'ї» та перспективи подальшого його проведення базуються на положенні, що



кожний сучасний лікар повинен опанувати весь перелік теоретичних знань і практичних навичок із питань безплідного шлюбу та планування сім'ї.

Допомогу в реалізації цього питання здійснює система післядипломної освіти, яка діє відповідно до наказів МОЗ України від 19.12.1997 р. №359 «Про подальше удосконалення атестації лікарів» зі змінами та доповненнями №101, 218, 373, 221, 76, а також наказу №226 від 07.05.2007 р. «Про розробку матеріалів для підготовки спеціалістів на ПАЦ і циклах спеціалізації».

Мета циклу – навчити лікарів загальної практики, лікарів-гінекологів, урологів усім теоретичним знанням і практичним навичкам із питань безплідного шлюбу та планування сім'ї.

Завдання циклу – отримати теоретичні знання з питань безплідного шлюбу та планування сім'ї, вдосконалити практичні навички з питань планування сім'ї, на основі яких виконати усі необхідні діагностичні заходи при безплідному шлюбі, дібрати індивідуальні сучасні, безпечні та високоєфективні методи планування сім'ї.

Цикл проводиться на базі КУ «Обласний медичний центр репродукції людини» ЗОР, що оснащена сучасною ендоскопічною операційною, муляжами, мультимедійними технологіями навчання, телевізійним зв'язком з операційною, можливістю здійснення конференцій і майстер-класів.

Цикл розроблено для популяризації теоретичних знань і практичних навичок із питань безплідного шлюбу та планування сім'ї, для підвищення якості лікувально-діагностичної допомоги подружнім парам на всіх етапах надання медичної допомоги, для покращення професійних навичок і вмінь акушерів-гінекологів і сімейних лікарів, урологів і лікарів, які займаються репродуктивними технологіями.

На цикл тематичного удосконалення зараховують лікарів за фахом «акушерство і гінекологія», «сімейна медицина» та «урологія», які ставлять собі за мету вивчення та впровадження у практичну діяльність теоретичних знань і навичок із питань безплідного шлюбу та планування сім'ї. Необхідність використання цих знань постійно виникає у практиці лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та урологів.

Особливість циклу полягає в максимально чіткому та зрозумілому поясненні курсантам доречності використання сучасних навичок із планування сім'ї в практичній діяльності лікаря, подати базові знання з питань безплідного шлюбу та планування сім'ї, спрямувати курсантів на подальше удосконалення теоретичних знань і практичних навичок на спеціалізованих тренінгах, майстер-класах і курсах.

Тривалість навчання на циклі становить 1 місяць (156 годин).

Список літератури

1. Програма циклу тематичного удосконалення «Безплідний шлюб. Планування сім'ї» для лікарів за напрямом підготовки 1201 Медицина. – К.: МОЗ України. Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти, 2012.
2. Мирский В.Е. Детская и подростковая андрология / В.Е. Мирский, В.В. Михайличенко, В.Е. Заезжалкин. – СПб., 2003. – 224 с.

Структура циклу. Цикл складається із двох тематичних блоків: «Безплідний шлюб», «Планування сім'ї». У першому блоці розглядаються як базові аспекти обстеження при безплідному шлюбі, так і сучасні досягнення в лікуванні безплідного шлюбу. Матеріал цієї теми структурований за напрямками: «Організаційні, правові та медичні аспекти безплідного шлюбу», «Особливості ведення та обстеження пацієнтів із безпліддям», «Діагностика подружнього безпліддя», «Сучасні технології в лікуванні безпліддя». Другий тематичний блок містить теоретичні відомості і передбачає засвоєння практичних навичок за темами: «Види контрацепції», «Чоловіче непліддя», «Діагностика чоловічого непліддя», «Патологія чоловічої репродуктивної системи, що призводить до непліддя», «Лікування та профілактика чоловічого непліддя».

Формами організації навчального процесу під час тематичного циклу є курс лекцій, практичні та семінарські заняття, а також самостійна робота курсантів із підготовки рефератів щодо сучасних аспектів планування сім'ї.

Перевірка теоретичних знань курсантів здійснюється під час семінарських занять і передбачає подальший контроль ефективності опанування практичних навичок на практичних заняттях. Для визначення рівня теоретичної та практичної підготовки наприкінці першого та другого тематичного блоків здійснюється заключний тестовий контроль та іспит у формі співбесіди із завідувачем кафедри та куратором циклу за головними питаннями циклу тематичного удосконалення.

Курсантам, які виконали навчальний план та успішно склали іспит (з контрольним тестуванням), видається посвідчення встановленого зразка та сертифікат.

Отже, сьогодні питання про необхідність створення циклу тематичного удосконалення з питань репродуктивного здоров'я та планування сім'ї є актуальним, даючи можливість і зумовлюючи потребу в напрацюванні єдиних підходів до організації допомоги цій категорії пацієнтів.

Висновки

1. Упровадження та використання новітніх медичних технологій у повсякденній медичній практиці потребує створення відповідних циклів тематичного удосконалення лікарів, що дають змогу надавати медичну допомогу на рівні світових стандартів якості.

2. Викладання циклу тематичного удосконалення «Безплідний шлюб. Планування сім'ї» є актуальним і необхідним, сприяє якісній підготовці сучасних висококваліфікованих фахівців на рівні світових стандартів якості та дає змогу створити єдині підходи до організації висококваліфікованої медичної допомоги пацієнтам із патологією органів репродуктивної системи.

3. Мирский В.Е. Медико-социальная оценка репродуктивного здоровья мальчиков и научное обоснование организационных форм его улучшения : дис. на соискание ученой степени д.мед.н. / В.Е. Мирский. – СПб., 2005. – 436 с.
4. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. – СПб.: МедиаПресс, 1999. – 446 с.
5. Raum E. Infection of human monocyte-derived macrophages with Chlamydia trachomatis induces apoptosis of T-cells: a potential



- mechanism for persistent infection / E. Raum, H. Zeidler // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 6704–6711.
6. Taylor-Robinson D. Genital mycoplasma infections / D. Taylor-Robinson, P.M. Furr // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1997. – Vol. 109. – № 14–15. – P. 578–583.
 7. World Health Organization. An overview of selected curable sexually transmitted diseases // *Global program on AIDS.* – World Health Organization – Geneva. – 1995. – P. 2–27.
- References**
1. *Prohramma tsykladu tematychnoho udoskonalennia «Besplidnyi shlub. Planuvannia simi» dlia likariv za napriamom pidhotovky 1201 Medytsyna (2012) [The program of the cycle of thematic improvement «Infertile marriage. Family planning» for doctors in the direction of training 1201 Medicine].* Kyiv [in Ukrainian].
 2. Mirskij, V. E., Mihailichenko, V. V. & Zaezhalkin, V. Ye. (2003) *Dietskaia i podrostkovaia andrologia [Children's and teenager's Andrology].* Saint-Petersburg [in Russian].
 3. Myrskiy, V. E. (2005) *Miediko-sotsialnaia otsenka reproduktyvnoho zdorovia malchikov i nauchnoie obosnovanie orhantzatsionnykh form ieho uluchshenia [Medico-social assessment of the reproductive health of boys and scientific substantiation of his enhancing organizational forms]. Doctor's thesis.* Saint-Petersburg [in Russian].
 4. Tiktynskij, O. L. & Mihailichenko, V. V. (1999) *Andrologiya [Andrology]* Saint-Petersburg [in Russian].
 5. Raum, E. & Zeidler, H. (2000) Infection of human monocyte-derived macrophages with *Chlamydia trachomatis* induces apoptosis of T-cells: a potential mechanism for persistent infection. *Infect. Immun.* 68, 6704–6711.
 6. Taylor-Robinson, D. & Furr, P.M. (1997) Genital mycoplasma infections. *Wien. Klin. Wochenschr.* 109(14–15), 578–583.
 7. World Health Organization. (1995) An overview of selected curable sexually transmitted diseases. *Global program on AIDS.* – World Health Organization – Geneva, 2–27.

