



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

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

2014, №3 (84)
(май – июнь)

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://zjmj.zsmu.edu.ua>
Mayakovskiy 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://zjmj.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 №10 от 20.05.2014 г.

Подписан в печать 23.05.2014 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. №5/14 АОО №198468 от 01.07.1999г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2014

Оригинальные исследования

Original researches

- Колесник М. Ю., Сыволап В. В.**
Аспиринорезистентность и экспрессия рецепторов тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа
- Сыволап В. Д., Лаишкул Д. А., Абрамов А. В., Манукян А. М.**
Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением
- Сиволап В. Д., Земляний Я. В.**
Прогностичне значення рівнів GDF 15 і NTproBNP та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомну діастолічну дисфункцію, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії
- Каваціук О. О.**
Фенотипічні особливості та вегетативний баланс у пацієнтів різного віку з аневризмою висхідного відділу аорти
- Лаишкул З. В., Курочка В. Л.**
Соціально-гігієнічне дослідження факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів різних фахових груп, з'ясування ставлення лікарів до проблем профілактики
- Ярковая С. В.**
Состояние церебральной венозной гемодинамики при хронической ишемии головного мозга и пути ее коррекции
- Махаринська О. С., Іманова Н. І., Лебединська М. М.**
Можливості прогнозування результату лікування нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих на цукровий діабет 2 типу або хронічну серцеву недостатність
- Півоварова О. А.**
Зміна компонентів неспецифічного захисту респіраторної системи при цукровому діабеті
- Візір В. А., Абрамов А. В., Садомов А. С., Овська О. Г.**
Судинна кальцифікація та плазмовий рівень остеопонтину в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом
- Тугушев А. С., Михантьєв Д. І., Нешта В. В., Акиншин В. П., Каулько А. Н., Петраш А. Н.**
Коррекция почечной дисфункции у больных с декомпенсированным течением цирроза печени
- Михалюк Є. Л., Малахова С. Н., Діденко М. В.**
Ритм серця, центральна гемодинаміка і фізична працездатність у бігунів на середні дистанції
- Завгородняя Н. Г., Брижань А. А.**
Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов
- Завгородняя Н. Г., Гайдаржи Т. П.**
Хирургическая активация естественного увеосклерального оттока и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы в комбинированном лечении больных с сочетанием глаукомы и катаракты
- 4 Kolesnyk M. Yu., Syvolap V. V.**
The aspirin resistance and platelets' receptors expression in chronic heart failure patients with type 2 diabetes mellitus
- 9 Syvolap V. D., Lashkul D. A., Abramov A. V., Manukyan A. M.**
Brain natriuretic peptide, structural and functional cardiac remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity
- 13 Syvolap V. D., Zemlyaniy Ya. V.**
Prognostic significance of GDF 15 and NTproBNP levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction after myocardial infarction on the background of arterial hypertension
- 18 Kavatsiuk O. O.**
Phenotypical features and states of the vegetative nervous system in patients with aneurism of ascending part of aorta
- 23 Lashkul Z.V., Kurochka V. L.**
Socio-hygienic study of risk factors of the cardiovascular disease in doctors of different professional groups, study of their attitude toward the problem of prevention
- 26 Yarkova S.V.**
State of cerebral venous hemodynamics in patients with chronic cerebral ischemia and its correction
- 30 Makharynska O. S., Imanova N. I., Lebedinskaya M. M.**
Possibilities of predicting of the non-severe community-acquired pneumonia outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus or chronic heart failure
- 34 Pivovarova O. A.**
Change of the components of nonspecific protection of respiratory system in diabetes mellitus
- 38 Vizir V. A., Abramov A. V., Sodomov A. S., Ovska E. G.**
Vascular calcification and plasma levels of osteopontin in patients with chronic kidney disease who are treated by program hemodialysis
- 43 Tugushev A. S., Mikhantyev D. I., Neshta V. V., Akinshin V. P., Kaulko A. N., Petrash A. N.**
Correction of renal dysfunction in patients with the decompensated course of cirrhosis
- 47 Mikhalyuk E. L., Malakhova S. N., Didenko M. V.**
Heart rate, central hemodynamics and physical performance in middle-distance runners
- 52 Zavgorodnyaya N. G., Brizhan A. A.**
Cytologic status changes of the conjunctiva and tears qualitative composition in patients with «dry eye» syndrome after instillation of modern topical fluoroquinolones
- 59 Zavgorodnaya N. G., Gaidarzhi T. P.**
Surgical natural uveoscleral outflow activation and phacoemulsification with intraocular lens implantation in the combined treatment of patients with glaucoma and cataract combination

- Ясінський Р. М., Федорець А. В., Макарович А. Г., Коваленко О. О., Мірошниченко Д. В.**
Перекисне окислення білків і ліпідів та антиоксидантна система у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований уперше діагностований туберкульоз легень залежно від вираженості імунodefіциту та клініко-рентгенологічних змін
- Годован В. В., Остапчук К. В.**
Асоціація поліморфізму СYP2E1*6 гена СYP2E1 із ризиком розвитку та тяжкістю перебігу хронічного гепатиту С
- Чугунов В. В., Киреева Е. Н.**
Медико-психологические предикторы продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства
- Осокина О. И., Абрамов В. А., Путятин Г. Г., Пырклов С. Г., Выговская Е. М., Денисов Е. М., Голоденко О. Н.**
Исследование жизненных смыслов и ценностных ориентаций у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении
- Банахевич Р. М., Барковський Д. Є.**
Результати оперативних втручань у жінок із рецидивом пролапсу заднього сегмента піхви
- Евтушенко В. М.**
Иммуногистохимические исследования микроциркуляторного русла предстательной железы человека в раннем постнатальном онтогенезе
- Обзоры*
- Яценко О. В.**
Взаємозв'язок хронічної обструктивної хвороби легень та ішемічної хвороби серця: питання патогенезу та стратегія лікування
- Авраменко Н. В.**
Вспомогательные репродуктивные технологии
- Наблюдение из практики*
- Сыволап В. Д., Назаренко Е. В., Киселев С. М., Бондаренко А. П., Попович Е. В., Брик А. В., Балашова И. Г.**
Острый инфаркт миокарда у пациента с миокардиальным мостиком
- Корпоративная информация*
- Косенко С. В., Балабан І. О., Гайошко О. Б., Ільницька О. М., Яцинович Н. М., Іванов С. О., Музиченко Н. І.**
Використання пектинових речовин у хворих на цукровий діабет 2 типу в комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта (*повідомлення 1*)
- 63 Yasinskiy R. M., Fedorec A. V., Makarovyich A. G., Kovalenko O. O., Miroshnychenko D. V.**
The protein and lipid peroxidation and antioxidant system in patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on the severity of immunodeficiency, clinical and radiological changes
- 67 Godovan V. V., Ostapchuk K. V.**
Association of CYP2E1*6 polymorphism of gene CYP2E1 with the risk and severity of chronic hepatitis C
- 71 Chugunov V. V., Kireeva E. N.**
Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder
- 77 Osokina O. I., Abramov V. A., Putyatin G. G., Pyrkov S. G., Vygovskaya E. M., Denisov E. M., Golodenko O. N.**
Meaning of life and value orientation in patients with manifestation of schizophrenia
- 81 Banakhevich R. M., Barkovsky D. E.**
The result of surgical interventions in women with recurrent prolapse of the vagina posterior segment
- 85 Yevtushenko V. M.**
Immuno-histochemical research of microvasculature in human prostate gland in an early postnatal ontogenesis
- Review*
- 88 Yatsenko O. V.**
The relationship of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: problems of pathogenesis and treatment strategy
- 95 Avramenko N. V.**
Assisted reproductive technologies
- Practical observations*
- 101 Syvolap V. D., Nazarenko E. V., Kiselev S. M., Bondarenko A. P., Popovich E. V., Brik A. V., Balashova I. G.**
Acute myocardial infarction in patient with myocardial bridging
- Corporate information*
- 105 Kosenko S. V., Balaban I. O., Hayoshko O. B., Ilynytska O. M., Yatsynovych N. M., Ivanov S. O., Muzichenko N. I.**
Use of pectin in patients with diabetes mellitus type 2 in the complex treatment of the periodontal disease (*report 1*)



UDC 616.155.2:615.212.4.015.8]:616-008.9

M. Yu. Kolesnyk, V. V. Syvolap

The aspirin resistance and platelets' receptors expression in chronic heart failure patients with type 2 diabetes mellitus

*Zaporizhzhia State Medical University***Key words:** *Aspirin, Drug Resistance, Chronic Disease, Heart Failure, Platelet Activation, Type 2 Diabetes Mellitus.*

Aim. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus are closely inter-related conditions through different pathological mechanisms, including platelet activation. The aim of our study was to estimate the prevalence of aspirin resistance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus and to clarify platelets' abnormalities according to glycemic control status.

Methods and results. We studied 65 patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Platelet function was evaluated using standard light transmission aggregometry. Measurements of CD41, CD41a, CD61 and CD62P were carried out by fluorescent microscopy study. The plasma levels of soluble P-selectin and soluble CD40L were measured by ELISA assays. Among the studied patients, 23.1 % were aspirin-resistant by ADP-induced platelet aggregation test and 36.1 % after the use of epinephrine-induced platelet aggregation test. The poor glycemic control in patients with chronic heart failure was associated with high plasma P-selectin level and high CD41 and CD61 expression.

Conclusion. The study findings confirm the role of glycemic control status in prevention of thrombotic complications in chronic heart failure patients with type 2 diabetes mellitus.

Аспіринорезистентність та експресія рецепторів тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність із цукровим діабетом 2 типу

М. Ю. Колесник, В. В. Сиволап

Хронічна серцева недостатність і цукровий діабет 2 типу тісно пов'язані спільними патогенетичними механізмами, включаючи активацію тромбоцитів. З метою вивчення залежності тромбоцитарної дисфункції від контролю глікемії у 65 хворих дослідили стан агрегації тромбоцитів, рівень експресії рецепторів CD41, CD41a, CD61 і CD62P методом імунофлуоресценції. Рівень розчинних Р-селектину та ліганду CD40L визначили у плазмі імуноферментним методом. Встановили, що за даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів поширеність аспіринорезистентності становить 23,1%, а за результатами адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів – 36,1%. У пацієнтів із незадовільним контролем глікемії спостерігали вірогідне збільшення рівня розчинного Р-селектину та експресії рецепторів CD41 та CD61. Це свідчить про важливість контролю глікемії у профілактиці тромботичних ускладнень у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: *аспіринорезистентність, хронічна серцева недостатність, активація тромбоцитів, цукровий діабет 2 типу.*

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 4–8

Аспіринорезистентность и экспрессия рецепторов тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

М. Ю. Колесник, В. В. Сиволап

Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа тесно связаны между собой общими патогенетическими механизмами, включая активацию тромбоцитов. С целью изучения зависимости тромбоцитарной дисфункции от контроля гликемии у 65 пациентов исследовали процесс агрегации тромбоцитов, уровень экспрессии рецепторов CD41, CD41a, CD61 и CD62P методом иммунофлуоресценции. Уровень растворимых Р-селектина и лиганда CD40L определяли в плазме иммуноферментным методом. Установлено, что по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов распространенность аспіринорезистентности составляет 23,1%, а по результатам адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов – 36,1%. У пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии наблюдали достоверное увеличение уровня растворимого Р-селектина и экспрессии рецепторов CD41 и CD61. Это свидетельствует о важности контроля гликемии в профилактике тромботических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: *аспіринорезистентность, хроническая сердечная недостаточность, активация тромбоцитов, сахарный диабет 2 типа.*

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 4–8

Chronic heart failure (CHF) is a complex clinical syndrome associated with high mortality rates [1]. The presence of type 2 diabetes mellitus (DM) is an independent unfavourable prognostic factor in heart failure patients. The prevalence of DM in the world will dramatically increase to 439 million adults by 2030 [2]. CHF and DM are often coexist. Overall prevalence of DM in CHF is approximately 20–25% [3]. Diabetic patients account for 25 % of all patients enrolled in large CHF trials.

DM and CHF are inter-related conditions through complex pathophysiological mechanisms, including platelet activation.

It was shown, that platelet reactivity is high in CHF patients with sinus rhythm despite aspirin use [4,5]. The prognostic role of platelets' disorders in CHF remains unclear [6]. The presence of DM in CHF patients can dramatically increase platelet dysfunction. The problem is much complicated by high level of aspirin resistance in diabetic patients [7]. The prevalence of aspirin resistance in CHF with DM has never been studied. Poor glycemic control is thought to be another important cause of increased platelet reactivity [8]. Hyperglycaemia in diabetes can cause glycation of platelets and fibrinogen [9].



The aim of this study was to estimate the prevalence of aspirin resistance in CHF patients with DM and to clarify platelet function abnormalities according to glycemic control status.

Materials and methods

Study population. The inclusion criteria for study were: a more than 1-year documented history of CHF due to coronary artery disease, sinus rhythm, type 2 diabetes mellitus, no change in medication for > 3 months, daily aspirin use 100 mg > 6 months. All patients had previous history of myocardial infarction. Exclusion criteria were: type 1 DM, patients with type 2 DM on insulin therapy and/or thiazolidinediones, major bleedings in anamnesis, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, autoimmune diseases, significant liver failure, cancer. All patients were Caucasian.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and all subjects gave written informed consent. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Laboratory tests. Venous blood samples were taken in the morning following overnight fast and after a supine rest of ≥ 15 min. Blood samples were taken between 7 and 9 into plasma vacuum tubes containing 7.2 mg di-potassium EDTA. After centrifugation at 1800 x g for 10 min, plasma was collected and frozen at -70 °C until being investigated.

The plasma glucose and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) were measured using the Roche Cobas Integra immunoassay method (Roche, Vienna, Austria). The detection of HbA_{1c} was certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). The optimal glucose control was considered by HbA_{1c} of less than 7%. Insulin resistance was assessed from fasting insulin and glucose levels using homeostasis model assessment (HOMA-IR), thus: $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) / 22.5$.

P-selectin and sCD40L were tested in duplicate using ELISA module sets obtained from Bender MedSystems (Vienna, Austria). Plasma levels of insulin and C-peptide were measured with immunoassays from DRG Diagnostics (Germany). Commercially available assay kit was used for determination of plasma brain natriuretic peptide (BNP) purchased from Biomedica (Austria).

Renal function was expressed as estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min/1.73 m²) calculated from the Modification in Diet and renal Disease equation [10].

Preparation of washed platelet suspension. The method for isolation of human platelets by centrifugation and washing by Cazenave et al. was used [11]. The procedure was described in details previously [12]. Briefly, the blood from a forearm vein was collected into a conical 15-mL centrifuge tube containing 1 volume of acid-citrate-dextrose (ACD) anticoagulant for 6 volumes of blood (final pH 6.5 and citrate concentration 22 mM). Platelet-rich plasma was prepared by centrifugation at 200 g for 20 minutes. Platelets were then isolated from platelet-rich plasma by centrifugation at 1400 g for 10 minutes in the presence of 50 ng/mL prostaglandin E₁ and 10% (v/v) acid citrate/dextrose, pH 4.6, and resuspended at a concentration of 4×10^8 cells/mL in Tyrode's-HEPES buffer. After three procedures of washing and centrifugation a drop of platelet rich suspension was placed on adhesive slides «Super Frost Plus» from Menzel Gmb & Co

KG (Germany) and the cells were allowed to settle for 20 min at room temperature. The spread cell monolayer was fixed with 100% methanol.

Fluorescent microscopy study. The surface expression of platelet receptors was determined by immunofluorescent technique, using the following monoclonal antibodies against CD41 (alpha IIb integrin, platelet glycoprotein IIb), CD 41a (glycoprotein IIb/IIIa or fibrinogen receptor), CD 61 (beta 3 integrin, platelet glycoprotein IIIa) and CD 62P antigens (P-selectin). All primary antibodies were obtained from Diaclone (France). The FITC-conjugated goat anti-mouse IgG was obtained from Sigma-Chemical (USA). The fixed adherent platelets on slides were transferred onto the primary antibody diluted in a ratio 1:1000 in phosphate-buffered saline, pH 7.4 (PBS). The samples were incubated for 24 hours at + 4°C. After that the platelets were washed multiple times in PBS. Then the samples were transferred to a goat anti-mouse IgG diluted in a ratio 1:64 in PBS. The incubation time was 60 min at +37 °C. After washing the samples were transferred in the medium containing 90% glycerin and PBS in a ratio 9:1 for fluorescent microscopy investigation. After incubation with antibodies the samples were observed with fluorescence microscope Axioskop (Carl Zeiss, Germany). Carl Zeiss 38HE UW filter (excitation: 470/40 nm; emission: 525/50 nm) was used. The images were recorded with a high-sensitive CCD camera (model COHU-4922, COHU Inc., USA) and were analyzed with automatic digital morphology analysis system VIDAS-386 and VIDAS-2.5 software (Kontron Elektronik, Germany). Microscopic examination was done with a magnification of $\times 400$ (objective: $\times 40$, eye piece: $\times 10$) and oil immersion. Totally 10 microscopic fields were analyzed. Absolute fluorescence was expressed as arbitrary units (pixel units, AU) and represented sum of fluorescence or individual adherent platelet in one defined area.