Відомості про автора:

Нікіфоров О.А., к. мед. н., доцент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zocrf@mail.ru.

Поступила в редакцію 10.03.2014 г.



О. І. Панасенко, А. С. Гоцуля, А. А. Сафонов, В. П. Буряк, І. В. Мельник, Р. О. Щербина

Методичні особливості при вивченні токсикологічної хімії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: токсикологічна хімія, методика викладання, Болонська декларація.

Розглянуто й обґрунтовано методичні особливості викладання токсикологічної хімії у вищих навчальних медичних закладах на фармацевтичних факультетах з урахуванням вимог Болонської декларації.

Методические особенности при изучении токсикологической химии

А. И. Панасенко, А. С. Гоцуля, А. А. Сафонов, В. П. Буряк, И. В. Мельник, Р. А. Щербина

Рассмотрены и обоснованы методические особенности преподавания токсикологической химии в высших учебных медицинских заведениях на фармацевтических факультетах с учетом требований Болонской декларации.

Ключевые слова: токсикологическая химия, методика преподавания, Болонская декларация.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 130–131

Methodological features of the study of toxicological chemistry

O. I. Panasenko, A. S. Hotsulya, A. A. Safonov, V. P. Buryak, I. V. Melnik, R. O. Sherbyna

Methodological features of toxicological chemistry teaching in pharmaceutical faculties of medical institutions according to the Bologna declaration requirements were considered and justified.

Key words: toxicological chemistry, methods of teaching, the Bologna declaration.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 130–131

Сьогодні підготовка фармацевтичних кадрів за фахом хімік-токсиколог будується на основі парадигми. Новий освітній стандарт потребує від сучасного спеціаліста здібності та готовності створити умови для певної діяльності і виконати зазначену працю згідно з державним стандартом і законодавством України [4].

Мета роботи

Висвітлити методичні особливості викладання токсикологічної хімії у вищих навчальних медичних закладах з урахуванням вимог Болонської декларації, адже підготовка фахівців судово-медичних відділів обласних бюро судово-медичних експертиз України із цієї дисципліни має певні специфічні риси. Особливо це стосується методики викладання предмета із застосуванням нового освітнього стандарту відповідно до вимог Болонської декларації.

У зв'язку з цим студент повинен навчитись не тільки отримувати певну суму знань та умінь, але й перетворювати їх у компетенцію, тобто у набір знань, практичних умінь, способів діяльності, інформаційної обізнаності та психологічної готовності до певного кола предметів і процесів, що вкрай необхідні для якісної та продуктивної діяльності фахівця у галузі судово-медичної токсикології [1].

Одним із головних завдань навчання на кафедрі токсикологічної хімії є підготовка спеціалістів, які є компетентними в якісному й кількісному аналізі отруйних речовин, що потребує певної перебудови здійснення методичної роботи.

Основним елементом контролю отруйних речовин є державний стандарт України, який регламентує роботу обласних бюро судово-медичної експертизи. При цьому підготовка студентів під час вивчення токсикологічної хімії має бути дуже ретельною.

Для формування компетенції хіміко-токсикологічного аналізу ми виходили з формування та аналізу структури ком-

петенції, яку розробляють і визначають згідно з алгоритмом опанування токсикологічної хімії. Усе це дало можливість відкоригувати методичні вказівки, враховуючи освітні цілі й завдання, що направлені на формування відповідних компетенцій або їхніх фрагментів.

За основу вироблення компетенцій із хіміко-токсикологічному аналізу взяли розділи, що входять до відповідних регламентів із хіміко-токсикологічного аналізу. У зв'язку з цим у методичних рекомендаціях розділи, що присвячені методам виявлення, ізолювання та кількісного аналізу отруйних речовин [2], подано у вигляді окремих компетенцій, а також відзначено, на яких знаннях та умінях базується та чи інша компетенція [6].

Будь-яке дослідження в аналітичній токсикології починається із правових основ хіміко-токсикологічного аналізу та їх класифікації [3]. Тому особливо важливо навчити студента не тільки правильно виконувати певні досліди, але й уміти робити висновки за результатами таких показників, як визначення отруйної речовини, методики виділення, очищення та кількісного визначення. Отже, вкрай важливими є знання, уміня та здатність правильно оцінити результати дослідження за основними положеннями аналітичної токсикології щодо отруйних речовин, які досліджували [5].

При розробці методики ізолювання хімік-токсиколог повинен знати хімічні властивості отрути, яку ізолюють, властивості розчинників і характер самого біологічного об'єкта.

Для ідентифікації останнім часом найчастіше використовують інструментальні, фізико-хімічні методи (тонкошарова, газова, високоефективна рідинна хроматографія), а також найбільш характерні якісні реакції (імунохімічні, флуоресцентні реакції, лазерна флуоресценція, кольорові реакції, реакції осадження).



При розробці компетентності в оцінюванні автентичності отрути студенти повинні набути умінь практичного виконання дослідів і застосовувати при цьому селективні й специфічні методики. Безумовно, методичні рекомендації теоретично обґрунтовують використання цих методик із врахуванням структури аналізу, наявності функціональних субституентів тощо. Отже, при ідентифікації отрути компетентність демонструє поєднання знань, умінь і здатності правильно оцінювати усі дослідів [7].

Не менш значущим показником достовірності результатів під час хіміко-токсикологічного аналізу є відповідність вимогам (затверджені нормативними документами), котрі регламентують основні напрями судової токсикології [8]. Усе це потребує від працівників відділів токсикології обласних бюро судово-медичних експертиз певного рівня опанування всіх методів і методики хіміко-токсикологічного аналізу.

Оцінювання достовірності результатів може бути доведено на підставі застосування статистики, що рекомендована номенклатурним відділом Міжнародної спілки теоретичної та прикладної хімії (IUPAC).

Відзначені підходи хіміко-токсикологічного аналізу – це теоретичне обґрунтування необхідності здійснених дослідів із аналітичної токсикології. Вони можуть бути покладені в

основу методичних вказівок для всіх лабораторій, що здійснюють дослідів з ізолювання, ідентифікації та кількісного визначення токсикантів.

Передумовою розвитку, формування та напрацювання стійкої компетенції є багаторазове повторення однотипних дослідів протягом певного часу. Отже, розробляючи методичні вказівки щодо хіміко-токсикологічного аналізу, слід звернути увагу на закріплення компетенцій, які були напрацьовані, шляхом планування послідовності лабораторних занять під час вивчення студентами курсу токсикологічної хімії та проходження курсів підвищення кваліфікації за спеціальністю хімік-токсиколог.

Висновки

Обґрунтовано необхідність зміни методики викладання токсикологічної хімії у зв'язку з підвищенням кваліфікації майбутніх хіміків-токсикологів.

За основу напрацювання компетенцій із хіміко-токсикологічного аналізу мають бути взяті розділи токсикологічної хімії, що відповідають сучасним вимогам хіміко-токсикологічного аналізу.

В основу аналітичної токсикології, що нині застосовується, мають бути покладені найновіші методи хіміко-токсикологічного аналізу.