Platelet aggregation tests. Blood samples were collected in 3.8% sodium citrate tubes in a ratio 9:1 blood to anticoagulant. Whole-blood specimens were centrifuged for 10 min at 200 g to obtain platelet-rich plasma. Platelet-poor plasma was obtained on the remaining specimen by recentrifugation at 2,000 g for 15 min. Platelet count was measured on the platelet-rich plasma and was adjusted to between $200 \times 10^3/\mu\text{l}$ and $300 \times 10^3/\mu\text{l}$ with platelet-poor plasma. Aggregation test was performed with adenosine 5'-diphosphate (ADP) (Sigma, USA) at 10 μM using an optical aggregometer (Solar, Minsk, Belarus). Aspirin resistance was defined by previously reported criteria: $\geq 70\%$ ADP- and $\geq 40\%$ epinephrine-induced aggregation [13,14].

Statistical methods. Statistical analysis was performed using standard commercial software Statistica (Statsoft, Tulsa, USA). All continuous variables were tested for a normal distribution using the Shapiro-Wilk's W test. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation or median (inter-quartile range) if non-normally distributed. Categorical variables are presented as counts and proportions. All normally distributed parameters were compared using a one-way ANOVA, followed, in case of significance, by a two-side Tukey test for multiple comparisons. Differences in non-normally distributed variables between groups were assessed by Kruskal-Wallis test with *post hoc* Mann-Whitney test. Correlation analysis was performed using Spearman rank correlation.

Results and discussion

Patients' characteristics. During the study period, we prospectively recruited 65 patients with CHF and DM and 35 patients with CHF without DM, whose baseline characteristics are shown in *table 1*.

Table 1

Baseline characteristics of study population

	Patients with CHF and without DM (n=35)	Patients with CHF and DM with HbA _{1c} < 7% (n=24)	Patients with CHF and DM with HbA _{1c} > 7% (n=41)
Age (years)	60±8.6	63.7±8.6	61.7±6.9
Females	10 (29)	11 (46)	9 (22)
BMI (kg·m ⁻² ; median and range)	28.3 (26.1–32.5)	30.3 (28.3–31.9)	29.7 (27.4–32)
LVEF(%)	53.1±11.1	49.1±11.8	47.9±12.9
NYHA class, II/III/IV, n(%)	22/11/2 (63/31/6)	15/8/1 (63/33/4)	25/14/2 (61/34/5)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	61.4±15.4	58.5±16.1	56.5±10.6
Treated hypertension, n(%)	27 (77)*	21 (88)	40 (98)
Cardiovascular treatment			
ACE inhibitors/ARB, n(%)	32 (91)	22 (92)	38 (93)
β-blockers, n(%)	30 (86)	20 (83)	36 (88)
Spirolactone, n(%)	8 (23)	5 (21)	11 (27)
Statins, n(%)	31 (89)	20 (83)	34 (83)
Diuretics, n(%)	23 (66)	14 (58)	33 (80)
ASA, n(%)	35 (100)	24 (100)	41 (100)

NB: CHF, chronic heart failure; DM, type 2 diabetes mellitus; BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker. Values presented are n (%) or mean ± SD unless otherwise stated. * P<0.05 patients with CHF and decompensated DM vs. patients with CHF without DM.

24 diabetic patients had an HbA_{1c} of less than 7%. Age, sex, severity of CHF, left ventricular ejection fraction (LVEF), estimated glomerular filtration rate and cardiovascular treatment were comparable between three groups. Hypertension rate was slightly frequent in patients with CHF and decompensated DM. The baseline characteristics of patients related to diabetes are presented in *table 2*.

Table 2

Baseline characteristics of study population related to diabetes

	Patients with CHF and DM with HbA _{1c} > 7% (n=41)	Patients with CHF and DM with HbA _{1c} < 7% (n=24)
Diabetes duration (years; median and range)	3 (1,5–8)	3 (1–5,5)
Laboratory findings		
FPG (mmol/L; median and range)	9.6 (6.4–12.0)	6.1 (4.8–6.8)**
HbA _{1c} (%; median and range)	9.1 (8.0–10.0)	6.1 (5.4–6.3)***
Insulin (mU/mL)	14.5±6.1	14.7±6.4
HOMA-IR (median and range)	5.4 (3.8–7.7)	3.7 (2.5–6.3)*
C-peptide (ng/mL; median and range)	8.8 (5.2–16.3)	5.1 (4.2–10.3)

NB: CHF, chronic heart failure; DM, type 2 diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; HbA_{1c}, glycated haemoglobin A_{1c}; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment – insulin resistance index. Values presented are mean ± SD unless otherwise stated. *P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.0001.

Patients with CHF and decompensated DM had higher fasting plasma glucose, HbA_{1c} and HOMA-IR levels. The duration of the diabetes was similar. Glucose lowering treatment on admission was comparable between groups (data not shown).

Aspirin resistance rate. The rate of aspirin resistance was tend to be higher in patients with CHF and DM (by ADP-induced aggregation: 23.1% in diabetic patients vs. 14.3% in non-diabetic patients, P=0.43; by epinephrine-induced aggregation: 36.9% in diabetic patients vs. 31.4% in non-diabetic patients, P=0.66), but the difference was not statistically significant. The compensation of DM didn't influence on aspirin resistance rate also.

Platelet activation markers in CHF patients according to glycemic status. The platelet data are presented in *table 3*. No significant changes in platelets' parameters were observed between CHF patients without DM and patients with CHF and compensated DM.

In contrast, patients with CHF and decompensated DM presented higher platelet surface CD62P, CD41, CD41a and CD61 expression in comparison to CHF patients without DM. Patients with CHF and HbA_{1c} of more than 7% showed also

Table 3

Platelet function profile according to glycemic control status

	Patients with CHF and without DM (n=35)	Patients with CHF and compensated DM (n=24)	Patients with CHF and decompensated DM (n=41)
P-selectin (ng/ml)	69±35.4	62.5±28.4	82.3±24.4‡
sCD40L (ng/ml, median and range)	0.53 (0.18–0.86)	0.46 (0.2–1.13)	0.29 (0.18–0.81)
Platelet surface P-selectin expression (arbitrary units, median and range)	1.66 (0.59–2.13)	1.35 (1.11–2.54)	1.88 (1.59–2.63) [‡]
Platelet surface CD41 expression (arbitrary units, median and range)	1.46 (0.49–2.7)	1.26 (1.0–2.25)	2.45 (1.75–3.08) [‡]
Platelet surface CD61 expression (arbitrary units, median and range)	1.41 (0.53–2.23)	1.53 (1.11–2.01)	2.3 (1.53–3.12) [‡]
Platelet surface CD41a expression (arbitrary units, median and range)	1.64 (0.61–2.19)	1.76 (1.47–2.19)	2.3 (1.44–2.64) [‡]
20 μmol/l ADP-LTA (%)	71 ±15	73±13	73±13
5 μmol/l epinephrine-LTA (%)	20 (14–34)	27 (16–52)	23 (13–32)

NB: CHF, chronic heart failure; DM, type 2 diabetes mellitus; sCD40L, soluble CD40 ligand; ADP, adenosine diphosphate; LTA, light transmittance aggregometry. Values presented are mean ± SD unless otherwise stated. [‡] P<0.05 patients with CHF and decompensated DM vs. patients with CHF without DM; [‡] P<0.05 patients with CHF and decompensated DM vs. patients with CHF and compensated DM.



Table 4

Correlations between platelet activation markers and glycemc parameters

	FPG		Insulin		HOMA-IR		C-peptide		HbA _{1c}	
	ρ	P-value	ρ	P-value	ρ	P-value	ρ	P-value	ρ	P-value
P-selectin	0.216	0.084	0.31	0.012	0.396	0.001	0.347	0.005	0.23	0.061
CD 62P	0.179	0.168	0.17	0.19	0.217	0.092	0.263	0.04	0.185	0.153
CD 41	0.236	0.071	0.037	0.782	0.211	0.108	0.008	0.952	0.471	0.00017
CD 61	0.19	0.149	0.069	0.603	0.226	0.085	0.161	0.224	0.3	0.022
ADP-aggregation	0.065	0.605	0.238	0.057	0.251	0.043	0.107	0.395	0.038	0.746

NB: CHF, chronic heart failure; DM, type 2 diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; HbA_{1c}, glycated haemoglobin A_{1c}; HOMA-IR, homeostasis model assessment – insulin resistance index; CD 62P, P-selectin; CD 41, glycoprotein IIb; CD 61, glycoprotein IIIa.

higher plasma P-selectin and higher platelet surface CD41 and CD61 expression compared with CHF patients with HbA_{1c} of less than 7%.

Plasma sP-selectin correlated positively with FPG, insulin, C-peptide and HOMA-IR (table 4). Platelet surface P-selectin correlated only with C-peptide. Both IIb and IIIa glycoprotein receptors correlated with HbA_{1c}.

Our study was the first where platelet function profiles in specific cohort of patients with CHF and concomitant DM on aspirin therapy were estimated. The results showed that in patients with CHF and decompensated DM the platelet activity is high despite aspirin use. Previously it was reported, that patients with CHF have increased platelet activity. In PLUTO-CHF trial 57 % of patients with CHF on aspirin therapy presented high GP IIb/IIIa and P-selectin expression [4]. Gurbel et al. found that platelet activity is heightened in 22% of outpatients with stable heart failure symptoms and is not affected by antecedent aspirin therapy [6].

In recent meta-analysis Krasopoulos et al., who included 2930 patients in 20 studies, it was shown that overall prevalence of aspirin resistance in cardiovascular diseases was approximately 28% and the resistant patients were at a greater risk of clinically important cardiovascular morbidity [15]. In Fateh-Moghadam S. et al. study the prevalence of aspirin resistance was 21.5 % in diabetic patients [7]. The results of our study showed that near one third of CHF patients with DM were aspirin-resistant.

The influence of DM on platelets is multifactorial and complex. The results of BARI 2D substudy suggested that obesity and insulin resistance may influence platelet reactivity in type 2 DM [16]. Increased ADP-stimulated platelet P-selectin expression despite aspirin use was showed in the studied patients. The relationship between insulin resistance and platelet reactivity was of similar magnitude in patients regardless of aspirin use or nonuse. These results confirmed the limited efficacy of aspirin in patients with diabetes. In G.Y. Lip et al. study the plasma level of P-selectin was significantly higher in diabetic patients with cardiovascular disease on aspirin therapy compared to healthy individuals [20]. The reactivity was increased in obese and insulin resistant patients. Potential mechanisms of aspirin resistance in CHF and DM are follow: decreased endothelial nitric oxide production, increased platelet turnover, altered platelet structure as a result of dyslipidaemia and disproportionate increase in intra-platelet calcium concentration [21]. Another possible cause is hypersensitivity of platelets to yADP, which

was shown in *in vitro* studies [22]. Hyperglycaemia in diabetes can cause glycation of platelets increasing their reactivity [9].

Use of aspirin in CHF remains complex and controversial problem. Coronary artery disease (CAD) is known to be the primary etiological reason in the majority of patients with CHF. It would be reasonable to expect that aspirin would be beneficial in CHD patients with underlying CAD. Instead, there are some evidence that aspirin is not useful and even possibly harmful. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH) provides no evidence that aspirin is effective in patients with heart failure compared to the placebo group [17]. In the WATCH study, there was no difference in mortality in aspirin, clopidogrel, and warfarin use [18]. Conversely, the meta-analysis of two studies suggests more hospitalizations for CHF in aspirin group [19]. The potential mechanism is unfavourable interaction between ACE-inhibitors and aspirin.

So, aspirin is not ideal medication for CHF patients with DM and sinus rhythm. From one hand, the results of previous and our studies demonstrated that platelet reactivity remains high in patients on aspirin therapy. From another hand, the WASH and WATCH trials demonstrated that the risk of HF hospitalization was significantly greater in aspirin-treated patients. The use of another antiplatelet agents (clopidogrel) looks potentially beneficial but needs confirmation in clinical trials.

Another finding of our study was the influence of glycemc control on the platelet reactivity. Hyperglycemia accelerates the formation of advanced glycation end products, which are known to cause endothelial dysfunction and thus may be linked to platelet activation in diabetes. Advanced glycation end products induce tissue factor production in human monocytes *in vitro* and may enhance platelet reactivity [23]. It was reported previously that activation of platelet glycoprotein IIb/IIIa and P-selectin expression was increased similarly after addition of isosmotic concentrations of glucose and mannitol in whole blood samples from diabetic patients [24]. The lower blood thrombogenicity in patients with better glycemc control may have contributed to a reduction in cardiovascular events in these patients. According to the last ESC guidelines for the treatment of CHD metformin should be considered as a first-line agent in overweight patients with type 2 DM and without significant renal dysfunction. Systematic evaluation of the effect of metformin treatment on platelet function is lacking and results are controversial. Decreased sensitivity to platelet-aggregating agents during metformin treatment was demonstrated in Collier et al. study [25]. Metformin



may have platelet stabilizing effects as shown by reduced platelet density and β -thromboglobulin [26]. However, others observed no effect of metformin on spontaneous or ADP-induced platelet aggregation in a placebo-controlled study [27].

Study limitations. A larger sample size may be needed to demonstrate statistically significant difference in aspirin resistance rate between diabetic and non-diabetic CHF patients. The arachidonic acid-induced platelet aggregation was not performed in our study. Finally, urine metabolites of thromboxane were not measured.

References

1. Askoxylakis, V., Thieke, C., Pleger, S. T., Most, P., Tanner, J., Lindel, K., et al. (2010) Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*, 10, 105–115. doi:10.1186/1471-2407-10-105.
2. Shaw, J., Sicree, R., & Zimmet, P. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Res and Clin Pract*, 87, 4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
3. Baliga, V., & Sapsford, R. (2009) Diabetes and heart failure: an overview of epidemiology and management. *Diab Vasc Dis Res*, 6, 164–171. doi: 10.1177/1479164109338773.
4. Serebruany, V., Malinin, A., Jerome, S., Lowry, D., Morgan, A., Sane, D., et al. (2003) Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J*, 146, 713–720.
5. Gibbs, C., Blann, A., Watson, R., & Lip, G. (2001) Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Circulation*, 103, 1746–1751.
6. Gurbel, P., Gattis, W., Fuzaylov, S., Gauden, L., Hasselblad, V., Serebruany, V., & O'Connor, C. (2002) Evaluation of platelets in heart failure: is platelet activity related to etiology, functional class, or clinical outcomes? *Am Heart J*, 143, 1068–1075.
7. Fateh-Moghadam, S., Plöckinger, N., & Cabeza, S. (2005) Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 42, 99–103. doi:10.1007/s00592-005-0186-y.
8. Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davi, G. (2004) Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*, 2, 1282–1291. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00836.x.
9. Dunn, E., Ariens, R., & Grant, P. (2005) The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia*, 48, 1198–1206. doi: 10.1007/s00125-005-1742-2.
10. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., & Roth, D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130, 461–470.
11. Cazenave, J., Hemmendinger, S., Beretz, A., Sutter-Bay, A., Launay, J. (1983) Platelet aggregation: a tool for clinical investigation and pharmacological study. *Methodology Ann Biol Clin*, 41, 167–179.
12. Gibbins, J. M., & Mahaut-Smith, M. P. (2004) Preparation of washed platelet suspensions from human and rodent blood. *Platelets and megakaryocytes*. J. M. Walker (Ed.). Totowa; New Jersey: Humana Press, (p. 13–28).
13. Gum, P., Kottke-Marchant, K., Welsh, P., White, J., & Topol, E. (2003) A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 41, 961–965. doi:10.1016/S0735-1097(02)03014-0.
14. Stef, G., Csiszar, A., Lerea, K., Ungvari, Z., & Veress, G. (2006) Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol*, 48, 1–5.
15. Krasopoulos, G., Brister, S. J., Beattie, W. S., & Buchanan, M. R. (2008) Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 336, 195 doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
16. Schneider, D. J., Hardison, R. M., Neuza, L., Sobel, B. E., & Brooks, M. M. (2009) Association between platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32, 944–949.
17. Cleland, J. G., Findlay, I., Jafri, S., Sutton, G., Falk, R., Bulpitt, C., et al. (2004) The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*, 148, 157–164.
18. Massie, B. M., Collins, J. F., Ammon, S. E., Armstrong, P. W., Cleland, J. G. F., Ezekowitz, M., et al. (2009) The Warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial. *Circulation*, 119, 1616–1624.
19. Cleland, J. G. F., Ghosh, J., Freemantle, N., Kaye, G. C., Nasir, M., Clark, A. L., & Coletta, A. P. (2004) Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6, 501–508. doi:10.1016/j.ejheart.2004.04.014.
20. Lim, H. S., Blann, A. D., & Lip, G. Y. H. (2004) Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus. *Circulation*, 109, 2524–2528. doi: 10.1161/01.CIR.0000129773.70647.94.
21. Ajjan, R., & Grant, P. J. (2006) Coagulation and atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*, 186, 240–259.
22. Macchi, L., Christiaens, L., & Severine, B. S. (2002) Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res*, 107, 45–49.
23. Osende, J. I., Badimon, J. J., Fuster, V., Herson, P., Rabito, P., Vidhun, R., et al. (2001) Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycaemic control. *J Am Coll Cardiol*, 38, 1307–1312. doi:10.1016/S0735-1097(01)01555-8.
24. Keating, F. K., Sobel, B. E., & Schneider, D. J. (2003) Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 92, 1362–1365.
25. Collier, A., Watson, H. H., Patrick, A. W., Ludlam, C. A., & Clarke, B. F. (1989) Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Metab*, 15, 420–425.
26. Gregorio, F., Ambrosi, F., Manfrini, S., Velussi, M., Carle, F., & Testa, R. (1999) Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med*, 16, 1016–1024.
27. Nagi, D. K., & Yudkin, J. S. (1993) Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care*, 16, 621–629.