Список літератури

1. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія / В.П. Крамаренко. – К.: Вища школа, 1995. – 424 с.
2. Лабораторная диагностика острых отравлений / [сост. В. Белова и др.]. – М.: Миклош, 2003. – 46 с.
3. Лупеников Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лупеников. – М.: Медицина, 1999. – 413 с.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Інструкція про проведення судово-медичної експертизи. Загальні положення» від 25.05.2010 р. № 432.
5. Определение вида наркотических средств, получаемых из конопли и мака: методические рекомендации / [под ред. Э.А. Бабоьяна]. – М.: 1995. – 24 с.
6. Сводная таблица экспертных заключений ПККН об отнесении к небольшому, крупному и особо крупному размерам количеств наркотических средств, психотропных и сильно действующих веществ, обнаруженных в незаконном владении или обороте // Новые лекарственные препараты. – М., 2002. – С. 75–84.
7. Соседко Ю.И. Диагностика смертельных отравлений некоторыми веществами, используемыми токсикоманами / Ю.И. Соседко // Судово-медична експертиза. – 2000. – № 6. – С. 13–15.
8. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. – М.: Мысль, 1993. – 272 с.
9. Belova, V. (Com.) (2003) *Laboratornaya diagnostika ostryykh otravlenij* [Laboratory diagnosis of acute poisoning]. Moscow. [in Russian].
10. Lupenikov, E. A. (1999) *Klinicheskaya toksikologiya* [Clinical Toxicology]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
11. *Nakaz Ministerstva ohorony zdorovia Ukrainy Instruksiiia pro provedennia sudovo-medychnoi ekspertyzy. Zahalni polozhennia: vid 25 travnya 2010 roku №432.* [in Ukrainian].
12. Baboyan, E. A. (Eds.) (1995) *Opredelenie vida narkoticheskikh sredstv, poluchaemykh iz konopli i maka: metodicheskie rekomendacii* [Definition of a kind of narcotic drugs derived from hemp and poppy: guidelines]. Moscow. [in Russian].
13. (2002) *Svodnaya tablica e'kspertnykh zaklyuchenij PKKN ob otnesenii k nebol'shim, krupnym i osobo krupnym razmeram kolishestv narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh i sil'no dejstvuyushhikh veshhestv, obnaruzhennykh v nezakonnom vladenii ili oborote. Noveye lekarstvennye preparaty.* Moscow. [in Russian].
14. Sosedko, Yu. I. (2000) *Diagnostika smertel'nykh otravlenij nekotorymi veshhestvami, ispol'zuemymi toksikomanami* [Diagnosis of fatal poisoning in certain substances used in drug addicts]. *Sudovo-medychna ekspertyza*, 6, 13–15. [in Ukrainian].
15. (1993) *Rukovodstvo po khimiko-toksikologicheskomu analizu narkoticheskikh i drugikh odurmanivayushhikh sredstv.* Moscow: Mysl. [in Russian].

References

1. Kramarenko, V.P. (1995) *Toksikologichna himiya*. [Toxicological Chemistry] Kyiv: Vyshcha shkola. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Панасенко О.І., д. фарм. н., зав. каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: panasenko@zsmu.zp.ua

Гоцуля А.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сафонов А.А., асистент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Буряк В.П., д. фарм. н., професор каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Мельник І.В., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Щербина Р.О., асистент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 11.03.2014 г.



О. В. Тихоновський

Особливості педагогічного спілкування на етапі адаптації іноземних студентів до навчання у ВНЗ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: іноземні студенти, адаптація, педагогічне спілкування.

Узагальнено проблеми психологічної адаптації іноземних студентів до навчання в медичному виші, зроблено спробу розробки рекомендацій для викладачів щодо удосконалення професійно-педагогічного спілкування з іноземними студентами.

Особенности педагогического общения на этапе адаптации иностранных студентов к обучению в ВУЗе

А. В. Тихоновский

Обобщены проблемы психологической адаптации иностранных студентов к обучению в медицинском ВУЗе, сделана попытка разработки рекомендаций для преподавателей по совершенствованию профессионально-педагогического общения с иностранными студентами.

Ключевые слова: иностранные студенты, адаптация, педагогическое общение.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 132–134

Peculiarities of pedagogic communication on the stage of foreign student's adaptation to study in higher educational institution

O. V. Tikhonovskiy

Problems of psychological adaptation of foreign students to study in higher educational institution are summarized, an attempt of development of recommendations for teachers in improvement of professionally pedagogic communication with foreign students was made.

Key words: foreign students, adaptation, pedagogic communication.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 132–134

На сучасному етапі розвитку вищої школи найважливішою складовою професійно-педагогічної діяльності викладача є його конструктивна педагогічна взаємодія зі студентами в ході спільної роботи, що спрямована на їхній професійно-особистісний розвиток. Хоча вимоги до ефективності професійно-педагогічного спілкування зросли, реально чинна практика свідчить про невідповідність рівня психолого-педагогічної підготовки викладачів ВНЗ вимогам, які до них ставлять.

Мета роботи

Аналіз основних проблем міжкультурної комунікації та професійно-педагогічного спілкування на етапі адаптації іноземних студентів до навчання в вищих навчальних закладах України та обґрунтування рекомендацій щодо оптимізації цього процесу.

На наш погляд, у сучасній вищій школі існує суперечність між ґрунтовною підготовкою викладачів із предмета і недостатньою підготовкою до професійно-педагогічного спілкування.

Під час навчання іноземних студентів у вищому навчальному закладі викладачеві необхідно будувати педагогічне спілкування з урахуванням низки факторів, серед яких основним є специфічний міжкультурний характер спілкування студентів між собою і з викладачем.

Особливе місце в побудові педагогічного міжкультурного спілкування належить початковому етапу навчання іноземних студентів, котрий є складним і неоднозначним періодом адаптації та соціалізації. До його особливостей належить нове соціокультурне середовище, значні психо-

логічні, емоційні та фізичні навантаження, інтенсивний характер навчання, професійна спрямованість навчання, навчальна зайнятість студентів, наступність на горизонтальному і вертикальному рівнях, тобто між предметами і між етапами, а також координація навчання між навчальними дисциплінами тощо.

Можна виділити такі етапи адаптації:

- подолання мовного бар'єра;
- входження у студентське середовище;
- засвоєння основних норм міжнародного колективу;
- вироблення стилю поведінки;
- формування сталого позитивного ставлення до майбутньої професії.

Проблеми іноземних студентів на етапі адаптації пов'язані з новими вимогами української вищої школи, їхнім статусом іноземця в Україні, особливостями вікової психології та національно-психологічними особливостями.

Міжкультурна комунікація російськомовних іноземних студентів, особливо на етапі довузівської підготовки, формується в нерозривному зв'язку з їхньою адаптацією. Спілкування між викладачем та іноземними студентами як представниками різних культур може відбуватись у різних ситуаціях, бути успішним чи призводити до культурного шоку. Умови вдалої комунікації залежать від правильної побудови навчального процесу, якнайшвидшої навчальної, соціально-психологічної та інших видів адаптації, контакту студентів із викладачем, іншими студентами, наявності навчальних матеріалів, забезпеченості факультетів для іноземних громадян грамотними фахівцями, а також від багатьох інших необхідних складових.



На думку сучасних дослідників, формування міжкультурної комунікації «передбачає врахування трьох основних складових: етнопсихологічних (зумовленої ментальними особливостями національних культур), поведінкової (зумовленої національно-культурною специфікою комунікативної поведінки) і зумовленої власне національно-культурним мовним змістом» [1]. Тому викладачам доводиться вирішувати питання мовної підготовки студентів, «вирівнювання» знань іноземців, які приїхали з різних країн, суворого «дозування» навчального матеріалу, визначення балансу між навчальними дисциплінами на довузівському та наступних етапах [2].

Іноземні студенти з англійською мовою навчання не проходять етап довузівської підготовки, а тому протягом першого навчального року вони адаптуються до вимог медичного вишу і Болонської системи загалом, а потім процес адаптації триває на старших курсах. Завдання викладачів у перший рік навчання – максимально наблизити рівень соціокультурного, особистісного та освітнього розвитку іноземних студентів до рівня вітчизняних першокурсників.

Основна частина студентів, які приїжджають на навчання до України, абсолютно не знає культури спілкування, мовленнєвого й побутового етикету, а тому важливим елементом педагогічної діяльності є навчання їх міжкультурному і міжособистісному спілкуванню в нових умовах. Педагогічне спілкування реалізується в аудиторії (під час і після занять) у позанавчальний час. На заняттях спілкування викладача зі студентами будується за допомогою умовно-мовних ситуацій і часто має дещо умовний характер. Позааудиторна діяльність може бути більш різноманітною і природною. Чим успішнішою буде ця робота, тим швидше представники різних культур зможуть досягти взаєморозуміння.

Бажання іноземців прискорити процес входження в інший соціум із метою зменшення дистанції між власною культурою та культурою країни мови, яку вони вивчають цілком зрозуміле, але штучно пришвидшити цей процес неможливо. Неминуче виникнуть суперечності між учасниками комунікації, що належать до різних культур [3]. У цей період дуже важливі поведінка і позиція викладача, який повинен пам'ятати про неприпустимість тиску, повчальності. Йому необхідно проявити особливий такт, повністю виключивши нав'язливу пропаганду іншої культури. Головним у цей період є не пропаганда національного, не протиставлення, а зіставлення різних культур й утвердження думки, що культура зближує народи.

Розвиток умінь і навичок міжкультурного спілкування у процесі педагогічного спілкування тісно пов'язані з адаптацією і соціалізацією іноземних студентів у нових умовах, коли і на заняттях, і в позааудиторний час відбувається знайомство з новою для них країною та культурою і «вторинна соціалізація мовної особистості учня» [4]. Розрізняють первинну і вторинну соціалізацію, яку низка дослідників визначають як «інкультурація» й «аккультурація». «У процесі інкультурації (або аккультурації) людина як культурний тип набуває ту чи іншу ідентичність» [5]. У результаті ця сфор-

мована ідентичність є важливим чинником у можливості розмежування рідної та чужої культури. Але дослідники зауважують, що «аккультурація» – освоєння «чужого» відбувається поступово, «своє» здебільшого зберігається» [6].

На початковому етапі навчання викладач для розвитку основ спілкування обов'язково повинен включати в заняття діалоги, рольові, імітаційно-моделюючі ігри, враховуючи міжкультурні відмінності, а також заняття з мовного етикету. Всі ці види діяльності вчать студентів-іноземців міжкультурному спілкуванню, допомагають подолати бар'єри спілкування. Педагог, який володіє технологією педагогічного спілкування, повинен налагодити контакт із кожним студентом окремо і з групою.

У період академічної та соціально-психологічної адаптації іноземні студенти зазнають значних змін як особистості. Вони стають членами студентського малого та великого колективу – від академічної групи до університету. У сучасних умовах навчання іноземних студентів викладач повинен використовувати всі можливі засоби емоційного та психологічного впливу для створення нормальної атмосфери в навчальній групі, уникати тиску і повчальності, а також авторитарного тону у спілкуванні. Необхідна технологія навчання, що спрямована на академічну, соціально-психологічну та соціокультурну адаптацію іноземних студентів, котра б сприяла успішному міжособистісному, міжкультурному та професійному спілкуванню. Стиль педагогічного спілкування викладач обирає залежно від типу його комунікативності (ступінь товарищескості, манера поведінки тощо) [7]. Викладачеві, який працює з іноземцями, необхідні такі якості, як комунікабельність, вміння впоратись зі стресом, долати психологічні бар'єри у спілкуванні, володіння спеціальними техніками спілкування і, зрозуміло, доволі вільне володіння англійською мовою, причому не тільки професійно-специфічною, але й побутового рівня.

Висновки

У зв'язку з тим, що сучасна вища школа – це полікультурний простір, у якому відбувається діалог культур представників різних народів, викладачі ВНЗ повинні володіти техніками організації міжнаціонального і міжкультурного спілкування.

Отже, педагогічному спілкуванню викладачів та іноземних студентів притаманні основні характеристики спілкування: взаємодія суб'єктів (у нашому випадку – викладача та іноземного студента), соціокультурна сутність спілкування, його функціональність. Структурною складовою спілкування є комунікативний акт, а функціональною одиницею – комунікативне завдання. Педагогічне спілкування у цьому випадку є соціально-рольовою педагогічною взаємодією, що спрямована на формування умінь і навичок міжкультурної комунікації.

Організація професійно-педагогічного спілкування з іноземними студентами потребує від викладача удосконалення психолого-педагогічної підготовки та достатніх теоретичних знань у галузі етнопсихології та етнопедagogіки.



Список літератури

1. Рубина С.Н. Культурологический подход к формированию межкультурной компетенции при обучении русскому языку в китайской аудитории / С.Н. Рубина // Русский язык как иностранный и методика его преподавания: XXI век: сб. науч.-метод. ст. – М.: Газета «Правда», 2007. – Ч. 2. – С. 93.
2. Филимонова Н.Ю. Проблемы воспитания иностранных студентов как проблемы саморазвития личности / Н.Ю. Филимонова, А.Е. Годенко // Научный Вестник МГТУ ГА. Серия: Международная деятельность вузов. – 2005. – № 94(12). – С. 51–60.
3. Лысенко В.И. И вновь к диалогу культур / В.И. Лысенко, Н.К. Маяцкая // Актуальные проблемы методики преподавания русского языка как иностранного. – Ростов-н/Д: РГПУ, 2002. – С. 221.
4. Дрокина С.В. Влияние культуры общения преподавателей на успешность психологической адаптации студентов: материалы Всероссийского семинара / С.В. Дрокина. – Томск: Изд-во ТПУ, 2008. – Т. 2. – С. 52.
5. Штерн Е.А. Современная газета в культуроведческой парадигме РКИ / Е.А. Штерн // Русистика и современность: Лингвокультурология и межкультурная коммуникация. – СПб, 2002. – С. 141.
6. Гришаева Л.И. Введение в теорию межкультурной коммуникации / Л.И. Гришаева, Л.В. Цурикова. – М.: Академия, 2006. – С. 11.
7. Донец П.Н. Теория межкультурной коммуникации: специфика культурных смыслов и языковых форм: дис. на соискание ученой степени д.филол.н. / П.Н. Донец. – Харьков, 2004. – С. 128.
8. yazyku v kitajskoj auditorii [Cultural Approach to the formation of intercultural competence in teaching Russian language in the Chinese audience]. *Russkij yazyk kak inostrannyj i metodika ego prepodavaniya: XXI vek.* (Part. 2), (p. 93). Moscow: Pravda. [in Russian].
9. Filimonova, N. Yu. & Godenko, A. E. (2005) Problemy vospitaniya inostrannykh studentov kak problemy samorazvitiya lichnosti [Problems of education of foreign students as self-identity problems]. *Nauchnyi vestnik MGTU GA. Seria: Mezhdunarodnaia dieiatel'nost' vuzov*, 94(12), 51–60. [in Russian].
10. Lysenko, V. I. & Mayaczkaya, N. K. (2002) I vnov' k dialogu kul'tur [Again, the dialogue of cultures]. *Aktualnyie problemy metodiki prepodavaniia russkogo iazyka kak inostrannogo.* Rostov-on-Don: RGPU. [in Russian].
11. Drokina, S. V. (2008) *Vliyanie kul'tury obshheniya prepodavatelej na uspešnost' psikhologicheskoi adaptacii studentov: Proceedings of the All-Russian Seminar.* Tomsk: TPU, (Vol.2) (p. 52). [in Russian].
12. Shtern, E. A. (2002) *Sovremennaya gazeta v kul'turovedcheskoj paradigme RKI* [Modern newspaper in cultural studies paradigm RCTs]. *Rusistika i sovremennost: Lingvokulturologiia i mezhkulturnaia kommunikatsiia.* Saint Petersburg. [in Russian].
13. Grishaeva, L. I. & Zurikova, L. V. (2006) *Vvedenie v teoriyu mezhkul'turnoj kommunikacii* [Introduction to Intercultural Communication]. Moscow: Akademiia. [in Russian].
14. Donec, P. N. (2004) *Teoriya mezhkul'turnoj kommunikacii: specifiika kul'turnykh smyslov i yazykovykh form* (Dis...dokt. filol. nauk). [Intercultural Communication Theory: specific cultural meanings and linguistic forms Dr. philol. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].