Information about authors:

Kolesnyk M. Yu., PhD, Zaporizhzhia State Medical University, Department of Family Medicine, Associate Professor, e-mail: zsmunk@gmail.com.
Syvolap V. V., MD, PhD, Professor, Zaporizhzhia State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Chair.

Поступила в редакцию 30.04.2014 г.



УДК 616.12-007.61-06:616.12-008.46-036.1]-07-056.257

В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян

Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ожирение, мозговой натрийуретический пептид.

Наличие ожирения у больных ишемической болезнью сердца способствует ее прогрессированию и повышению смертности. С целью исследования взаимосвязи между мозговым натрийуретическим пептидом и структурно-функциональными параметрами сердца у 69 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением, с помощью эходоплеркардиографии и иммуноферментного анализа изучены структурно-функциональные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка и уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью с ожирением в сравнении с группами больных с нормальной и избыточной массой тела определяются более низкие уровни NT-proBNP вне зависимости от функционального класса. Уровень NT-proBNP у больных хронической сердечной недостаточностью с ожирением имел достоверную корреляционную взаимосвязь со структурно-геометрическими параметрами сердца, которые характеризуют процессы ремоделирования миокарда левого желудочка преимущественно концентрического типа и диастолическую дисфункцию по типу нарушения релаксации.

Мозковий натрійуретичний пептид і структурно-функціональне ремоделювання серця при хронічній серцевій недостатності з надлишковою масою тіла та ожирінням

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян

Наявність ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця призводить до її прогресування і підвищення смертності. З метою дослідження взаємозв'язку між мозковим натрійуретичним пептидом і структурно-функціональними параметрами серця у 69 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, що асоційована з надмірною масою тіла та ожирінням, за допомогою еходоплеркардіографії й імуноферментного аналізу вивчили структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка і рівень N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду. Встановили, що у хворих на хронічну серцеву недостатність з ожирінням у порівнянні із групами нормальної і надлишкової маси тіла визначають нижчі рівні NT-proBNP незалежно від функціонального класу. Рівень NT-proBNP у хворих на хронічну серцеву недостатність з ожирінням має вірогідний взаємозв'язок зі структурно-геометричними параметрами серця, які характеризують процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка переважно концентричного типу і диастолическу дисфункцію за типом порушення релаксації.

Ключові слова: серцева недостатність, ожиріння, мозковий натрійуретичний пептид.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 9–12

Brain natriuretic peptide, structural and functional cardiac remodeling in chronic heart failure with overweight and obesity

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul, A. V. Abramov, A. M. Manukyan

Aim. The presence of obesity in patients with coronary heart disease contributes to its progression and increased mortality. In order to study the relationship between brain natriuretic peptide and the structural and functional cardiac parameters 69 patients with ischemic chronic heart failure associated with overweight and obesity were examined.

Methods and results. Doppler echocardiography, immunoassay study of the structural and functional features of left ventricular myocardial remodeling and the level of N-terminal fragment brain natriuretic peptide were done. It was found that CHF patients with obesity in comparison with groups with normal weight lower levels of NT-proBNP were detected, regardless of functional class.

Conclusion. Level of NT-proBNP in ischemic chronic heart failure patients with obesity had a significant correlation relationship with structural heart geometric parameters that characterize the remodeling of the left ventricular myocardium, mainly concentric type, and the type of diastolic dysfunction disorders relaxation.

Key words: Heart failure, Obesity, Brain natriuretic peptide.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 9–12

Исходом наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии – является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, отмечен неуклонный рост числа новых случаев хронической сердечной недостаточности [1]. В Украине распространенность в популяции клинически выраженной ХСН II–IV функционального класса по NYHA составляет около 2 млн человек. Несмотря на достижения современной

медицины, частота госпитализаций и летальных исходов при ХСН остается высокой [2].

Значение ожирения как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последнее время значительно возросло, так как распространенность ожирения в мировой популяции увеличилась. Ожирение относится к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, а наличие ожирения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) способствует ее прогрессированию и повышению смертности [3].

© В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян, 2014



Изучение проблемы сердечной недостаточности на ранних этапах ее развития вызывает особый интерес клиницистов. Это обусловлено трудностями диагностики сердечной недостаточности (СН), связанными с неспецифичностью или отсутствием жалоб, клинической симптоматики, характерных признаков нарушения кровообращения. Вместе с тем диагностика СН на ранних стадиях важна для своевременного назначения адекватной терапии с целью улучшения гемодинамики и предотвращения дальнейшего ее прогрессирования. Указанные обстоятельства определили необходимость поиска критериев ранней первичной диагностики СН.

Благодаря новым технологиям в последние годы в качестве маркера ранней (доклинической) стадии ХСН появилось семейство натрийуретических пептидов. Данные специализированной литературы относительно уровня натрийуретических пептидов у пациентов с ожирением в настоящее время весьма противоречивы [4,5].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, вопросы нейрогуморальной активации, взаимосвязи структурно-геометрических и функциональных изменений в зависимости от трофологического статуса у больных с ХСН изучены недостаточно.

Цель работы

Установить взаимосвязи между мозговым натрийуретическим пептидом, клиническими, структурно-функциональными параметрами сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи проанализировали 69 историй болезни пациентов с ХСН II–III функционального класса, согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Диагноз установлен согласно приказу МОЗ Украины от 03.07.2006 № 436 («Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»). У 64 (92%) пациентов причиной ХСН была гипертоническая болезнь (ГБ), диагноз установлен согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2012); у 49 (71%) больных – инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, не менее 6 месяцев с момента начала заболевания; у 19 (27%) – фибрилляция предсердий; у 16 (23%) в анамнезе был сахарный диабет. Пациенты распределены на основании антропометрических данных и вычисления индекса массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1997) ($I = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах). Ожирение устанавливали при ИМТ более 30 кг/м², избыточную массу тела – при уровне от 25 до 30 кг/м². В первую группу вошли 12 пациентов с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²; 11 мужчин и 1 женщина), во вторую – 19 больных с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²; 14 мужчин и 5 женщин), в третью – 38 человек с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²; 29 мужчин и 9 женщин).

Сывороточные уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словакия) на микропланшетном фотометре DigiScan-400 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского

государственного медицинского университета (начальник – профессор А.В. Абрамов). Исследовали уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотностей (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), глюкозы.

Гемодинамические показатели изучали методом эхокардиографии на аппарате VIVID 3 PRO EXPERT (General Electric, США) по стандартной методике в соответствии с рекомендациями ASE/EAE. Определяли диаметр левого предсердия (ЛПд), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДО), фракцию выброса (ФВ) по Симпсону, размер задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд), размер межжелудочной перегородки в диастолу (МЖПд), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), среднее давление в легочной артерии (СДЛА), степень митральной регургитации (МР), максимальную скорость раннего диастолического наполнения предсердий (пик Е), систолу предсердий (пик А), отношение пика раннего диастолического наполнения к пику позднего (Е/А), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ). Исследования проведены в М-, В-режимах, режиме цветного доплеровского картирования, с помощью импульсного и непрерывно-волнового доплера, тканевого доплера. Относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС) вычисляли при помощи формулы: $ОТС = (ЗСЛЖд + МЖПд) : ЛЖ$ кв, где: ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЛЖ кв – поперечный размер полости ЛЖ в диастолу в апикальной позиции датчика (см).

Классификация типов ремоделирования ЛЖ базируется на наличии (отсутствии) увеличения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) или его индекса (ИММЛЖ) и значений относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС). Геометрические модели ЛЖ: нормальная геометрия – ММЛЖ – норма, $ОТС < 0,45$; концентрическое ремоделирование – ММЛЖ – норма, $ОТС \geq 0,45$; эксцентрическая гипертрофия – ММЛЖ – увеличена, $ОТС < 0,45$; концентрическая гипертрофия – ММЛЖ – увеличена, $ОТС \geq 0,45$. Нормальные значения ИММЛЖ согласно европейским рекомендациям [6] – до 95 г/м² для женщин и до 115 г/м² для мужчин.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica» (StatSoft, США). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от типа их распределения, рассчитывали среднее (М) и стандартное отклонение (σ), или медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для анализа направленности и силы связи между определенными показателями использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов Спирмена. Достоверность различий – при $p < 0,05$.



Инструментально-биохимические показатели

Данные	ИМТ<25 (n=12)		ИМТ 25-29,9 (n=19)		ИМТ>30 (n=38)	
	2 ФК	3 ФК	2 ФК	3 ФК	2 ФК	3 ФК
ОХС, мм/л	5,2±1,6	4,8±1,5	6,3±1,3	4,3±1,4	5,1±1,1	5,4±1,4#
ТГ, мм/мл	1,06±0,22	0,94±0,26	1,29±0,43	0,86±0,29	1,48±0,73	1,97±1,37*#
ЛПОНП, мм/л	0,48±0,1	0,42±0,11	0,59±0,19	0,39±0,14	0,68±0,33	0,85±0,56*#
ЛПНП, мм/мл	3,47±2,03	3,35±1,27	4,49±1,1	2,99±1,22	3,49±0,98	3,35±1,18
ЛПВП, мм/л	1,04±0,14	0,97±0,25	1,24±0,27	1,03±0,33	1,09±0,25	1,02±0,28
Глюкоза, мм/л	4,7±1,03	5,2±1,1	5,1±0,54	5,2±1,4	6,4±2,8	6,4±2,2
NT-proBNP, пг/мл	399,7±344,7	543,5±494,2	192,6±191,9	570,7±585,6*	153,8±152,2	276,7±210,1
СКФ, мл/мин/1,73м ²	93,9±23,9	75,9±13,4	73,4±15,3	80,1±16,6	79,3±16,6	72,7±11,9
ИОЛП, см/м ³	9,9±2,6	15±1,5	11,5±1,8	16,8±1,7	14,2±2,1	15,9±7,3*
МЖПд, см	1,23±0,22	1,03±0,17	1,26±0,22	1,27±0,21*	1,32±0,08	1,4±0,17*
ЗСЛЖд, см	1,2±0,12	1,04±0,15	1,18±0,15	1,16±0,19	1,31±0,06	1,26±0,14*
КДР, см	5,01±1,08	5,87±0,87	5,66±0,49*	6,45±0,68	5,51±0,44	5,84±0,96#
КСР, см	3,31±0,43	4,74±0,91	4,1±0,69	5,03±0,95	3,71±0,54	4,1±0,97#
ИММЛЖ, г/м ²	137,4±16,3	161,1±46,9	146,3±24,3	189,8±31,4	151,2±28,9	165,2±39,7
ОТС, у.е.	0,48±0,07	0,35±0,05	0,42±0,08	0,38±0,07	0,47±0,04	0,47±0,09*#
КДО, мл	105,4±11,5	147,3±81,9	142,5±43,1*	178,2±45,7*	139,4±32,8	152,8±69,7
КСО, мл	47,8±14,6	91,5±56,2	76,9±34,2	115,02±43,7	72,03±24,1	82,1±57,4#
ФВ, %	55,5±11,2	37,8±9,9	47,3±9,9	35,8±13,7	49,1±8,5	48,8±13,1*#
УО, мл	65,3±16,3	49,8±15,7	65,6±17,9	53,7±12,6	67,3±17,4	68,5±21,2*
Пик Е, м/с	0,74±0,16	0,95±0,24	0,91±0,08	0,83±0,19	0,92±0,27	0,85±0,26
Пик А, м/с	0,75±0,27	0,75±0,27	0,69±0,04	0,68±0,21	0,77±0,19	0,79±0,21
Е/А	1,09±0,53	1,5±0,59	1,1±0,53	1,3±0,6	1,13±0,33	1,09±0,53
СДЛА, мм рт.ст.	29,5±8,1	43,7±13,3	44,4±16,7	41,2±17,9	26,8±7,5#	31,5±10,9

Примечание: * – разница статистически достоверна в сравнении с группой нормальной массы тела ($p<0,05$); # – разница статистически достоверна в сравнении с группой с избыточной массой тела ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей липидного и углеводного обмена (табл. 1) у пациентов с ХСН и ожирением в сравнении с группой нормальной и избыточной массы тела отмечены достоверно более высокие уровни триглицеридов (на 52,3% и 56,3% соответственно, $p=0,004$), липопротеидов очень низкой плотности (на 50,6% и 54,1% соответственно, $p=0,004$), а уровень глюкозы у пациентов с ожирением имел более высокий показатель (на 18,7% и 18,7% соответственно, $p=0,03$).

При наличии 2 ФК и ожирения в сравнении с группами нормальной и избыточной массы тела зарегистрированы более низкие показатели уровня NT-proBNP (на 61,5% и 20,2% соответственно). При наличии 3 ФК и ожирения в сравнении с группами с нормальной и избыточной массой тела уровни NT-proBNP были ниже (на 49,1% и 51,5% соответственно).

При сравнении структурно-функциональных показателей у пациентов 2 ФК ХСН и избыточной массой тела в сравнении с группой с нормальной массой тела достоверно выше КДР (на 11,5%, $p=0,02$) и КДО (на 26,1%, $p=0,02$). В группе больных с 3 ФК ХСН и ожирением в сравнении с группой нормальной массы тела отмечены более высокие показатели МЖПд (на 26,5%, $p=0,0003$), ЗСЛЖд (на 17,5%, $p=0,002$), ФВ (на 22,6%, $p=0,04$), УО (на 27,3%, $p=0,03$) и в сравнении с группой избыточной массы тела отличия по КДР (на 9,5%, $p=0,03$), КСР (на 18,5%, $p=0,01$), ОТС (на 19,2%, $p=0,01$), КСО (на 28,7%, $p=0,04$), ФВ (на 26,7%, $p=0,005$). Пациенты

с ХСН и избыточной массой тела достоверно отличаются от больных с ХСН и нормальной массой тела по показателям МЖП (на 19,9%, $p=0,01$) и КДО (на 17,4%, $p=0,04$).

У пациентов ХСН с ожирением установлены такие типы диастолической дисфункции: у 63% – тип нарушения релаксации, у 16% – рестриктивный тип, у 21% – псевдонормализация. В группе больных ХСН с избыточной массой тела у 53% наблюдали тип нарушения релаксации, у 11% – рестриктивный, у 21% – псевдонормализация. При ХСН с нормальной массой тела в 42% случаев определили нарушение релаксации, в 25% – псевдонормализацию, в 17% – рестриктивный тип.

В группе больных ХСН с ожирением концентрическая гипертрофия отмечена у 22 (57,9%) больных, эксцентрическая – у 14 (36,8%), концентрическое ремоделирование – у 2 больных (5,3%). В группе пациентов с избыточной массой тела эксцентрическая гипертрофия отмечена у 11 больных (57,9%), концентрическая гипертрофия – у 5 (26,3%), нормальная геометрия – у 2 (10,5%), концентрическое ремоделирование – у 1 (5,3%) пациента. Больные группы нормальной массы тела распределились по типам ремоделирования так: 1 (8,3%) – нормальная геометрия, 9 (75%) – эксцентрическая гипертрофия, у 2 (16,7%) – концентрическая гипертрофия. По данным медицинской литературы [7], наихудший прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности отмечен у лиц с концентрической гипертрофией, пациенты с концентрическим ремоделиро-



ванием и эксцентрической гипертрофией занимают промежуточное положение.