References

1. Rubina, S. N. (2007) *Kul'turologicheskij podkhod k formirovaniyu mezhkul'turnoj kompetencii pri obuchenii russkomu*

Відомості про автора:

Тихоновський О.В., к. мед. н., доцент каф. фармакології та медичної рецептури, заст. декана 2 міжнародного факультету, Запорізький державний медичний університет, E-mail: tihonovskiy1607@mail.ru

Поступила в редакцію 16.01.2014 г.



Е. И. Кефели-Яновская

Основные принципы применения информационных технологий в совершенствовании подготовки студентов на первых курсах обучения в медицинских университетах

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Ключевые слова: информационные технологии в медицинском образовании, принципы использования информационных технологий в медицинском образовании, модельная форма подготовки студентов, единое информационное образовательное пространство.

Рассмотрены принципы использования информационных технологий для обучения студентов в медицинском университете. Подчеркнута мысль, что, несмотря на быстрое развитие информационно-коммуникационных технологий в образовании, проблемы системности, индивидуализации образовательного процесса, адаптивности обучения практически не рассматриваются. В этой связи обоснованы семь важнейших принципов обучения базовым предметам (анатомии, гистологии и т. д.).

Основні принципи застосування інформаційних технологій в удосконаленні підготовки студентів першого курсу навчання в медичному університеті

О. І. Кефелі-Яновська

Розглянули принципи використання інформаційних технологій для навчання студентів у медичному університеті. Звертаємо увагу, що, незважаючи на швидкий розвиток інформаційно-комунікаційних технологій в освіті, проблеми системності, індивідуалізації освітнього процесу, адаптивності навчання майже не розглядають. У зв'язку з цим обґрунтовано сім найважливіших принципів навчання базовим предметам (анатомії, гістології тощо).

Ключові слова: інформаційні технології в медичній освіті, принципи використання інформаційних технологій у медичній освіті, модельна форма підготовки студентів, єдиний інформаційний освітній простір.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 135–136

Basic principles of information technologies use in the improvement in training of the first-year students of medical universities

O. I. Kefeli-Yanovska

The principles of the use of information technology for teaching students at the medical university were discussed. Emphasizes the idea that, despite the rapid development of information and communication technologies in education problem of systematization, individualization of the educational process, adaptive learning are not considered. In this regard, the seven most important principles are justified with the basic subjects training (anatomy, histology etc.).

Key words: information technologies in medical education; principles of information technologies use in medical education; model form of training students; single information educational space.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 135–136

Тенденция к формированию единого информационного пространства как в рамках отдельных образовательных учреждений, так и для всей системы образования ставит задачу эффективной интеграции компьютерных и традиционных средств информационного обеспечения.

Существенным недостатком действующих информационных ресурсов, используемых в вузах, является их практическая оторванность от содержания и методов обучения конкретным дисциплинам. Можно констатировать несоответствие применяемых средств информатизации и сложившихся в медицинских университетах методических систем обучения, под которыми понимается совокупность целей, содержания, методов, форм и средств обучения.

Разработка и применение информационной среды университета может стать реальной почвой для устранения этой проблемы. Учет особенностей всех составляющих методической системы при формировании компонент и ресурсов среды максимально приблизит их к сложившейся практике обучения, сделает процесс информатизации эффективным и послужит еще одним фактором, способствующим интеграции и унификации информационных ресурсов и технологий [1,2].

Цель работы

Формализация подходов и обоснование концептуальных принципов современного компьютерного обучения анато-

мии в медицинских университетах.

Сформулируем основные принципы информатизации обучения в медицинских университетах. Мы выделяем семь таких принципов.

Первый принцип – разработка и интеграция информационных ресурсов, ориентированных на модель подготавливаемого специалиста, которая соответствует целям обучения. По мнению исследователей, более чем у 30% студентов формирование приоритетов осуществляется уже на первых курсах медицинского обучения. Поэтому при разработке модели специалиста нужно использовать такие методы, как анализ реальной практики использования специалистов данного профиля и применение данных прогноза о развитии той сферы деятельности, для которой готовится специалист.

Соответственно, интерес к применению информационных технологий усиливается и проявляется с позиций приобщения к информационным ресурсам, потребности личности в непрерывном самообразовании, адаптации в условиях информационного общества.

Второй принцип связан с развитием единого информационного пространства. В этом случае информационные технологии становятся средством фундаментализации, индивидуализации и интенсификации модельной организации процесса профессиональной подготовки студентов



медицинских вузов. Они обеспечивают усиление профессионального компонента знаний, визуализацию информации, наиболее полно и четко отражающую реальные профессиональные ситуации, доступность материала для восприятия студентов, оперативный и системный характер контроля над процессом усвоения знаний и формирования умений, своевременную коррекцию учебного процесса; адекватный мониторинг знаний.

Третий принцип – внедрение современных мультимедийных технологий в процесс обучения, но при условии, что в процессе создания педагогического программного средства учитываются дидактические и психологические принципы взаимодействия компьютера и обучающегося [2]. Однако сложившаяся к настоящему времени ситуация в профессиональной подготовке студентов в медицинских вузах характеризуется рядом противоречий между требованиями информационного общества и степенью готовности к жизни и работе в этом обществе; потенциальными возможностями информационных технологий и уровнем реализации этих возможностей в образовательной практике университетов; содержанием базисных учебных планов медицинских университетов и требованиями к обеспечению системной подготовки врачей на основе использования информационных технологий.

Четвертый принцип – максимальная структуризация учебного материала за счет его структурной реорганизации, позволяющей актуализировать профессионально значимые умения. В этом случае необходимо подчеркнуть явно недостаточные исследования по использованию методов и принципов медицинской онтологии [3].

Пятый принцип связан с необходимостью предварительной логической обработки изучаемого материала с целью определения в нем научного содержания. При этом необходимо помнить, что в современных представлениях об обучении процесс передачи знаний неотделим от использования их в последующем научном процессе.

Шестой принцип предполагает изменение учебного материала так, чтобы можно было относительно несложно использовать технологии дистанционного обучения и самообучения [4].

Список литературы

1. Везилов Т.Г. Формирование информационной компетентности студентов магистратуры в процессе разработки электронных образовательных ресурсов / Т.Г. Везилов, Д.Б. Гаджимогомедова // Информатика и образование. – 2012. – № 6. – С. 89–90.
2. Писцова Т.В. Информатизация образования студентов на кафедре морфологии человека медико-биологического факультета / Т.В. Писцова, В.А. Федосеев, Е.Р. Павлович // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 3 – С. 59–60.
3. Problems of inductive formation of knowledge in the ontology of medical diagnosis / А.С. Клещев, С.В. Смагин // Automatic Documentation and Mathematical Linguistics. – 2012. – Vol. 46. – № 1. – С. 8–21.
4. Добрынина Н.Ф. Математические модели распространения знаний и управление процессом обучения студентов / Н.Ф. Добрынина // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 7. – С. 7–9.

References

1. Vezirov, T. G. & Gadzhimagomedova, D. B. (2012) Formirovanie informacionnoj kompetentnosti studentov magistratury v processe

Понятно, что процесс создания адаптивного обучения содержит несколько этапов – адаптивное планирование на этапе подготовки индивидуализированного учебно-методического материала в системе дистанционного обучения (СДО). На этом этапе обосновывается структура, содержание и способ представления учебного материала, зависящие от поставленных целей обучения, уровня начальной подготовки студентов, для которых создается учебный курс, возможностей воспроизведения и передачи информации в СДО, а также ряда других факторов. На следующих этапах реализуется адаптивное взаимодействие студента с системой передачи знаний, в процессе которого выполняется динамическая генерация учебного материала для конкретного студента, используется система помощи и подсказок, осуществляется гибкая настройка интерфейса.

Особенностью дистанционного обучения как формы организации учебного процесса является предоставление студентам возможности самостоятельно получать необходимые знания, пользуясь развитыми информационными ресурсами, которые обеспечиваются современными информационными технологиями.

Одновременно возникает проблема адаптации дистанционного обучения к студенту (построения индивидуальной учебной траектории студента) и создания адаптивного обучения.

Седьмой принцип связан с необходимостью постоянного мониторинга знаний студента, особенно в фундаментальных знаниях по анатомии и гистологии, применения принципов адаптивного тестирования.

Выводы

1. Внедрение информационных технологий в практику образования медицинских университетов невозможно без коренного изменения принципов передачи знаний.
2. Предложено семь принципов информатизации обучения в медицинских университетах. Среди них важнейшее место занимают вопросы индивидуализации образовательного процесса, создания единого образовательного пространства, постоянный мониторинг знаний, вопросы адаптивного обучения, дистанционных форм передачи знаний и самообразования.

- razrabotki e`lektronnykh obrazovatel`nykh resursov [Formation of information competence of students of the magistracy in the process of the development of electronic learning resources]. *Informatika i obrazovanie*, 6, 89–90 [in Russian].
2. Piscova, T. V., Fedoseev, V. A. & Pavlovich, E. R. (2007) Informatizaciya obrazovaniya studentov na kafedre morfologii cheloveka mediko-biologicheskogo fakul'teta [Informatization of Education students at the Department of Human Morphology, Faculty of Medical and Biological] *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 3, 59–60 [in Russian].
3. Kleshev, A. S., & Smagin, S. V. (2012). Problems of inductive formation of knowledge in the ontology of medical diagnosis. *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*, 46(1), 8–21.
4. Dobrynina, N. F. (2009) Matematicheskie modeli rasprostraneniya znaniy i upravlenie processom obucheniya studentov [Mathematical models of the spread of knowledge and the management of student learning]. *Fundamentalnye issledovaniya*, 7, 7–9 [in Russian].

Сведения об авторе:

Кефели-Яновская Е.И., аспирант каф. медицинской информатики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, E-mail: k-minf05@nmapo.edu.ua.

Поступила в редакцию 03.03.2014 г.



С. В. Денисенко

Диагностика и прогнозирование состояний при экстракорпоральном оплодотворении на основе онтологии знаний

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев

Ключевые слова: диагностика и прогнозирование состояний, экстракорпоральное оплодотворение, медицинская онтология, онтология, ориентированная на задачу, вспомогательные репродуктивные технологии, ориентированные графы.

Рассмотрены теоретические основы и концептуальные возможности создания онтологии знаний по экстракорпоральному оплодотворению. Онтология представлена многоуровневой структурой, каждый уровень которой предназначен для решения конкретной задачи – диагностики, прогнозирования, выбора метода лечения. Соединение предметной и задачной онтологий дает возможность существенного сокращения объемов информации на каждом уровне и соответственного уменьшения объемов вычислительных операций.

Діагностика та прогнозування станів при екстракорпоральному заплідненні на основі онтології знань

С. В. Денисенко

Розглянули теоретичні основи та концептуальні можливості створення онтології знань з екстракорпорального запліднення. Онтологія представлена багаторівневою структурою, кожен рівень котрої призначений для вирішення конкретного завдання – діагностики, прогнозування, вибору методу лікування. Поєднання предметної онтології та онтології завдань дає можливість істотного скорочення обсягів інформації на кожному рівні і відповідного зменшення обсягів обчислювальних операцій.

Ключові слова: діагностика та прогнозування станів, екстракорпоральне запліднення, медична онтологія, онтологія, що орієнтована на завдання, допоміжні репродуктивні технології, орієнтовані графи.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 137–140

Diagnosis and prognosis of states in invitro fertilization based on the ontology knowledge

S. V. Denysenko

The present study focuses on the theoretical principles and conceptual possibilities of creating of the ontology knowledge of the in vitro fertilization. The multi-level ontology, each level of which is aimed to solve specific task, i.e. diagnosis, prediction, choice of treatment, is suggested. Compound of the subject ontology and task-oriented ontology enables significant reduction in the volume of information on each level.

Key words: diagnosis and prediction of states, in vitro fertilization, medical ontology, task-oriented ontology, assisted reproductive technologies, oriented graphs.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 137–140

Современное общество неизбежно движется в сторону информатизации все большего и большего количества своих функций. Медицина как направление, обоснованно считающееся консервативным, весьма осторожно продвигается в направлении информатизации. Очевидно, многое зависит от готовности отдельных направлений принять те или иные изменения. В то же время проблема структуризации знаний является одной из перспективных и первоочередных задач.

Одним из важнейших направлений, где наиболее актуален интерес к медицинской онтологии как одной из перспективных стратегий, является репродукция человека. Фундаментальные исследования в этой области привели к тому, что в последнее время была открыта новая эпоха в лечении бесплодия – эпоха вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые вывели проблему лечения бесплодия из тупика и позволили добиться успеха большому числу супружеских пар, обреченных на бездетность. К настоящему времени стандартная процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и его модификации (ЭКО-ОД, ИКСИ) стали почти «рутинными» методами, применяемыми в ситуациях, при которых оказываются бессильными кон-

сервативные и хирургические средства восстановления естественной фертильности.

В связи с этим существует необходимость разработки и систематизации критериев, способствующих диагностике состояния женщин и прогнозированию эффективных путей достижения беременности при наиболее часто встречающихся формах бесплодия. В частности, важна диагностика генетических аномалий у эмбрионов до момента их имплантации в стенку матки. Такую диагностику можно проводить на отдельных клетках эмбрионов, полученных в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения, до переноса эмбрионов в матку. Кроме того, при лечении бесплодия методом ЭКО, как и при любом другом методе, возможны различные осложнения, причем каждый его этап связан с относящимся к нему рисками. Такое прогнозирование, с одной стороны, поможет использовать экстракорпоральное оплодотворение для лечения бесплодия с максимальной результативностью, с другой, – способствовать существенному сокращению бесполезных затрат на проведение тех или иных процедур.

Цель работы

Обоснование концептуальных и теоретических основ онтологии знаний по ЭКО.



Как известно, классификация онтологий по цели создания предполагает чаще всего 4 уровня: онтология представления, онтология верхнего уровня, онтология предметной области и прикладная онтология. В настоящем исследовании рассмотрены задачи прикладной онтологии и особенно онтологии, ориентированной на задачу [1–3].