В группе больных ХСН и ожирением отмечены достоверные корреляционные сильные прямые связи между ИМТ и КДР ($r=0,75$, $p=0,007$), КСР ($r=0,7$, $p=0,017$), УО ($r=0,75$, $p=0,007$) и УИ ($r=0,75$, $p=0,008$). Установлены достоверные прямые связи средней силы между ИМТ и МЖП ($r=0,43$, $p=0,021$), ИОЛП ($r=0,39$, $p=0,039$), ЗСЛЖ ($r=0,48$, $p=0,01$), ИММЛЖ ($r=0,47$, $p=0,011$); между NT-proBNP и ИОЛП ($r=0,48$, $p=0,006$), NT-proBNP и ИММЛЖ ($r=0,39$; $p=0,01$), NT-proBNP и пиковой скоростью раннего диастолического наполнения ($r=0,31$; $p=0,06$). Достоверная обратная связь средней силы обнаружена между NT-proBNP и ФВ ($r=-0,41$, $p=0,01$), в группах нормальной и избыточной массы тела такая связь была недостоверной ($r=-0,58$, $p=0,06$ и $r=-0,42$, $p=0,07$ соответственно).

По результатам исследования, у больных ХСН с ожирением в сравнении с группами нормальной и избыточной массы тела определяются более низкие уровни NT-proBNP вне зависимости от функционального класса сердечной недостаточности, а уровень NT-proBNP имеет достоверную кор-

реляционную взаимосвязь с процессами ремоделирования миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией.

Выводы

У больных хронической сердечной недостаточностью с ожирением в сравнении с группами нормальной и избыточной массы тела установлены более низкие значения N-концевого фрагмента натрийуретического пептида.

Наличие ожирения у больных ХСН ассоциируется с достоверным повышением уровня триглицеридов и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности.

Процессы ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и ожирением характеризуется преимущественным преобладанием концентрической гипертрофии, увеличением диаметра левого предсердия и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение диагностической и прогностической значимости уровня мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью и ожирением.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 5(79). – С. 297–299.
2. Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довгий, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 7–10.
3. Фадеенко Г.Д. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев // Ліки України. – 2009. – № 7(133). – С. 55–64.
4. Хроническая сердечная недостаточность и ожирение у пациентов старческого возраста: диагностические проблемы / [Л.И. Малинова, Т.С. Силина, С.С. Шувалов и др.] // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17. – № 11–12. – С. 26–30.
5. Уровень про-натрийуретического пептида и диастолическая функция левого желудочка у больных абдоминальным ожирением / [Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, А.В. Березина и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 11.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / [E. Council, J. Redon, K. Narkiewicz et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
7. Effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in women with normal ejection fraction / [D.A. Patel, C.J. Lavie, S.M. Artham et al.] // Am J Cardiol. 2014. – Vol. 113(5). – P. 877–880.
8. Ageev, F. T., & Ovchinnikov, A. G. (2013) Novye rekomendacii po diagnostike serdechnoj nedostatochnosti s sokhranenoj frakciej vybrosa LZH (diastolicheskoj serdechnoj nedostatochnosti) [New guidelines for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (diastolic heart failure)]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*, 5(79), 297–299. [in Russian].
9. Voronkov, L. G. (2014) Shliakh patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu: yakomoha dovshyi, yakomoha komfortnishiyy [The way patients with chronic heart failure: as long as possible as a comfortable]. *Sertseva nedostatnist'*, 1, 7–10. [in Ukrainian].
10. Fadeenko, G. D., & Gridnev, A. E. (2009) Ozhirenie i risk serdechno-sosudistykh zabolevanij [Obesity and the risk of cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy*, 7(133), 55–64. [in Ukrainian].
11. Malinova, L. I., Silina, T. S., Shuvalov, S. S., & Denisova, T. P. (2011) Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' i ozhirenie u pacientov starchykh vozrastu: diagnosticheskie problemy [Chronic heart failure and obesity in elderly patients: diagnostic issues]. *Klinicheskaya gerontologiya*, 17(11–12), 26–30. [in Russian].
12. Bazhenova, E. A., Belyaeva, O. D., Berezina, A. V., Vakhrameeva, N. V., Lozovaya, T. A., Nifontov, S. E., et al. (2009) Uroven' pronatriureticheskogo peptida i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka u bol'nykh abdominal'nym ozhireniem [Level of pro-natriuretic peptide and left ventricular diastolic function in patients with abdominal obesity]. *Arterialnaya gipertenziya*, 15(S2), 11.
13. Council, E., Redon, J., Narkiewicz, K., Nilsson, P., Burnier, M., Viigimaa, M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34, 2159–2219.
14. Patel, D. A., Lavie, C. J., Artham, S. M., Milani, R. V., Carnadas, G. A., Ventura, H. O. (2014) Effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in women with normal ejection fraction. *Am J Cardiol.*, 113(5), 877–880. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.041.

Сведения об авторах:

Сыволоп В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет. Лашкул Д.А., к. мед. н, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: lashkul79@mail.ru.

Абрамов А.В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет. Манукян А. М., студент V курса, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 16.05.2014 г.



УДК 616-037:616-078:616.12-007.61+[612.17+616.122]:616.12-008.46:616.127-005.8:616.12-008.331.1

В. Д. Сиволап, Я. В. Земляний

Прогностичне значення рівнів GDF 15 і NTproBNP та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомну діастолічну дисфункцію, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, ростовий фактор диференціювання 15, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія.

Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду є синдромом із несприятливим прогнозом. З метою оцінювання прогностичного значення рівнів GDF 15 і NTproBNP та ехокардіографічних показників за допомогою імуноферментного аналізу та еходопплерографії обстежили 93 хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%), які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії. Пацієнтів поділили на 2 групи: 62 хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та 31 пацієнт із безсимптомною діастолічною дисфункцією. У хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду найбільший прогностичний потенціал щодо виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій мали GDF-15, NTproBNP і E/E'. У пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією найбільшу прогностичну значущість мав GDF-15. У хворих обох груп використання комбінації GDF-15 та NTproBNP підвищувало позитивну прогностичну цінність кожного з біомаркерів. У хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду додавання до комбінації GDF-15 і NTproBNP відношення E/E' або індексу об'єму лівого передсердя сприяло ще більшому підвищенню позитивної прогностичної цінності біомаркерів.

Прогностическое значение уровней GDF 15 и NTproBNP и эхокардиографических показателей у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии

В. Д. Сиволап, Я. В. Земляной

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса относится к синдромам с неблагоприятным прогнозом. С целью оценки прогностического значения уровней GDF 15 и NTproBNP и эхокардиографических показателей с помощью иммуноферментного анализа и эходопплерографии обследовали 93 больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%), перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. Пациентов разделили на 2 группы: 62 больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и 31 пациент с бессимптомной диастолической дисфункцией. У больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса наибольший прогностический потенциал для возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий имели GDF-15, NTproBNP и E/E'. У пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией наибольшую прогностическую значимость имел GDF-15. У больных обеих групп использование комбинации GDF-15 и NTproBNP повышало положительную прогностическую ценность каждого биомаркера. У больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса добавление к комбинации GDF-15 и NTproBNP отношения E/E' или индекса объема левого предсердия способствовало еще большему повышению прогностической ценности биомаркеров.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ростовой фактор дифференцировки 15, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия. *Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 13–17*

Prognostic significance of GDF 15 and NTproBNP levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction after myocardial infarction on the background of arterial hypertension

V. D. Syvolap, Ya. V. Zemlyaniy

Aim. Chronic heart failure with preserved ejection fraction is related to syndromes with a poor prognosis. 93 patients with preserved left ventricular ejection fraction (EF>45%) after myocardial infarction on the background of arterial hypertension were examined. Prognostic significance of GDF 15 and NTproBNP levels (ELISA) and echocardiographic parameters were evaluated.

Methods and results. Patients were divided into 2 groups. The 1st included 62 patients with heart failure with preserved ejection fraction. The 2nd – 31 patients with asymptomatic diastolic dysfunction. The greatest prognostic potential in patients with heart failure with preserved ejection had GDF-15, NTproBNP levels and E/E' ratio. Only GDF-15 had prognostic significance in patients with asymptomatic diastolic dysfunction. Evaluation of GDF-15 and NTproBNP biomarkers levels in combination increased positive predictive value of each of them in both groups of study. Add of the E/E' ratio or atrial volume index evaluation to the GDF-15 and NTproBNP biomarkers levels combination assessment lead to the further increase of the positive predictive value of biomarkers.

Key words: Heart Failure, Growth Differentiation Factor 15, Myocardial Infarction, Hypertension.

Запорожский медицинский журнал 2014; №3 (84): 13–17

Серцева недостатність (СН) є однією з важливих медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу, в тому числі в Україні. Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед дорослого населення становить 1,5–5,5%, а в осіб віком старше за 70 років цей показник досягає 10–15% [1]. Частина хворих на ХСН мають нор-

мальну фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), котра є більшою ніж 45–50%, що розцінюють як СН зі збереженою фракцією викиду (СН ЗФВ).

Незалежно від варіанта ХСН належить до синдромів із несприятливим прогнозом. Більшість експертів вважають, що щорічна смертність при СН ЗФВ є нижчою, ніж при



ХСН із низькою ФВ і становить 5–8% за результатами різних досліджень [3]. Однак результати досліджень інших авторів вказують, що прогноз у хворих на СН ЗФВ та СН із низькою ФВ є порівняним [9]. За даними одних авторів, частота госпіталізації з приводу СН у хворих зі збереженою ФВ не менша, ніж у пацієнтів із низькою ФВ ЛШ, а на думку інших дослідників, частота госпіталізації протягом року у пацієнтів із СН ЗФВ є нижчою [7].

Останнім часом розроблено нові методики для прогнозування перебігу діастолічної дисфункції (ДД) та пов'язаної з нею СН ЗФВ, що засновані на використанні тканинної доплерографії. За даними багатьох дослідників, основним ехокардіографічним предиктором несприятливого прогнозу у хворих на СН ЗФВ є відношення швидкості раннього діастолічного наповнення E до швидкості раннього діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана E' [11]. Виявили також, що E/E' є раннім маркером розвитку СН у хворих з ізольованою ДД.

Ще одним самостійним ехокардіографічним критерієм, який відіграє незалежну прогностичну роль у хворих на СН ЗФВ, є гіпертрофія ЛШ, котра збільшує ризик серцево-судинних подій і смерті у цих пацієнтів незалежно від наявності інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі [3].

У клінічній практиці для прогнозування перебігу СН ЗФВ часто використовують оцінювання розміру лівого передсердя (ЛП) [8]. Точнішим предиктором СН у хворих зі збереженою ФВ у порівнянні із традиційним діаметром ЛП є об'єм лівого передсердя [10]. Цей показник можна розглядати як предиктор не тільки серцевої недостатності та серцево-судинної смертності, але й фібриляції передсердь та ішемічного інсульту [8].

Для прогнозування перебігу ХСН нині активно використовують біомаркери [12]. Найбільш дослідженими прогностичними біомаркерами СН є натрійуретичні пептиди – мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та його N-термінальний фрагмент. Роль NT-proBNP при СН ЗФВ вивчено недостатньо. Є дані, що рівні NT-proBNP у хворих на СН ЗФВ були нижчими, ніж у пацієнтів із СН та низькою ФВ [6]. У хворих на СН ЗФВ цей біомаркер є незалежним предиктором не тільки кардіоваскулярної смертності, але і смертності від усіх причин. Негативний вплив цього біомаркера на віддалений прогноз має місце навіть у пацієнтів з асимптомною СН. У дослідженні PEP-CHF виявлено, що NT-proBNP при СН ЗФВ має більшу прогностичну значущість, ніж ехокардіографічні показники. Дослідження PEP-CHF засвідчило, що NT-proBNP є надійним предиктором смертності протягом року в пацієнтів із СН ЗФВ [4].

Однак поряд з обнадійливими результатами були і розчарування, що стосуються перспектив використання NT-proBNP у прогнозуванні несприятливих подій у хворих із ДД. У дослідженні Conlon C. і співавт. у хворих із безсимптомною ДД показник істотно не відрізнявся від нормальних значень [5]. Ці дані певною мірою обмежують широке використання маркера для скринінгу діастолічних порушень у загальній популяції. Поряд із тим у дослідженні Conlon C. і співавт. показано ефективність моніторингу NT-proBNP для виявлення

осіб високого ризику в широкій популяції навіть без проявів СН [5]. Зважаючи на це, ізольоване застосування NT-proBNP для прогнозування перебігу СН ЗФВ та безсимптомної ДД може бути недостатньо ефективним.

Тому останнім часом активно розробляють прогностичні моделі, в яких для передбачення несприятливих подій використовується комбінація NT-proBNP та інших біомаркерів. У багатьох дослідженнях показано ефективність нового біомаркера ростового фактора диференціювання 15 (GDF-15) для діагностики та прогнозування перебігу СН ЗФВ [12]. GDF-15 є віддаленим членом суперсімейства TGF- β . GDF-15 вважають маркером гемодинамічного навантаження та запалення, що призводять до апоптозу кардіоміоцитів і ремоделювання міокарда. Роль GDF-15 для стратифікації ризику при кардіальній патології, у тому числі і після перенесеного ІМ, показано в окремих дослідженнях [2]. Цей маркер є незалежним предиктором дворічного ризику повторних серцево-судинних подій і смерті в загальній популяції [2]. Дослідження Kempf T. і співавт. показало, що рівень GDF-15 підвищується і при СН, що робить його важливим маркером для оцінювання прогнозу цього захворювання. У цьому дослідженні за результатами регресійного аналізу GDF-15 став єдиним незалежним прогностичним фактором у пацієнтів із ХСН. Однак це питання потребує подальшого дослідження у різних категорій хворих, зокрема у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ.

Мета роботи

Оцінювання прогностичного значення рівнів GDF-15, NT-proBNP та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомну діастолічну дисфункцію, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, відповідно до ризику настання фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій протягом однорічного спостереження.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 93 хворих (74 чоловіки і 19 жінок) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>45%), які перенесли ІМ із коморбідною АГ I–III ступенів важкості (середній вік – 64,1 \pm 0,97 року). Давність перенесеного інфаркту міокарда коливалась від 2 місяців до 3 років (середня давність – 25,1 \pm 1,17 місяця). Пацієнтів поділили на 2 групи: до 1 групи увійшли 62 хворих на СН зі збереженою ФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ (середній вік – 64,1 \pm 0,97 року), до 2 групи – 31 пацієнт із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли ІМ із супутньою АГ (середній вік – 59,0 \pm 1,35 року). Обов'язковим критерієм включення пацієнтів у дослідження було підписання ними інформованої згоди.

За пацієнтами спостерігали протягом року. Як клінічні кінцеві точки враховували всі фатальні й нефатальні атеротромботичні події, що включали повторний ІМ, раптову серцеву смерть, потребу у проведенні ургентної ангіопластики або стентування, всі випадки госпіталізації внаслідок декомпенсації СН зареєстрували протягом року після підписання інформованої згоди.



Внутрішньосерцеву гемодинаміку оцінювали 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 [10].

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 [10].

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 результати опрацьовували із застосуванням пакета статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows». Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Змінні 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). Для вивчення прогностичної значущості показників виконували ROC-аналіз і регресійний аналіз Кокса. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів показав, що у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, протягом одного року спостереження кінцеві точки зареєстровано у 22 пацієнтів (35,5%) (табл. 1). Основними причинами смерті були повторний фатальний ІМ і раптова серцева смерть (відповідно у 3,2% та 1,6% хворих цієї групи). У 13 пацієнтів (21%) протягом року спостереження виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН. У 5 хворих (8,1%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 1 хворого (1,6%) провели ургентну ангіопластику.

У пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ, протягом одного року спостереження кінцеві точки зареєстрували у

Таблиця 1

Основні кардіоваскулярні події, які зареєстрували у пацієнтів

Кінцеві точки	1 група: СН 3ФВ (n=62)	2 група: безсимптомна ДД (n=31)
Фатальний повторний ІМ	2 (3,2%)	0 (0%)
Нефатальний повторний ІМ	4 (6,5%)	2 (6,5%)
Раптова серцева смерть	1 (1,6%)	0 (0%)
Ургентна ангіопластика/ стентування	1 (1,6%)	1 (3,2%)
Госпіталізація внаслідок декомпенсації СН	13 (21,0%)	4 (12,9%)
Загалом подій	22 (35,5%)	7 (22,6%)

7 пацієнтів (22,6%). У 4 хворих (12,9%) відзначили госпіталізацію внаслідок декомпенсації СН, що виникла вперше. У 6,5% виявили нефатальний повторний ІМ, а у 3,2% пацієнтів виконано ургентну ангіопластику. Раптову серцеву смерть і фатальний повторний інфаркт міокарда у хворих із безсимптомною ДД протягом року не зареєстрували.

ROC-аналіз, що проведений у хворих на СН 3ФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, показав: оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для GDF-15 є 3847,4 пг/мл (AUC ROC=0,83 \pm 0,055, чутливість = 72,7%, специфічність = 84,6%) (P<0,05). Cut-off point для NTproBNP становила 22,6 фмоль/мл (AUC ROC=0,61 \pm 0,075, чутливість = 81,0%, специфічність = 52,5%) (P<0,05) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати ROC-аналізу для рівнів ростового фактора диференціювання 15 і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на СН 3ФВ, які перенесли інфаркт міокарда на тлі АГ

ROC-характеристики	Біологічні маркери	
	GDF 15	NTproBNP
Точка поділу	3847,4 пг/мл	22,6 фмоль/мл
AUC	0,83 \pm 0,055	0,61 \pm 0,075
Чутливість, %	72,7	81,0
Специфічність, %	84,6	52,5

ROC-аналіз, що проведений у пацієнтів із безсимптомною ДД, показав: оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для GDF-15 є 2253,5 пг/мл (AUC ROC = 0,77 \pm 0,124, чутливість = 71,4%, специфічність = 87,5%) (P<0,05). Cut-off point для NTproBNP становила 11,9 фмоль/мл (AUC ROC = 0,76 \pm 0,091, чутливість = 85,7%, специфічність = 66,7%) (P<0,05) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати ROC-аналізу для рівнів ростового фактора диференціювання 15 і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду в пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли ІМ на тлі АГ

ROC-характеристики	Біологічні маркери	
	GDF 15	NTproBNP
Точка поділу	2253,5 пг/мл	11,9 фмоль/мл
AUC	0,77 \pm 0,124	0,76 \pm 0,091
Чутливість, %	71,4	85,7
Специфічність, %	87,5	66,7

Аналіз виявив, що у хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільший прогностичний потенціал щодо виникнення клінічних кінцевих точок мали GDF-15 (BP=4,85; 95% ДІ=2,22-10,59; P<0,001), NTproBNP (BP=3,04; 95% ДІ=1,17-7,92; P<0,05) та E/E' (BP=2,53; 95% ДІ=1,43-4,49; P<0,05) (табл. 4). Водночас ІОЛП та ІММЛШ не досягли межі статистичної вірогідності. Це узгоджується з даними досліджень, які виконували на широкій популяції хворих на СН ЗФВ [2,4,8,11]. Отже, рівні GDF-15, NTproBNP та E/E' можна використовувати для прогнозування перебігу СН ЗФВ у хворих, які перенесли ІМ на тлі АГ.

Таблиця 4

Прогностичне значення біомаркерів та ехокардіографічних показників у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомну діастолічну дисфункцію, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, за даними однофакторного регресійного аналізу Кокса

Показники	СН ЗФВ (n=62)			Безсимптомна ДД (n=31)		
	Відносний ризик			Відносний ризик		
	М	95% ДІ	p	М	95% ДІ	p
GDF 15	4,85	2,22-10,59	<0,001	6,11	1,44-25,92	<0,05
NTproBNP	3,04	1,17-7,92	<0,05	6,48	0,87-47,12	0,068
E/E'	2,53	1,43-4,49	<0,05	2,13	0,27-16,69	0,471
ІОЛП	1,9	0,98-3,69	0,064	2,42	0,51-11,5	0,267
ІММ ЛШ	1,68	0,76-3,69	0,194	1,83	0,51-6,59	0,353

У пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільший прогностичний потенціал щодо виникнення клінічних кінцевих точок мав тільки GDF-15 (BP=6,11; 95% ДІ=1,44-25,92; P<0,05). Інші показники не досягли рівня статистичної вірогідності.

У результаті дослідження встановили, що у хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, використання комбінації GDF-15 та NTproBNP підвищувало позитивну прогностичну цінність кожного з біомаркерів щодо настання несприятливих клінічних наслідків при однорічному спостереженні (рис. 1).

Результати дослідження Stahrenberg R. і співавт. показують, що саме комбінація біомаркерів може бути точнішою в діагностиці СН ЗФВ [12]. Отже, комбінацію GDF-15 та NTproBNP можна вважати перспективною для прогнозування перебігу СН ЗФВ у пацієнтів, які перенесли ІМ на тлі АГ.

Для підвищення позитивної прогностичної цінності можливе додаткове використання ехокардіографічних показників. Додавання до комбінації GDF-15 і NTproBNP відношення E/E' або ІОЛП сприяло ще більшому підвищенню позитивної прогностичної цінності біомаркерів щодо настання несприятливих клінічних подій у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ.

Дослідження показало, що у пацієнтів із безсимптомною ДД, які перенесли ІМ на тлі АГ, використання комбінації GDF-15 та NTproBNP підвищувало позитивну прогностичну цінність кожного біологічного маркера щодо настання несприятливих клінічних наслідків протягом року (рис. 2).

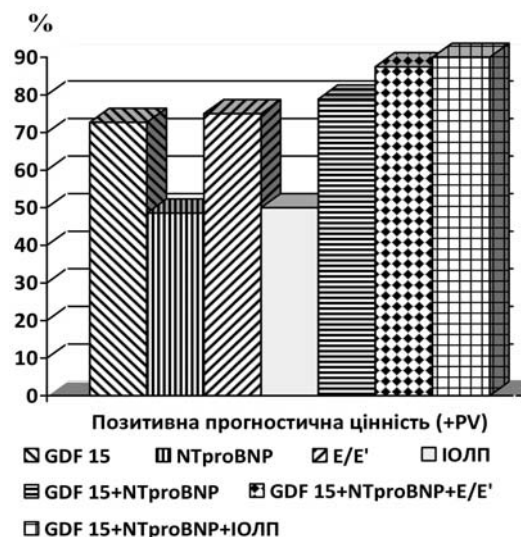


Рис. 1. Позитивна прогностична цінність (+PV) біологічних маркерів і показників ехокардіографії щодо настання несприятливих клінічних результатів у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, при однорічному спостереженні.

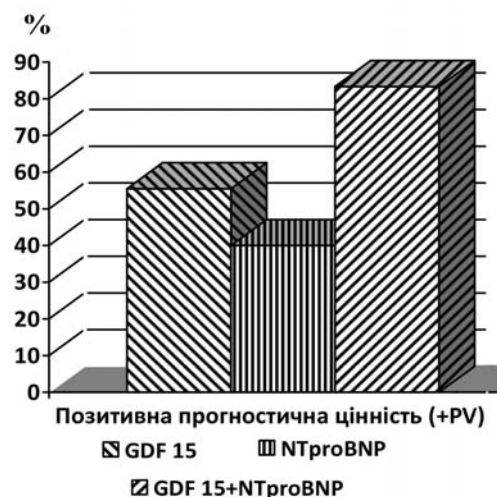


Рис. 2. Позитивна прогностична цінність (+PV) біологічних маркерів щодо настання несприятливих клінічних результатів у пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, при однорічному спостереженні.

Отже, комбінацію GDF-15 та NTproBNP можна використовувати у пацієнтів, які перенесли ІМ на тлі АГ, для прогнозування перебігу не тільки СН ЗФВ, але й безсимптомної ДД. Додавання ехокардіографічних показників до комбінації GDF-15 та NTproBNP для підвищення прогностичної цінності у цих пацієнтів є недоцільним, оскільки в нашому дослідженні ехокардіографічні предиктори не показали вірогідної прогностичної значущості у пацієнтів із безсимптомною ДД.

Висновки

У хворих на СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільший прогностичний потенціал щодо виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій мали GDF-15, NTproBNP та E/E'.



У пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли ІМ на тлі АГ, найбільшу прогностичну значущість щодо виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій мав GDF-15.

У хворих на СН ЗФВ та у пацієнтів із безсимптомною діастолічною дисфункцією, які перенесли ІМ на тлі АГ, використання комбінації GDF-15 і NTproBNP підвищувало позитивну прогностичну цінність кожного з біомаркерів щодо настання несприятливих клінічних наслідків.

Додавання до комбінації GDF-15 і NTproBNP відношення

E/E' або ІОЛП сприяло ще більшому підвищенню позитивної прогностичної цінності біомаркерів щодо настання несприятливих клінічних подій у пацієнтів із СН ЗФВ, які перенесли ІМ на тлі АГ.

Перспективи подальших досліджень. За результатами ехокардіографічного дослідження критерії діастолічної дисфункції вірогідно мають менше прогностичне значення у зв'язку з невеликим обсягом статистичної вибірки. Доцільно продовжити вивчення їхньої прогностичної цінності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

Список літератури

1. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / [Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрії та ін.]. – К., 2012. – 106 с.
2. Копица Н.П. Новый биомаркер – трансформирующий фактор роста GDF-15 в оценке прогноза и эффективности лечения больных острым коронарным синдромом / Н.П. Копица, И.Р. Вишневская, А.В. Лещенко // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – № 2. – С. 12–19.
3. Свищенко Е.П. Диастолическая сердечная недостаточность / Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. – С. 47–54.
4. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study / [J.G. Cleland, J. Taylor, N. Freemantle et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14(5). – P. 487–494.
5. Elevated B-type natriuretic peptide is associated with the presence of diastolic abnormalities in an asymptomatic, at-risk community population: The Screening TO Prevent Heart Failure (STOP HF) Study / [C. Conlon, C. O'Loughlin, A. Patle et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 6. – P. 75.
6. de Denu S. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denu, J. Lavoie, A. Ducharme // Can J. Cardiol. – 2012. – Vol. 28(1). – P. 62–68.
7. Comparison of one-year outcome (death and rehospitalization) in hospitalized heart failure patients with left ventricular ejection fraction >50% versus those with ejection fraction <50% / [J.A. Ezekowitz, D.S. Lee, J.V. Tu et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102(1). – P. 79–83.
8. Left Atrium Measurement in Patients Suspected of Having Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / [A.J.L. Jorge, M.L. Ribeiro et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2012. – Vol. 98(2). – P. 175–181.
9. Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction / [K. Miyagishima, S. Hiramitsu, H. Kimura et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 92–99.
10. 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.
11. Elevated E/E' predicts prognosis in congestive heart failure with preserved systolic function / [H. Okura, T. Kubo, K. Asawa, I. Toda et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P. 86–91.
12. 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.
2. Kopicca, N. P., Vishnevskaya, I. R., Leshchenko, A. V. (2012) Novyj biomarker – transformiruyushhij faktor rosta GDF-15 v ocenke prognoza i e'ffektivnosti lecheniya bol'nykh ostrym koronarnym sindromom [New biomarker – transforming growth factor GDF-15 in the assessment of prognosis and treatment efficacy in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, 2, 12–19. [in Ukrainian].
3. Svyshchenko, Ye. P., Matova, E. A. (2009) Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Diastolic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 1, 47–54. [in Russian].
4. Cleland, J. G., Taylor, J., Freemantle, N., Goode, K. M., Rigby, A. S., & Tendera, M. (2012). Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *European Journal of Heart Failure*, 14(5), 487–494. doi: 10.1093/eurjhf/hfs049.
5. Conlon, C., O'Loughlin, C., Patle, A., et al. (2007) Elevated B-type natriuretic peptide is associated with the presence of diastolic abnormalities in an asymptomatic, at-risk community population: The Screening TO Prevent Heart Failure (STOP HF) Study. *Eur. J. Heart Fail.*, 6, 75. doi: 10.1016/S1567-4215(07)60207-0.
6. De Denu, S., Lavoie, J., Ducharme, A., O'Meara, E., Racine, N., Sirois, M. G., et al. (2012) Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J. Cardiol.*, 28(1), 62–68. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.007.
7. Ezekowitz, J. A., Lee, D. S., Tu, J. V., et al. (2008) Comparison of one-year outcome (death and rehospitalization) in hospitalized heart failure patients with left ventricular ejection fraction >50% versus those with ejection fraction <50%. *Am. J. Cardiol.*, 102(1), 79–83. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.102.
8. Jorge, A. J. L., Ribeiro, M. L., et al. (2012) Left Atrium Measurement in Patients Suspected of Having Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Arq. Bras. Cardiol.*, 98(2), 175–181. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000009.
9. Miyagishima, K., Hiramitsu, S., Kimura, H., et al. (2009) Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circ. J.*, 73, 92–99.
10. Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., et al. (2009) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22, 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
11. Okura, H., Kubo, T., Asawa, K., Toda, I., Yoshiyama, M., Yoshikawa, J., et al. (2009). Elevated E/E' Predicts Prognosis in Congestive Heart Failure Patients With Preserved Systolic Function. *Circulation Journal*, 73(1), 86–91.
12. Stahrenberg, R., Edelmann, F., Mende, M. (2010) The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 12, 1309–1316. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151.

References

1. Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bagrii, A. E., et al. (2012) *Rekomendatsii z diagnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]*. Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.

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

Поступила в редакцію 15.05.2014 г.



УДК 616.13-007.649:616.132:616-053

О. О. Кавацюк^{1,2}

Фенотипічні особливості та вегетативний баланс у пацієнтів різного віку з аневризмою висхідного відділу аорти

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
²Білоцерківська міська лікарня №1

Ключові слова: аневризма висхідного відділу аорти, причинні фактори, дисплазія сполучної тканини, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба.

З метою виявлення основних причинних та асоційованих факторів розвитку аневризми висхідного відділу аорти в пацієнтів різного віку та предикторів її ускладнень у 154 хворих вивчили фенотипічні особливості, дослідження виконали методами ЕхоКГ, ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ та артеріального тиску. Встановили порушення вегетативного балансу переважно гіперсимпатикотонії. У хворих молодого та середнього віку частіше була вегетосудинна дистонія, що асоційована із дисплазією сполучної тканини. У хворих старших вікових груп зміни вегетативного балансу асоціювались із гіпертрофією лівого шлуночка та зменшенням скоротливої функції серця. Це свідчить про можливість використання цього поєднання патологій в оцінюванні розвитку аневризми.

Фенотипические особенности и вегетативный баланс у пациентов разного возраста с аневризмой восходящего отдела аорты

О. А. Кавацюк

С целью выделения основных причинных и ассоциированных факторов развития аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов разного возраста и предикторов ее осложнений у 154 больных изучены фенотипические особенности, исследование проведено методами ЭхоКГ, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ и артериального давления. Установили нарушения вегетативного баланса преимущественно гиперсимпатикотонии. У больных молодого и среднего возраста чаще была вегетососудистая дистония, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани. У больных старших возрастных групп изменения вегетативного баланса ассоциировались с гипертрофией левого желудочка и уменьшением сократительной функции сердца. Это свидетельствует о возможности использования данного сочетания патологий в оценке развития аневризмы.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, причинные факторы, дисплазия соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 18–22

Phenotypical features and states of the vegetative nervous system in patients with aneurism of ascending part of aorta

О. О. Kavatsiuk

Aim. Phenotypic features and vegetative balance in patients of all ages with an aneurysm of ascending aorta.

Methods and results. In order to identify the underlying causes and associated factors in the development of ascending aorta aneurysm in patients of different age and its complications predictors, there were 154 patients examined for the phenotypic characteristics and the research conducted by the methods of echocardiography, ECG, ambulatory monitoring of ECG and blood pressure.

Conclusion. There were irregularities of autonomic balance, mainly hypersympathicotonia. Patients of young and middle age had dystonia associated with connective tissue disorder. In older patients autonomic balance changes were associated with left ventricular hypertrophy and reduced contractile function of the heart. This suggests the possibility of using this combination of abnormalities in the evaluation of development of the aneurysm.

Key words: Heart Aneurism, Ascending Aorta, Risk Factors, Connective Tissue Diseases, Myocardial Ischemia, Hypertension.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 18–22

Фактори, що сприяють виникненню аневризми висхідного відділу аорти (АВВА) у молодих осіб, частіше вроджені – диференційовані (наприклад, синдром Марфана) та недиференційовані (дисплазії сполучної тканини тощо) [1–3]. У пацієнтів старше за 60 років причиною АВВА, як правило, є атеросклероз. Ризик ускладненого перебігу АВВА збільшується з віком, наявністю артеріальної гіпертензії, дилатації устя аорти, гіперліпідемії, цукрового діабету [4,5].

Однак фактори, що асоційовані з неускладненою аневризмою аорти (особливо у молодих людей), а також предиктори прогресуючого або ускладненого перебігу аневризми аорти, за якими можливо було б скласти прогноз для кожного

хворого, залишаються дискусійним питанням сучасної кардіології.