Назначение прикладной онтологии в том, чтобы описать концептуальную модель конкретной задачи или приложения. Прикладные онтологии описывают концепты, зависящие как от онтологии задач, так и от онтологии предметной области. Такие онтологии содержат наиболее специфичную информацию.

Онтология, ориентированная на задачу, содержит термины, которые используются при разработке системы, решающей конкретные задачи: определение целей, диагностика, прогнозирование, построение классификации. Она отражает специфику приложения, но может также содержать некоторые общие термины. При этом онтология задачи использует специализацию терминов, представленных в онтологиях верхнего уровня (общих онтологиях).

Считаем, что моделирование патологического процесса как таковое практически полностью отсутствует в современных онтологических моделях. Основной недостаток теоретических разработок, связанных с моделированием патологического процесса, обусловлен тем, что в большинстве исследований процесс представляется как двухмерный. В то же время характер клинических задач вовсе не предполагает использование всего массива информации, накопленной в медицине. Для каждой из решаемых постановочных задач используется до 40–50 симптомов, хотя задач в клинике много, и общий объем сведений, необходимых для обобщения, составляет тысячи симптомов, признаков, симптомокомплексов и т. д.

Таким образом, врач всегда видит и использует то, что соответствует конкретной задаче (диагностики, прогнозирования и т. п.). В то же время крайне важно обеспечить системное решение клинических задач. В этом случае общая модель знаний о заболевании должна быть представлена многоуровневой моделью [4].

Анализ разрабатываемых в последние годы систем медицинской диагностики второго класса показал, что используемые в них онтологии являются сравнительно простыми и одновременно не отражают такие повсеместно используемые врачами в их практике знания предметной области, как причины патологических процессов, лежащие в основе бесплодия; различные типы причинных связей между признаками и заболеваниями; воздействие событий на значения признаков при бесплодии; различные варианты изменений значений признаков, зависящие от анатомо-физиологических особенностей пациентов и т. д.

Помимо этого, одним из отрицательных свойств некоторых разрабатываемых систем является то, что круг их применения достаточно узок. Это обусловлено тем, что они представляют собой либо макетные версии, выполненные для исследовательских целей, либо разработаны для определенного медицинского учреждения и не доступны за рамками его локальной сети. С другой стороны, системы медицинской диагностики, предоставляющие широкий доступ к своим ресурсам с применением современных

сетевых технологий, не позволяют экспертам расширять используемые в них базы знаний.

Таким образом, актуальной задачей является разработка системы медицинской диагностики, основанной на знаниях экспертов, и модели онтологии, учитывающей все приведенные особенности медицинских знаний, в которой их модель имеет форму, наиболее близкую к представлениям экспертов и позволяет определять не только диагноз пациента, но и объяснять его.

Соотношения между неизвестными и параметрами мы разделили на несколько смысловых групп:

- 1) знания о причинно-следственных отношениях и связях;
- 2) причинно-следственные связи, являющиеся причинами значений каждого признака на разных интервалах времени;
- 3) определение для каждого признака свойства границ интервалов разбиения на оси времени, связанного с этим признаком;
- 4) причины патологических состояний, входящих в диагноз.

Мы поставили общую задачу распознавания возможных патологических процессов у пациента на основе знаний предметной области, к которым относятся значения признаков (в моменты их наблюдения), значения его анатомо-физиологических особенностей (постоянные во времени) и значения произошедших с ним событий (в моменты, когда они происходили), а также для каждого такого состояния пациента его причина и объяснение. Такая задача получается при наложении на используемую модель онтологии нескольких ограничений: у пациента фиксируется наиболее выраженный и важный патологический процесс и рассматривается лишь один период развития.

Множеству хранящихся в онтологии симптомов и признаков с заданным на нем бинарным отношением, индуцируемым ассоциативными связями между различными элементами, взаимно однозначно ставится в соответствие ориентированный связный граф G . Каждому элементу информации a ($a \in \Omega$) соответствует вершина i графа G , а любые две вершины i, j ($i, j \in G$) соединены дугой, если соответствующие элементы a_i, a_j , $a_i \in \Omega$ находятся в отношении, определенном на Ω . Множество Ω , а следовательно, граф G – конечны. Граф без контуров, вершины графа интерпретируются как состояние организма (рис. 1).

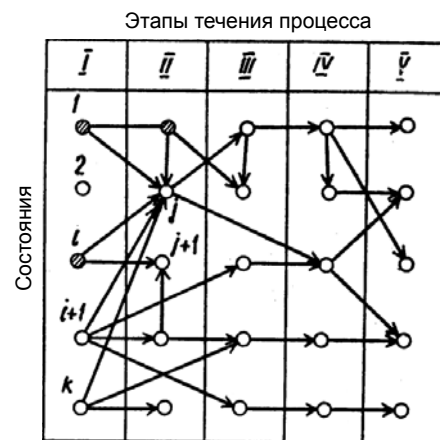


Рис. 1. Метод представления течения заболеваний в виде графа.



Если у пациента имеется несколько состояний, интерпретируемых как некоторое множество вершин графа G , то процесс развития патологического процесса рассматривается как передача информации попарно инцидентным его вершинам и выборе из множества задействованных в процессе вершин последовательности, удовлетворяющей определенным условиям.

Каждой вершине x графа G поставлены в соответствие пара действительных неотрицательных чисел: ее вес и порог $-S_x$ и n_x .

Вопросы представляют собой k -мерные векторы $\vec{v} = (v_1, v_2, \dots, v_k)$ где $v_i = \frac{1}{0}$, а k – число вершин графа. Ответ, выдаваемый системой, также k -мерный вектор $\vec{\omega} = (\omega_1, \dots, \omega_k)$, где $\omega_i = \frac{1}{0}$.

Каждой дуге ij графа G соотнесено действительное неотрицательное число p_{ij} ($0 \leq p_{ij} \leq 1$) которое можно интерпретировать как вероятность перехода из вершины i к вершине j .

Принципиально диагностическая или прогностическая система содержит два оператора: F и Q . Оператор F служит для предварительного отбора в G информации, относящейся к заданному вопросу \vec{v} , и ставит в соответствие вектору \vec{v} граф $T \vec{v}$ ($T \vec{v} \leq G$) При помощи оператора Q в графе $T \vec{v}$ строится ответ $\vec{\omega}$.

Для каждой вершины x определяется числовая функция Ψ_x^v , зависящая от веса вершин, являющихся началом дуг, конец которых x , и от вопроса \vec{v} . Оператор F может быть реализован при помощи последовательности функций $E = \{l_i(x)\}$, определяемых индуктивно.

Пусть системе задан вопрос \vec{v} . Тогда для $x \in G$

$$e_i(x) = \begin{cases} Y_1 & \text{при } v_x = 1, \\ 0 & \text{в противном случае,} \end{cases}$$
 где $Y_1 = \{y/x \rightarrow y, y \in G, \Psi_x^v > \pi_y\}$.

Пусть определены функции $e_m(x)$ для всех $m \leq i$. Тогда для $x \in Y_{i+1}$ $e_{i+1}(x) = Y_{i+1}$, где $Y_{i+1} = \{y/x \rightarrow y, y \in G, \Psi_x^v > \pi_y\}$.

Значение оператора F – граф $T \vec{v}$, вершины которого принадлежат множеству $G \cup Y$ – дуги, соединяющие вершины, те же, что и в G . Если $T \vec{v}$ не содержит ни одного пути, которому принадлежат все вершины x , таких, что $V_x = 1$, то система на вопрос не дает ответа.