Мета роботи

Визначення порушення вегетативного балансу у хворих з аневризмою висхідного відділу аорти та предикторів її ускладнень у пацієнтів різного віку.

Пацієнти і методи дослідження

Для визначення причинних та асоційованих із віком факторів ризику АВВА обстежили 154 хворих із розширенням кореня та/або висхідної аорти більше ніж 40 мм за даними ехокардіографічного дослідження. Відповідно до протоколу дослідження хворих поділили на категорії згідно з віковою класифікацією ВООЗ 1963 р.: 18–29 років – молодий вік (39



осіб), 30–44 – зрілий вік (38 хворих), 45–59 – середній вік (40 пацієнтів), 60–74 років – похилий вік (37 осіб). Пацієнтів старечого віку та довгожителів у дослідження не включили через відсутність достатньої кількості спостережень для порівняння з іншими групами та ймовірність домінування в цій категорії саме атеросклеротично зумовленої аневризми зі всіма асоційованими з атеросклерозом факторами.

Головними методами інструментального обстеження хворих були ЕхоКГ, ЕКГ, добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску (АТ), визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Вибіркове ультразвукове дослідження в одновимірному та двовимірному режимах із кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією здійснили за допомогою ехокардіографа MyLab 25 (Італія).

Показники добової ВСР оцінювали за допомогою ХМЕКГ. Дані опрацьовували за допомогою системи аналізу ВСР «HRV», що входить до складу холтеровських систем моніторування ЕКГ «Діакорд» виробництва фірми «Сольвейг» (Україна). Відповідно до рекомендацій вивчали часові і частотні показники ВРС: стандартне відхилення NN інтервалу (SDNN), % сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц) (LF), потужність спектра високочастотного компонента (0,15–0,4 Гц) (HF), відношення LF до HF (LF/HF).

Синдром дисплазії сполучної тканини (ДСТ) встановлювали згідно з критеріями робочої групи Британського товариства ревматологів [6]. Синдром гіпермобільності суглобів визначали за Брайтонівськими критеріями [6].

За допомогою УЗД внутрішніх органів визначали наявність дискінезії жовчного міхура, наявність птозу, подвоєння, гіпоплазії нирок, підковоподібної нирки, асиметрії розмірів нирок.

Статистично результати опрацьовували за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 10.0 згідно з рекомендаціями О.Ю. Ребрової та М.Ю. Антонової [7,8].

Результати та їх обговорення

Результати наведено як кількісні (у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху, 25 і 75 процентилі), так і відносні (у вигляді відсотків, %) величини. Відносні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин незалежних вибірок – за медіанним критерієм, зв'язаних вибірок (вибірki до і після спостереження) – за критерієм Вілкоксона. Для визначення зв'язку між окремими параметрами використали непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

Непрямими критеріями, що свідчать про диспластичний генез аневризми аорти, можуть бути властиві цій патології фенотипічні та антропометричні феномени. Виявлення цих характеристик може з великою часткою ймовірності свідчити про можливість виникнення АВБА та її зв'язок із диспластичними процесами у сполучній тканині.

Враховуючи численність фенотипічних і антропометричних ознак ДСТ, ми проаналізували ті, що частіше трапляються і є найбільш специфічними.

Серед антропометричних ознак найчастіше у групі пацієнтів із розширенням аорти, що асоційована з ДСТ, визначали порушення постави, сколіоз, астеничний тип статури, дефіцит ваги тіла, гіпотрофію м'язів, деформацію грудної клітки. Водночас у пацієнтів зрілого та похилого віку ці антропометричні ознаки були наявні набагато рідше (табл. 1).

Частими і специфічними фенотипічними ознаками (табл. 2) були діагональна борозенка на мочці вуха, гіпермобільність суглобів, підвищена розтяжність шкіри, аномалії рук, симптоми великого пальця і зап'ястя. Вельми специфічним критерієм виявився підвищений кришталика, практично відсутній у пацієнтів без ДСТ. Дещо рідше, але вірогідно частіше, ніж у пацієнтів з аневризмою аорти без ДСТ спостерігали такі ознаки, як викривлення носової перегородки, плоско-стопість, міопія, варикозне розширення вен.

Таблиця 1

Частота антропометричних ознак дисплазії СТ у хворих з АВБА в різних вікових групах

Показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
Астеник	20 (51,3%)	9 (23,7%)	7 (17,5%)	5 (13,5%)
P1-2=0,012, p1-3=0,002, p1-4<0,0001				
Нормостеник	18 (46,2%)	23 (60,5%)	20 (50,0%)	18 (48,6%)
Гіперстеник	0 (0)	6 (15,8%)	13 (32,5%)	14 (37,8%)
P1-2=0,010, p1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-4=0,031				
Дефіцит ваги тіла	29 (74,4%)	24 (63,2%)	3 (7,5%)	0 (0)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Порушення постави	31 (79,5%)	31 (81,6%)	11 (27,5%)	0 (0)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001, p3-4=0,001				
Гіпермобільність суглобів	28 (71,8%)	36 (94,7%)	11 (27,5%)	4 (10,8%)
P1-2=0,007, P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Гіпотрофія м'язів	22 (56,4%)	23 (60,5%)	9 (22,5%)	0 (0)
P1-3=0,002, p1-4<0,0001, p2-3=0,001, p2-4<0,0001, p3-4=0,002				
Деформація грудної клітки	22 (56,4%)	22 (57,9%)	6 (15,0%)	3 (8,1%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Сколіоз	30 (76,9%)	29 (76,3%)	13 (32,5%)	7 (18,9%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				



Частота фенотипічних ознак ДСТ у хворих з АВВА в різних вікових групах

Показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
Особливості шкіри	31 (79,5%)	35 (92,1%)	8 (20,0%)	3 (8,1%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Підвищена розтяжність шкіри	31 (79,5%)	34 (89,5%)	7 (17,5%)	6 (16,2%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Аномалія рук	31 (79,5%)	35 (92,1%)	7 (17,5%)	5 (13,5%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Ознака зап'ястка	27 (69,2%)	30 (78,9%)	8 (20,0%)	0 (0)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001, p3-4=0,004				
Ознака великого пальця	30 (76,9%)	32 (84,2%)	5 (12,5%)	4 (10,8%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Плоскостопість	21 (53,8%)	24 (63,2%)	6 (15,0%)	4 (10,8%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Варикоз	16 (41,0%)	19 (50,0%)	9 (22,5%)	6 (16,2%)
p1-4=0,017, p2-3=0,011, p2-4=0,002				
Викривлення носової перегородки	23 (59,0%)	22 (57,9%)	5 (12,5%)	6 (16,2%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Міопія	16 (41,0%)	22 (57,9%)	3 (7,5%)	5 (13,5%)
P1-3<0,0001, p1-4=0,007, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				
Підвивих кришталика	17 (43,6%)	13 (34,2%)	3 (7,5%)	0 (0)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3=0,003, p2-4<0,0001				
Карієс	19 (48,7%)	18 (47,4%)	10 (25,0%)	12 (32,4%)
P1-3=0,029, p2-3=0,040				
Діагональна борозенка мочки вуха	32 (82,1%)	31 (81,6%)	6 (15,0%)	6 (16,2%)
P1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001				

Поширення в організмі сполучної тканини припускає наявність при ДСТ поліорганної симптоматики і стимулює пошук інших її маркерів, клінічне значення яких може виявитись не менш істотним, ніж ураження серця. Типовим проявом ДСТ може бути патологія венозної системи. Однак поширеність варикозного розширення вен гомілок у хворих з АВВА в нашому спостереженні мало відрізнялась у різних вікових групах і не може бути специфічним критерієм ДСТ у хворих з аневризмою аорти (табл. 2). Імовірно, у молодих вроджена патологія венозної системи пояснюється ДСТ,

тоді як у більш старшій категорії пацієнтів домінує набута венозна недостатність, але протягом дослідження не аналізували критерії диференційної діагностики між вродженою та набутою патологією венозної системи.

Судинні порушення в кінцівках, що виявляються синдромом Рейно і больовими відчуттями за дисестетичним типом, також виявили приблизно з однаковою частотою у трьох перших групах і невірогідно меншою – у хворих похилого віку, у яких атеросклеротичні зміни судин переважали над порушенням мікроциркуляторного русла (табл. 3).

Таблиця 3

Частота ознак дисплазії СТ за даними додаткових досліджень у хворих з АВВА в різних вікових групах

Клінічні й інструментальні показники	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
УЗД нирок, асиметрія розмірів	16 (41,0%)	15 (39,5%)	9 (22,5%)	3 (8,1%)
p1-4=0,001, p2-4=0,001				
УЗД нирок, однобічний птоз	7 (17,9%)	10 (26,3%)	3 (7,5%)	7 (18,9%)
УЗД нирок, двобічний птоз	8 (20,5%)	4 (10,5%)	4 (10,0%)	0 (0)
p1-4=0,004, p2-4=0,043, p3-4=0,048				
УЗД нирок, однобічна гіпоплазія	3 (7,7%)	3 (7,9%)	4 (10,0%)	1 (2,7%)
УЗД нирок, підковоподібна нирка	6 (15,4%)	4 (10,5%)	1 (2,5%)	1 (2,7%)
P1-3=0,044				
УЗД нирок, подвоєння нирок	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0 (0)	0 (0)
Допплер вен ніг, ХВН I ступеня	9 (23,1%)	8 (21,1%)	5 (12,5%)	8 (21,6%)
Допплер вен ніг, ХВН II ступеня	10 (25,6%)	4 (10,5%)	2 (5,0%)	3 (8,1%)
P1-3=0,011, p1-4=0,042				
Допплер вен ніг, ХВН III ступеня	2 (5,1%)	0 (0)	1 (2,5%)	0 (0)
Проба Кончаловського	8 (20,5%)	7 (18,4%)	7 (17,5%)	3 (8,1%)
P1-3=0,043, p1-4=0,002, p2-3=0,045, p2-4=0,002				
Синдром Рейно	4 (10,3%)	4 (10,5%)	3 (7,5%)	1 (2,7%)
P1-4<0,0001, p2-3=0,032, p2-4<0,0001, p3-4=0,001				



Показники варіабельності серцевого ритму у хворих з АВБА в різних вікових групах

Показник	Контроль (n=30)	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=37)
SDNN, мс	59,5 (55,5; 69,0)	43 (40; 46)	43 (39; 46)	40 (36; 44)	38 (36; 44)
p1,2,3,4<0,0001, p1-3<0,0001, p1-4<0,0001, p2-3<0,0001, p2-4<0,0001					
LFp, мс ²	1167,5 (1139,3; 1187,3)	1317 (1290; 1390)	1415 (1310; 1450)	1420 (1350; 1470)	1420 (1350; 1450)
p1,2,3,4<0,0001, p1-2=0,012, p1-3=-0,002, p1-4=0,004					
RNSSD, мс	49,5 (46,3; 53,8)	36 (35; 41)	38 (34; 40)	38 (35; 40)	38 (36; 40)
p1,2,3,4<0,0001					
HFp, мс ²	612,5 (609,3; 635,5)	533 (500; 567)	525 (511; 540)	522 (511; 549)	516 (509; 540)
p1,2,3,4<0,0001					
pNN50, %	45,5 (39,5; 49,0)	31 (29; 33)	32 (28; 34)	30 (28; 34)	29 (28; 34)
p1,2,3,4<0,0001					
LF/HF	1,90 (1,83; 1,93)	2,5 (2,3; 2,8)	2,7 (2,4; 2,8)	2,7 (2,4; 2,9)	2,7 (2,5; 2,8)

Вроджені дефекти фібрилогенезу сприяють формуванню різних варіантів патології нирок і сечовивідних шляхів [9]. Вроджені аномалії нирок різного роду (підковоподібна нирка, подвоєння нирки, гіпоплазія, асиметрія розмірів нирок) спостерігали частіше у пацієнтів з АВБА молодшого віку (табл. 3). Крім того, у пацієнтів із ДСТ значно частіше визначали нефроптоз, що могло бути пов'язано зі сполучнотканинними дефектами зв'язкового апарату нирки. Вважається, що частота ураження верхніх сечових шляхів при вроджених дефектах сполучної тканини порівняна з поширеністю аномалій серця [9].

Значна частота виявлення ознак ДСТ у хворих з АВБА молодого віку дає підставу припускати можливість розвитку АВБА у пацієнтів із наявністю такої симптоматики і визначає необхідність проведення додаткового ультразвукового дослідження серця і аорти.

Відомо, що фенотипічні й поліорганні зміни за наявності малих структурних серцевих аномалій (пролапс мітрального клапана, аномальні хорди та їхнє поєднання), зумовлених ДСТ, зокрема при синдромі Марфана та марфаноподібному синдромі, супроводжуються дисфункцією вегетативної нервової системи, котра визначає різноманітність клінічних симптомів [10,11].

Інформативним критерієм, що показує стан вегетативної нервової системи, є варіабельність серцевого ритму. Для якісної та кількісної оцінки стану автономної нервової системи, зміни якої були так яскраво представлені клінікою пацієнтів переважно 1 і 2 груп, в порівняльному аспекті ми визначали добову ВСП. Зважаючи, що загальноприйняті норми показників цього аналізу значно варіюють, прив'язані як до віку, так і до серцево-судинної патології, проаналізували контрольну групу (здорові особи віком 23–53 роки).

Аналіз варіабельності серцевого ритму у хворих з АВБА виявив деякі відмінності показників у групах молодого і середнього віку при порівнянні з більш старшими віковими групами (табл. 4).

При аналізі ВСП (табл. 4) у пацієнтів із переважно диспластичним генезом аневризми (1 і 2 групи) відзначили зменшення на 27%, показника SDNN, що характеризує

сумарну варіабельність серцевого ритму, і на 31% рNN50, який показує активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$), а також збільшення на 13–21%, показника, що характеризує низькі частоти (LFp), зменшення на 13–14% показника HFp – критерію тонузу парасимпатичної нервової системи, і відповідно, збільшення на 32–44% відношення LF/HF ($p < 0,01$), що свідчило б про наявність відчутної гіперсимпатикотонії. Однак у всіх групах пацієнтів з АВБА, асоційованої з ДСТ, за даними ВРС, були пацієнти, у яких зберігається чи навіть збільшується тонузу парасимпатичної нервової системи при нормальному або незначно збільшеному тонузі симпатичної нервової системи. Це й можна вважати компенсаторним механізмом для підтримки вегетативного балансу на вищому рівні активності автономної нервової системи і фактором, що визначає особливості підходу до призначення лікувальних-профілактичних заходів.

Зміни показників ВРС у групі хворих з АВБА, виникнення якої зумовлене гіпертонічною хворобою або атеросклерозом, суттєво не відрізнялись від показників хворих із ДСТ, однак фіксували більш виражену тенденцію до активації симпатичної і зниження тонузу парасимпатичної нервової системи, про що свідчить вірогідне збільшення показника LFp і помірне зменшення таких факторів, як рNN50 і HFp при зменшенні показника сумарної ВСП (SDNN).

Висновки

1. У хворих з АВБА визначили порушення вегетативного балансу переважно в бік гіперсимпатикотонії.

2. У виникненні такого дисбалансу у хворих молодого та середнього віку, у яких переважала патологія, що зумовлена ДСТ, провідним фактором була вегетосудинна дистонія, асоційована та успадкована із ДСТ.

3. У хворих старших вікових груп, у яких основним фактором АВБА були артеріальна гіпертензія та атеросклероз, зміни вегетативного балансу асоціювались з органічною патологією серцево-судинної системи.

Перспективним напрямом досліджень є вивчення значущості виявлених порушень у прогнозуванні перебігу та виникнення ускладнень АВБА.



Список літератури

1. Константинов Б.А. Аневризмы восходящего отдела и дуги аорты / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, Ф.В. Кузнецhevский. – М., 2006. – 335 с.
2. Keane M.G. Medical Management of Marfan Syndrome / M.G. Keane, R.E. Pyeritz // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2802–2813.
3. Зербино Д.Д. Расслаивающие аневризмы аорты: клинические маски, особенности дифференциальной диагностики / Д.Д. Зербино, Ю.И. Кузык // *Клиническая медицина*. – 2002. – № 5. – С. 58–61.
4. Осовська Н.Ю. Чинники виникнення аневризми висхідного відділу аорти у молодих людей / Н.Ю. Осовська, О.О. Кавацюк // *Матеріали XI національного конгресу України (м. Київ, 28–30 вересня 2010 р.)*. – К., 2010. – С. 205.
5. Graham R. The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue. Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS / R. Graham // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1777–1779.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
7. Антомонов М.Ю. Расчет пороговых (критических) уровней действующих учетных факторов для различного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // *Гигиена населенных пунктов*. – 2004. – № 43. – С. 573–579.
8. Инзель Т.Н. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Т.Н. Инзель, Л.М. Гаглоева, С.В. Ковальский // *Урология* – 2000. – № 3. – С. 8–9.
9. Бондаренко И.П. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани / И.П. Бондаренко // *Український кардіологічний журнал*. – 2004. – № 3. – С. 66–69.
10. Осовська Н.Ю. Вегетативні та психоневрологічні особливості у хворих з кардіальними проявами синдрому дисплазії сполучної тканини / Н.Ю. Осовська // *Український терапевтичний журнал*. – 2007. – № 3. – С. 43–46.
2. Keane, M. G., & Pyeritz, R. E. (2008). Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation*, 117(21), 2802–2813.
3. Zerbino, D. D., Kuzyk, Yu. I. (2002). Rasslaivayushhie anevrizmy aorty: klinicheskie maski, osobennosti differencial'noj diagnostiki [Dissecting aortic aneurysm: clinical masks, especially the differential diagnosis]. *Klinicheskaya medicina*, 5, 58–61. [in Russian].
4. Osovskaya, N. Yu., Kavatsiuk, O. O. (2010). Chynnyky vynyknennia anevryzmy vyskhidnoho viddilu aorty u molodykh liudej [Factors of aneurysms of the ascending aorta in young people]. Proceedings of the 11th National Congress of Ukraine. (p. 205). Kyiv [in Ukrainian].
5. Grahame, R, Bird, H. A., Child, A., et al. (2000). The British Society for Rheumatology Special Interest Group on Heritable Disorders of Connective Tissue Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the Diagnosis of the BJHS. *J Rheumatol*, 27, 1777–1779.
6. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application application packages STATISTICA]*. Moscow. [in Russian].
7. Antomonov, M. Yu. (2004). Raschet porogovykh (kriticheskikh) urovnej dejstvuyushhikh uchetnykh faktorov dlya razlichnogo tipa dannykh, poluchennykh v gigienicheskikh issledovaniyakh [Payment Threshold (critical) levels acting factors account in four different types data from studies hygiene]. *Gigiena naseleennykh punktov*, 43, 573–579. [in Russian].
8. Inzel, T. N., Gagloeva, L. M., Kovalskij, S. V. (2000). Diagnosticheskoe znachenie specificheskikh genotipicheskikh markerov anomalij razvitiya pochek, associirovannykh s sindromom displazii soedinitel'noj tkani [Diagnostic value of specific genotypic markers of renal malformations associated with connective tissue dysplasia syndrome]. *Urologiya*, 3, 8–9. [in Ukrainian].
9. Bondarenko, I. P. (2004). Malye anomalii serdca v diagnostike vrozhdennoj displazii i soedinitel'noj tkani [Small heart abnormalities in the diagnosis of congenital connective tissue dysplasia]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 66–69. [in Ukrainian].
10. Osovskaya, N. Yu. (2007). Vehetatyvni ta psykhonevrolohichni osoblyvosti u khvorykh z kardialnyimi proiavamy syndromu displazii spoluchnoi tkanyny [Vegetative and neuropsychiatric features in patients with cardiac syndrome manifestations of connective tissue dysplasia]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3, 43–46. [in Ukrainian].

References

1. Konstantinov, B. A., Belov, Yu. V., Kuznechevskij, F. V. (2006). *Anevrizmy voskhodyashego otdela i dugi aorty [Aneurysm of the ascending aorta and arch aorta]*. Moscow. [in Russian].

Відомості про автора:

Кавацюк О.О., здобувач, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, лікар-кардіолог, Білоцерківська міська лікарня №1, E-mail: kavacuk@yandex.ru.

Поступила в редакцію 14.05.2014 г.



УДК 614.23:616.1-07-084

З. В. Лашкул, В. Л. Курочка

Соціально-гігієнічне дослідження факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів різних фахових груп, з'ясування ставлення лікарів до проблем профілактики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, фактори ризику, лікарі.

Надвисокі показники захворюваності і смертності від хвороб системи кровообігу потребують розробки заходів для подолання цих негативних явищ. Мета дослідження полягала у з'ясуванні ставлення 114 лікарів до проблем профілактики серцево-судинних захворювань. Вивчили результати анкетування, під час аналізу застосовували методи варіаційної статистики. Встановили, що більшість респондентів вважає спосіб життя і зусилля самої людини провідними чинниками здоров'я населення. Основними факторами ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи респонденти вважали надлишкову вагу, підвищений артеріальний тиск, малорухливий спосіб життя, стреси. Більша частина респондентів не знають цільові показники артеріального тиску, холестерину, норми об'єму талії, індексу маси тіла. Це свідчить про актуальність проблеми профілактики серцево-судинних захворювань і потребує опрацювання цільових програм профілактики на засадах доказової медицини.

Социально-гигиеническое исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей различных профессиональных групп, установление отношения врачей к проблемам профилактики

З. В. Лашкул, В. Л. Курочка

Высокие показатели заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения требуют разработки мер по преодолению этих негативных явлений. Цель исследования – установление отношения 114 врачей к проблемам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Изучены результаты анкетирования, при анализе применены методы вариационной статистики. Установлено, что большинство респондентов считают образ жизни и усилия самого человека ведущими факторами здоровья населения. К основным факторам риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы респонденты отнесли избыточный вес, повышенное артериальное давление, малоподвижный образ жизни, стрессы. Более половины респондентов не знают целевые показатели артериального давления, холестерина, нормы объема талии, индекса массы тела. Это свидетельствует об актуальности проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и требует проработки целевых программ профилактики на принципах доказательной медицины.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, врачи.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 23–25

Socio-hygienic study of risk factors of the cardiovascular disease in doctors of different professional groups, study of their attitude toward the problem of prevention

Z. V. Lashkul, V. L. Kurochka

Relevance. Extremely high morbidity and mortality from cardiovascular diseases require the development of measures to combat these negative effects.

The aim of the study was to establish the attitude of the 114 physicians to the problems of prevention of cardiovascular diseases. Variation statistics was used for analysis as the method.

Methods and results. It was established that the majority of respondents believe that lifestyle and human efforts are the key factors for health. The main risk factors of cardiovascular diseases of respondents are: overweight, high blood pressure, sedentary lifestyle, stress. More than half of respondents did not know the target blood pressure, cholesterol, waist circumference standards, body mass index.

Conclusion. This demonstrates the problem of prevention of cardiovascular disease and requires study targeted prevention programs based on evidence-based medicine.

Key words: Cardiovascular disease, Risk factors, Physicians.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 23–25

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, серцево-судинні захворювання є важким тягарем для пацієнтів, їхніх сімей, працевдавців, ресурсів охорони здоров'я і, врешті, держави.

Сучасна структура причин смерті населення України поєднує елементи традиційної і сучасної структур патології, в якій високий рівень смертності від хвороб системи кровообігу залишається одним із найвищих у світі. Нині у середньому до 86% усіх випадків смертності у країні припадає на три основні класи причин смерті: хвороби системи кровообігу, новоутворення і зовнішні причини. В ієрархії причин смерті населення нашої країни у 2012 р., як і в попередні роки, перше місце посідають хвороби системи кровообігу (65,8% від загальної кількості осіб, які померли).

Рівень і динаміка показників смертності від основних хвороб системи кровообігу в Україні значно відрізняються від таких у розвинутих країнах світу. Особливо помітні відмінності у показниках смертності від ішемічної хвороби серця: сучасний рівень смертності українських чоловіків

майже втричі перевищує відповідний показник смертності чоловіків у розвинутих країнах. Серцево-судинні захворювання зумовлюють глобальні соціально-економічні втрати населення багатьох країн світу, включаючи Україну, посідають перше місце у структурі хвороб та є причиною майже двох третин усіх випадків смерті та третьою причиною інвалідності. Серцево-судинні захворювання – основна причина смертності серед населення України, вони становлять 66% у структурі смертності наших громадян (приблизно 460 тис. осіб помирають щороку через захворювання серця та судин), цей показник залишається одним із найвищих у Європі. В Україні кількість дорослих, які мають хвороби системи кровообігу, досягла 26,4 млн осіб, що становить 57,5% населення, з них 9,6 млн осіб працездатного віку. Такі високі показники захворюваності і смертності є інтегральним показником економічного, соціального, культурного станів суспільства та перспективи його розвитку, а отже вкрай важливою є розробка заходів із подолання цих негативних тенденцій [5,7].

© З. В. Лашкул, В. Л. Курочка, 2014



Загально визнано, що епідемія хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі серцево-судинних, значно пов'язана зі способом життя і виникненню наслідків цього фізіологічних факторів ризику. Зниження підвищених рівнів ризик-факторів супроводжується спадом захворюваності та смертності населення. На підставі цих взаємозв'язків створена концепція факторів ризику, яка полягає в тому, що хоча причини розвитку хронічних неінфекційних захворювань остаточно невідомі, однак під час експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень визначено чинники, котрі пов'язані зі способом життя, довкіллям, генетичними особливостями людини і сприяють розвитку і прогресуванню цих хвороб. Ця концепція є науковою базою їх профілактики [2,8].

Серцево-судинні захворювання призводять до інвалідизації, втрати можливості заробляти гроші і зниження якості життя. Тому від поліпшення наслідків серцево-судинних захворювань пряму чи опосередковану користь може отримати кожен на різних етапах життя.

Незважаючи на усвідомлення проблеми й ідентифікацію окремих груп пацієнтів, які мають ризик виникнення захворювання, бракує деяких фрагментів у розумінні профілактики серцево-судинних захворювань, у т.ч. щодо медичних працівників [1,3,4,6].

Епідеміологічні, соціально-гігієнічні дослідження дають змогу проілюструвати обсяг проблеми та отримати необхідну інформацію, щоб сформувати повну картину.

Мета роботи

Вивчити ставлення лікарів різних спеціальностей до проблем профілактики серцево-судинних захворювань, установити рівень їхніх знань факторів ризику, а також рівень безпосереднього ставлення до стану власного здоров'я, передусім ризиків серцево-судинних захворювань. Обґрунтувати запровадження сучасних напрямів у практиці профілактичної медичної допомоги як населенню, так і працівникам системи охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів-практиків різних фахових груп здійснили соціологічне дослідження, до якого залучили 114 респондентів. Дослідження виконали із використанням анкети, що розроблена на кафедрі соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я та медико-соціальної експертизи ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Анкета складалась із 27 питань переважно закритого типу.

Статистична розробка результатів анкетування включала у т.ч. розрахунки коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s) із точністю обчислення 0,1234, критичним значенням = 0,807, при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За матеріалами анкетування за участю 114 лікарів встановили: серед респондентів 37,7% чоловіків і 63,3% жінок, з них до вікової групи 40 років і старше (чоловіки) та 50 років і старше (жінки) належали 80 осіб (70,2%).

Усіх респондентів поділили на дві порівняльні групи: лікарі загальної практики, терапевти, педіатри, хірурги та інші – група А; організатори охорони здоров'я – група Б. Кількість респондентів у групі А – 37 (32%), у групі Б – 77 (68%) осіб; для цих груп розрахували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати опитування засвідчують: найбільший відсо-

ток лікарів у групах А та Б (65,8 і 66,7%) вважають спосіб життя і зусилля самої людини провідним фактором впливу на здоров'я людини (табл. 1), $r_s = 0,903$.

Таблиця 1

Розподіл респондентів соціологічного опитування залежно від відповідей на запитання: «Що, на вашу думку, впливає на здоров'я людини?»

Відповіді на запитання	Кількість відповідей		Кількість відповідей від усіх респондентів, $M \pm m$, %
	група А	група Б	
Спосіб життя	22	53	65,8±4,4
Умови праці	10	29	34,2±4,4
Спадковість	15	31	40,4±4,6
Рівень розвитку медицини	7	11	15,8±3,4
Зусилля самої людини	28	48	66,7±4,4

Щодо факторів ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи на провідні місця респонденти поставили надлишкову вагу – 87,75%, підвищений АТ – 85,1%, малорухливий спосіб життя – 79,8%, часті стреси – 78,9%, паління – 71,9%, при $r_s = 0,844$ (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл респондентів соціологічного опитування залежно від відповідей на запитання: «Що, на вашу думку, впливає на виникнення захворювань серцево-судинної системи?»

Відповіді на запитання	Кількість відповідей		Кількість відповідей від усіх респондентів, $M \pm m$, %
	Група А	Група Б	
Надлишкова вага	31	69	87,7±3,1
Алкоголь	19	39	50,9±4,7
Паління	29	53	71,9±4,2
Робота з переохолодженням	1	6	6,1±2,2
Робота, що пов'язана з вібрацією	1	10	9,6±2,8
Нерегулярний сон	15	33	42,1±4,6
Часті стреси	27	63	78,9±3,8
Підвищений АТ	30	67	85,1±3,3
Спадковість	19	36	48,2±4,7
Одинокість	6	8	12,3±3,1
Малорухливий спосіб життя	29	62	79,8±3,8
Гіперхолестеринемія	30	36	57,9±4,6
Гіперглікемія	14	62	66,7±4,4

Тільки 16,7% респондентів постійно турбуються про власне здоров'я, а 80,7% – час від часу, при $r = 0,999$. Причинами такої поведінки лікарів є брак часу (49,1%) та лінощі (29,8%). Стежать за рівнем холестерину у крові лише по 40,4% респондентів в обох групах, при цьому 38,5% з них відзначили в анкетах про перевищення норми. Серед респондентів 72,8% правильно вказали допустимі показники холестерину ($r_s = 0,913$).

На питання про цільовий рівень артеріального тиску правильно відповіли 28,1% респондентів ($r_s = 0,727$). Аналогічний відсоток правильних відповідей визначили щодо цільового рівня артеріального тиску у хворих на цукровий діабет та із захворюваннями нирок ($r_s = 0,635$).

Серед респондентів 52,6% вживають алкоголь, із них 12,3% – один раз на тиждень, 50% – на свята ($r_s = 0,872$). Дозу 100–200 мл, яку вживають за один раз, відзначили 63,2% опитаних ($r_s = 0,999$).

Негативне ставлення до паління підтвердили 78,9% респондентів із тих, які палять, важко утриматись від куріння в заборонених місцях – 15,0% осіб. Закурюють першу сигарету у термін до 30 хвилин після пробудження 35,0% опитаних, викурюють протягом дня від 11 до 20 сигарет 45,0% осіб, які палять.



Серед респондентів мають проблему надлишкової ваги 47,4% ($r_s = -1,0$), при цьому на свій індекс маси тіла менше ніж 25 кг/м² вказали тільки 33,3% ($r_s = 0,939$), а знали норму 22,8% лікарів. Серед респондентів-жінок мають об'єм талії більше ніж 80 см – 45,8%, чоловіків – 49,6% ($r_s = 0,848$). Правильні відповіді про допустимий об'єм талії серед жінок надали 27,2% респондентів, серед чоловіків – 11,4% ($r_s = 0,961$). Підтримують активний спосіб життя 57,0% респондентів ($r_s = 1,0$), можуть подолати відстань у 3 кілометри без зупинок 42,5% опитаних ($r_s = 0,839$).

Таблиця 3
Розподіл респондентів соціологічного опитування щодо відповідей на запитання: «Як ви долаєте нервову напруженість?»

Відповіді на запитання	Кількість відповідей		Кількість відповідей від усіх респондентів M±m, %
	Група А	Група Б	
Палю	2	4	5,3±2,1
Багато їм	4	5	7,9±2,5
Вживаю алкогольні напої	2	8	8,8±2,6
Приймаю ліки	4	13	14,9±3,3
Займаюсь фізичною працею	19	36	48,2±4,7
Займаюсь аутотренінгом	7	5	10,5±2,9
Слухаю музику	16	30	40,4±4,6
Іду на прогулянку	16	30	40,4±4,6
Займаюсь сексом	7	13	17,5±3,6
Інше	3	8	9,6±2,8

Список літератури

- Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / [І.М. Горбась, О.М. Барна, В.Ю. Сакалош та ін.] // Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
- Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 62–63.
- Сравнительная характеристика качества жизни врачей центров здоровья и руководителей лечебно-профилактических учреждений / [С.Н. Дехнич, Н.М. Угненко, О.Л. Филимонова и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 593–596.
- Дроздова Л.Ю. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача» / Л.Ю. Дроздова, С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 2. – С. 137–147.
- Коваленко В.М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. Додаток. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
- Радченко Г.Д. Профілактика серцево-судинних захворювань – почни з себе. Результати анонімного опитування лікарів, які лікують пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко, Ю.М. Сіренко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 54–58.
- Результати діяльності галузі охорони здоров'я: 2012 рік. – К.: МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», 2013. – С. 6–12; 51–52.
- Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? / [B.S. Ferket, E.B. Colkesen, J.J. Visser et al.] // Arch. Intern. Med. 2010. – Vol. 170. – pp. 27–40. doi: 10.1001/archinternmed.2009.434.