Оператор Q реализован арифметической функцией. Ее выбор определяется особенностями задачи и степенью сложности патологического процесса. В простейшем случае, если под вершиной графа понимать состояние больного, то прогнозирование течения процесса можно осуществлять с помощью: $\pi = p_{ij} S_i - \sum p_{kj} S_k$, где p_{ij} – вероятность перехода из имеющегося состояния пациента в прогнозируемое; p_{kj} – вероятность перехода из необнаруженных состояний пациента в прогнозируемое.

Недостатком такого подхода в двумерной модели является необходимость осуществления полного перебора значений параметров для описания всевозможных состояний, что резко увеличивает объем графа.

Следует подчеркнуть, что онтологические представления дают возможность существенно уменьшить объем инфор-

мации за счет многоуровневости представления патологического процесса.

В более сложных случаях, когда под вершиной понимают градации симптомов, показателей и т. д., арифметическая функция может быть такой:

$$\pi_j = \sum_i p_{ij} S_i - \sum_k p_{kj} S_k$$

Если рассмотреть наиболее важный для практики случай с использованием лечебных мероприятий, то уровень графа Q определяет состояние пациента у в фиксированный момент времени t . Между интервалами значений параметров больного и вершинами графа установлено взаимно однозначное соответствие. Каждая дуга графа Q отвечает возможному изменению значения параметров – переходу из интервала на t -м уровне в интервал t_{m+1} уровня при применении лечения l . Каждой дуге графа Q соотнесено действительное неотрицательное число p^l_{ij} ($0 \leq p^l_{ij} \leq 1$), которое можно в данном случае интерпретировать как вероятность соединения вершины i t_{m-1} уровня с вершиной j t -го уровня при применении лечения l .

Количество уровней и временные интервалы выбираются из соображений учета качественных изменений в организме при течении заболевания. Соответственно последним изменяются вероятности осложнений, состояний и т.п.

Промежутки между уровнями выбираются так, чтобы внутри промежутка вероятности осложнений были примерно равны, и за время, соответствующее каждому промежутку, наблюдали эффект лекарственных средств.

Введем следующие обозначения. Пусть $q^l_{\sigma(ij)}$ – вероятность появления осложнения, а в результате дрейфа параметров при переходе из i -й вершины в l -ю под влиянием воздействия l ; S_σ – вес осложнения σ ; $\tau^{\lambda(l)}_{\sigma(ij)}$ – вероятность компенсации дрейфа параметров с помощью лечения λ (l); ΔS_σ – отклонение от нормы веса S_σ (вес нормы понимается условно равным 1). Определим также величину R^l_{ij} как отклонение выбранной стратегии от оптимальной. Она для одного параметра равна: $R^l_{ij} = q^l_{\sigma(ij)} \Delta q_\sigma (1 - \tau^{\lambda(l)}_{\sigma(ij)})$.

Тогда характеристику перехода из вершины i в j в смысле приближения соответствующего параметра к норме с учетом вероятности этого перехода и отклонения от оптимальной стратегии можно представить в виде следующего выражения:

$$\pi^l_{ij} = V^l_{ij} + t \sum_k S_k \sum_l p^l_{\omega}$$

где t – коэффициент, подбираемый в процессе обучения и определяющий, насколько увеличивается вероятность перехода в j из k вершин (т. е. не обнаруженных у пациента). Подобный алгоритм позволяет выбрать как основное, так и компенсирующее (профилактика и терапия осложнений) лечение. Обучение при применении описанного алгоритма сводится как к изменению величины t , так и π^l_σ по следующему правилу:

$$\pi^l_\sigma \begin{cases} \pi^l_\sigma + \Delta\pi, T_\sigma \geq T^l_\sigma, al_\sigma = 0 \\ \pi^l_\sigma - \Delta\pi, T_\sigma < T^l_\sigma, al_\sigma = 1 \\ \pi^l_\sigma, T_\sigma < T^l_\sigma, al_\sigma = 0 \text{ или } T_\sigma \geq T^l_\sigma, al_\sigma = 1 \end{cases}$$

$$\text{где } T_\sigma = t \sum_k S_k \sum_l p^l_{kj}$$



Стратегия управления лечением организма заключается в максимизации описанного функционала. Диагностика или предсказание течения заболевания понимается в этом случае как указание определенной последовательности состояний организма при выбранном лечении.

В результате прогнозируемый ответ состоит из r векторов, каждый из них описывает состояние и все лечебные воздействия, которые должны быть выбраны на каждом этапе течения заболевания (для каждого уровня графа Q). Здесь r – число уровней графа Q , следующих за уровнем, которому принадлежит исходное состояние.

Взаимодействие прогностической системы с внешней средой можно рассматривать по схеме, согласно которой задаются два режима работы: режим экзамена (вопрос – ответ) и режим обучения (вопрос – ответ – оценка).

В нашей системе базовый уровень диагностической (прогностической) информации содержит 346 вершин. На

диагностическом уровне используется значительно меньшее число симптомов и признаков – 120. Наконец, на прогностическом уровне содержится чуть большее число единиц информации – 170. Существенное сокращение объема используемых для решения практических задач признаков заметно сокращает вычислительные операции.

Выводы

1. Предложено соединение предметной и задачно-ориентированной онтологий для структурирования знаний в области экстракорпорального оплодотворения.

2. Рассмотрена концептуальная возможность использования ориентированных графов для задач диагностики состояний пациентов и прогнозирования исходов при вспомогательных репродуктивных технологиях.

3. Предложена многоуровневая онтология, каждый уровень которой предназначен для решения конкретной задачи – диагностики, прогнозирования, выбора метода лечения.

Список литературы

1. Problems of inductive formation of knowledge in the ontology of medical diagnosis / А.С. Клещев, С.В. Смагин // *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*. – 2012. – Vol. 46. – № 1. – С. 8–21.
2. Петряева М.В. Острый панкреатит в формальном представлении для банка знаний медицинской диагностики / М.В. Петряева, М.Ю. Черняховская // *Интеллектуальные системы*. – 2011. – №3(29). – С. 96–103.
3. Harper J. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee / J. Harper, E. Coonen, M. De Rycke, F. Fiorentino [et al.] // *Human Reproduction*. – 2010. – № 2. – С. 1–3.
4. Денисенко С.В. Принципи та логіка побудови бази знань по допоміжним репродуктивним технологіям / С.В. Денисенко // *Медицина інформатика та інженерія*. – 2013. – № 4. – С. 20–23.

References

1. Kleschew, A. S., & Smagin, S. V. (2012). Problems of inductive formation of knowledge in the ontology of medical diagnosis.

Сведения об авторе:

Денисенко С.В., к. мед. н., соискатель каф. медицинской информатики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, E-mail: k-minf05@nmapo.edu.ua.

Automatic Documentation and Mathematical Linguistics, 46(1), 8-21.

2. Petryaeva, M. V. & Chernyakhovskaya, M. Yu. (2011) Ostryj pankreatit v formal'nom predstavlenii dlya banka znaniy medicinskoj diagnostiki [Acute pancreatitis in a formal presentation to the bank of knowledge in medical diagnostics] *Intellektualnyie sistemy*, 3(29), 96–103 [in Russian].
3. Harper, J., Traeger-Synodinos, J., Rycke, M. D., Coonen, E., Vesela, K., SenGupta, S., et al. (2010). What Next For Preimplantation Genetic Screening (PGS)? A Position Statement From The ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Human Reproduction*, 25(4), 821-823.
4. Denysenko, S. V. (2013) Pryntsyepy ta lohika ponudovy bazy znan po dopomizhnym reprodutyvnyym tekhnolohiiam [The principles and logic of building a knowledge base for Assisted Reproductive Technology] *Medychna informatyka ta inzheneria*, 4, 20–23 [in Ukrainian].

Поступила в редакцию 03.03.2014 г.