References

- Horbasy, I. M., Barna, O. M., Sakalosh, V. Yu. & Bakumenko, M. A. (2010) Otsinka poshyrenosti ta kontroliu faktoriv ryzkyu sertsevo-sudyynykh zakhvoriuvan sered naselennia ta likariv

Доволі різноманітними були відповіді респондентів про спосіб подолання нервового напруження: фізична праця – 48,2%, слухання музики та прогулянки – по 40,4%, ($r_s = 0,952$) (табл. 3).

Висновки

Результати опитування засвідчують, що найбільший відсоток лікарів вважають спосіб життя і власні зусилля людини провідними чинниками здоров'я населення.

Основними факторами ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи обидві групи респондентів (лікарі загальної практики, терапевти, педіатри, хірурги та організатори охорони здоров'я) вважали надлишкову вагу (87,7%), підвищений артеріальний тиск (85,1%), малорушливий спосіб життя (79,8%), стреси (63,0%).

Серед респондентів 72% мають фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань, і лише 16,7% турбуються постійно про власне здоров'я.

Більшість респондентів не знають цільові показники артеріального тиску, холестерину, норми об'єму талії, індексу маси тіла.

Перспективи досліджень. Соціально-гігієнічні дослідження дають змогу проілюструвати проблему підготовки медичних працівників із питань профілактики серцево-судинних захворювань, їхнє ставлення до власного здоров'я та опрацювання цільових програм профілактики на засадах доказової медицини для різних верств населення та фахових груп, у тому числі для медичних працівників.

[Estimation of the prevalence and control of risk factors for cardiovascular disease in the population and physicians]. *Liky Ukrainy*, 1, 4–9. [in Ukrainian].

- Horbasy, I. M. (2007) Risk factors for cardiovascular disease: prevalence and control / *Zdorovia Ukrainy*, 21(1), 62–63. [in Ukrainian].
- Dekhnich, S. N., Ugnenko, N. M., Filimonova, O. L., Peregonseva, N. V., Morozova, A. S., & Berks, P. M. (2011) Sravnitel'naya kharakteristika kachestva zhizni vrachej centrov zdorov'ya i rukovoditelej lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij [Comparative characteristics of the quality of life of physicians of health centers and heads of medical institutions]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 4, 593–596. [in Russian].
- Drozдова, L. Yu., Marcevic, S. Yu., & Voronina, V. P. (2011) Odновременnaya ocenka rasprostranennosti i effektivnosti korrekcii faktorov riska serdechno-sosudyistyk zabolovanij sredi vrachej i ikh znaniya sovremennykh klinicheskikh rekomendacij. Rezul'taty proekta «Zdorov'e i obrazovanie vracha» [Simultaneous assessment of the prevalence and effectiveness of management of risk factors for cardiovascular disease among physicians and their knowledge of current clinical guidelines. The results of the project «Health and physician education»] *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2, 137–147. [in Russian].
- Kovalenko, V. M. (2012) Suchasni priorytety i rezultaty rozvytku kardiologii v Ukraini [Current priorities and results of cardiology in Ukraine]. *Ukrainakyy kardiologichnyi zhurnal. Dodatok*, 1, 4–8. [in Ukrainian].
- Radchenko, H. D., Martsovenko, I. M., & Sirenko, Yu. M. (2011) Profilaktyka sertsevo-sudyynykh zakhvoriuvan – pochny z sebe. Resultaty anonimnoho opytuvannia likariv, yaki likuiut patsientiv z arterialnoiu hipertenzieiu [Prevention of cardiovascular disease – start with yourself. Results of an anonymous survey of physicians who treat patients with hypertension]. *Ukrainakyy kardiologichnyi zhurnal*, 4, 54–58. [in Ukrainian].
- (2013) Resultaty diialnosti haluzi okhorony zdorovia: 2012 rik [The results of the health: 2012]. (pp. 6–12, 51–52). Kyiv. [in Ukrainian].
- Ferket, B. S., Colkesen, E. B., Visser, J. J., Spronk, S., Kraaijenhagen, R. A., Steyerberg, E. W., et al. (2010). Systematic Review of Guidelines on Cardiovascular Risk Assessment: Which Recommendations Should Clinicians Follow for a Cardiovascular Health Check?. *Archives of Internal Medicine*, 170(1), 27–40.

Відомості про авторів:

Лашкул З.В., зав. каф. соціальної медицини, організації і управління охороною здоров'я та медико-соціальної експертизи, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: zlashkul@mail.ru.

Курочка В.Л., доцент каф. соціальної медицини, організації і управління охороною здоров'я та медико-соціальної експертизи, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Поступила в редакцію 14.05.2014 г.



С. В. Ярковая

Состояние церебральной венозной гемодинамики при хронической ишемии головного мозга и пути ее коррекции

Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника»,
Запорожский медицинский государственный университет

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, церебральная гемодинамика, церебральные вены, диосмин.

Актуальность изучения цереброваскулярной патологии обусловлена ее широким распространением и тяжестью осложнений. С целью усовершенствования диагностических и лечебных мероприятий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии обследовали 86 пациентов, из них 64 – с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии. Пациентов поделили на 2 группы в зависимости от метода лечения: с применением L-лизина эсцината и диосмина (основная) и без его применения (контрольная). У пациентов исследовали церебральную гемодинамику путем проведения дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий до и после курса лечения. У больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии после курса лечения L-лизина эсцинатом и диосмином отмечается достоверное улучшение показателей церебральной венозной гемодинамики, субъективное улучшение самочувствия. Значит, L-лизина эсцинат и диосмин достаточно эффективно влияют на состояние церебральной венозной гемодинамики, что позволяет рекомендовать их применение в комплексной терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии с наличием венозной дисгемии.

Стан церебральної венозної гемодинаміки при хронічній ішемії головного мозку і шляхи її корекції

С. В. Яркова

Актуальність вивчення цереброваскулярної патології зумовлена її широким розповсюдженням і тяжкістю ускладнень. З метою удосконалення діагностичних і лікувальних заходів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії обстежили 86 пацієнтів, серед них 64 – із дисциркуляторною енцефалопатією II стадії. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від методу лікування: із застосуванням L-лізину есцинату та діосміну (основна) і без його застосування (контрольна). У пацієнтів досліджували церебральну гемодинаміку шляхом проведення дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних артерій до і після курсу лікування. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії після курсу лікування L-лізину есцинатом і діосміном відзначається вірогідне покращення показників церебральної венозної гемодинаміки, суб'єктивне поліпшення самопочуття. Отже, L-лізину есцинат і діосмін доволі ефективно впливають на стан центральної венозної гемодинаміки, що дає змогу рекомендувати їх до застосування у комплексній терапії пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією II стадії із наявністю венозної дисгемії.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання, церебральна гемодинаміка, церебральні вени, діосмін.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 26–29

State of cerebral venous hemodynamics in patients with chronic cerebral ischemia and its correction

S. V. Yarkova

Aim. Relevance of the study of cerebrovascular disease is caused by its high incidence and severity of complications.

Methods and results. In order to improve the diagnostic and therapeutic arrangement 86 patients with circulatory encephalopathy (DE) II stage were examined. 62 of them were sick with dyscirculatory encephalopathy (DE) II stage. They were divided in two groups by the way of treatment mode. Namely, treatment mode with using of L-arginine in the main set and without using it in the control set. The study of cerebral hemodynamics of the patients was carried through the duplex scanning of extra- and intracranial arteries.

Conclusion. The findings suggest that patients with ED II after treatment with L-lysine aescinate and diosmin had a significant improvement in cerebral venous hemodynamics and subjective better feelings.

Key words: Cerebrovascular Disorders, Cerebral Hemodynamics, Cerebral Veins, Diosmin.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 26–29

В последние годы в Украине и мире существенно выросла распространенность цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), особенно хронических форм недостаточности мозгового кровообращения (доля инсультов составляет всего около 4%). [8]. ЦВЗ в течение многих лет занимают второе место в структуре смертности населения Украины после ишемической болезни сердца. Отмечают значительное увеличение ЦВЗ у лиц работоспособного возраста. Эти факты ставят диагностику, профилактику и лечение ЦВЗ в один ряд с актуальными медико-социальными проблемами современной медицины [7,8].

В формировании хронической ишемии головного мозга важной считается роль нарушений церебральной гемоди-

намики [3,7]. Существует много работ, в которых изучается состояние артериального русла, скоростные характеристики кровообращения, состояние сосудистой стенки, наличие и характеристики атером. Исследуется роль этих факторов в развитии и прогнозировании течения ЦВЗ. Но при наличии большого количества работ, посвященных поражению артериального звена церебрального кровообращения, венозные нарушения изучены недостаточно. Опубликованы лишь единичные работы, посвященные венозным нарушениям при хронической ишемии головного мозга [1,2,4–6,9,10].

Доказано, что около 85% объема церебрального сосудистого русла приходится на вены, 10% – на артерии и 5% – на капилляры [1]. При нарушениях церебральной гемодинами-



ки наиболее важное значение имеет взаимодействие двух патогенетических звеньев ЦВЗ: перфузионного дефицита в русле пораженной артерии и недостаточности венозного оттока. Именно поэтому нарушение венозной циркуляции при ЦВЗ можно считать закономерным, учитывая анатомо-функциональное единство артериального и венозного звеньев цереброваскулярного русла [1,2,4,6]. Эти два процесса очень часто сочетаются, так как при нарушениях артериального кровотока, особенно на фоне артериальной гипертензии, ухудшается венозный отток. В то же время венозная дисгемия приводит к нарушению артериальной гемодинамики и метаболизма мозга [1,2,4,6,10].

В коррекции венозной дисгемии важную роль играет медикаментозная терапия, направленная на обеспечение интракраниального венозного оттока [5,9]. В настоящее время многие вопросы фармакотерапии расстройств венозного мозгового кровообращения остаются дискуссионными и недостаточно изученными. Разработаны и инъекционные, и таблетированные формы препаратов, влияющие на венозную гемодинамику, что предоставляет возможность проводить комплексную преемственную терапию этих пациентов как на этапе стационарного лечения, так и при дальнейшем амбулаторном лечении [4,5,9].

Для коррекции венозной дисфункции используется инъекционный препарат L-лизина эсцинат 0,1% раствор. Действующие вещества препарата: водорастворимая соль сапонина конского каштана (эсцина) и аминокислоты L-лизина. Препарат оказывает противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действия, повышает тонус сосудов, улучшает упруго-эластичные свойства сосудов [5,9]. L-лизин, преобразуясь в 5-гидроксизин, участвует в построении коллагеновых волокон, характерных для кровеносных сосудов и базальных мембран [5,9].

После курса инъекционной терапии L-лизина эсцинатом возможна пролонгация курса лечения с помощью таблетированного препарата, содержащего диосмин и гесперидин (смесь флавоноидов). Препарат обладает венотоническим и ангиопротекторным эффектом, повышает венозный тонус, улучшает микроциркуляцию, уменьшает проницаемость капилляров и повышает их резистентность, улучшает лимфатический дренаж [5].

Все эти актуальные, но при этом недостаточно исследованные вопросы ставят венозные дисгемии в ряд приоритетных направлений исследований и определяют важность поиска терапевтических влияний на венозную дисциркуляцию.

Цель работы

Усовершенствование диагностических и лечебных мероприятий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии путем изучения их клинико-гемодинамических особенностей и применения L-лизина эсцината и диосмина в комплексной терапии.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 86 пациентов, из них 64 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии в возрасте от 44 до 71 года, а также 22 пациента соответствующего возраста без клинических признаков цереброваскулярной

патологии (группа контроля). Среди пациентов с ДЭ II стадии в зависимости от лечения выделены две группы: группа больных, которые наряду с базисной терапией ежедневно на протяжении 10 дней получали L-лизина эсцинат 0,1% раствор по 10 мл внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора с последующим приемом диосмина (18 больных), и группа контроля лечения (18 пациентов), которые получали терапию согласно клиническому протоколу, но без применения названных препаратов (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ДЭ II стадии

Показатели	Основная группа, n=18	Группа сравнения, n=18
Возраст, годы	55,03	57,28
Мужчины, %	11,11	22,22
Женщины, %	88,89	77,78
Избыточный вес, %	44,44	50
Шкала НИТ-6тм, баллы	66,21	72,22
Шкала МОСА, баллы	24,77	23,33

Пациентам проведены следующие исследования: клинико-неврологическое, нейропсихологическое тестирование (Монреальская шкала (МОСА), Headache impact test (НИТ-6тм)), исследование церебральной гемодинамики методом дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных сосудов. В процессе обследования особое внимание обращали на неврологическую симптоматику у больных ДЭ, возможную ее связь с венозной дисциркуляцией головного мозга. Исследование церебральной гемодинамики осуществляли с помощью дуплексно-триплексного сканера LOGIQ С-5 Premium. Эхолокация экстракраниальных артерий проведена линейным датчиком с частотой 10 МГц, визуализация интракраниальных сосудов – с помощью транскраниальной локации фазированным датчиком с частотой 2,5 МГц.

Пациентам из выделенных групп выполнено дуплексное сканирование в первый день до начала лечения, на десятый день (после окончания курса инфузионной терапии), а также через месяц (после приема диосмина).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США, N лицензии AXXR712D833214FAN5). Результаты представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), ошибки средней (m). Достоверность различий вычисляли с использованием методов параметрической статистики между независимыми выборками по Mann – Whitney и Student. Результаты анализа считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина основной и контрольной групп лечения была представлена такими синдромами: цефалгический (88,71%), вестибулярный (74,19%), астенический (58,06%), синдромами легких (30,65%) и умеренных (69,35%) когнитивных нарушений. При этом следует отметить, что в основной группе частота цефалгического синдрома составляла 94,44%. Анализ жалоб свидетельствовал, что чаще всего пациенты отмечали головную

Состояние венозной гемодинамики (Vps, см/с) у больных основной группы

	До лечения		Через 10 дней		Через 1 месяц	
	правая	левая	правая	левая	правая	левая
Вена Розенталя	20,36±2,56	20,06±1,76	15,91±1,26	15,62±1,32	13,39±0,91	13,19±0,79
Позвоночная вена	23,44±4,49	21,99±5,90	18,63±2,79	17,43±4,43	14,58±3,82	14,93±2,01
Центральная вена сетчатки	11,61±1,66	11,67±1,06	9,93±1,44	9,76±1,39	8,14±0,93	8,44±1,06
Прямой синус	33,67±4,13		28,31±2,61		24,03±3,02	

Примечание: p<0,05.

Состояние венозной гемодинамики (Vps, см/с) у больных контрольной группы

	До лечения		Через 10 дней		Через 1 месяц	
	правая	левая	правая	левая	правая	левая
Вена Розенталя	17,76±3,09	18,06±2,76	17,57±2,69	18,02±4,40	17,65±2,67	17,79±2,55
Позвоночная вена	24,51±9,32	20,41±8,05	22,76±8,08	20,59±8,55	20,88±4,76	20,67±8,08
Центральная вена сетчатки	10,42±1,52	11,03±1,68	9,82±2,60	10,73±1,66	10,32±1,62	10,64±2,32
Прямой синус	32,54±4,65		31,92±4,52		31,81±4,05	

Примечание: p<0,05.

боль (88,71%). При этом больные основной группы чаще предъявляли жалобы на ночные и утренние головные боли (83,8%) затылочной локализации (57,1%) или диффузного характера (38,4%), распирающие (26,8%), тупые (48,4%), на пастозность лица и век в утренние часы (83,33%). Жалобы на головокружение, астенические проявления, снижение памяти отмечены в обеих группах с одинаковой частотой: головокружение – у 74,19% пациентов, снижение памяти на текущие события – у 54,84%, утомляемость – у 40,32%, немотивированная тревожность – у 43,55% больных.

Для оценки влияния головной боли на повседневную деятельность пациента применяли шкалу «Headache impact test» (НИТ-бтм), которая представляет собой опросник, где количество набранных баллов указывает, насколько выражено негативное влияние головной боли на жизнь пациента.

После приема L-лизина эсцината и диосмина отмечено снижение частоты и интенсивности головных болей у 88,89% больных, головокружения – у 77,78%. Все пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение астенических проявлений. У этой группы пациентов значительно (88,89%) снизилась частота так называемых «венозных» жалоб, а именно ночных и утренних головных болей, пастозности лица в утреннее время, ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы. У больных основной группы отмечено снижение количества баллов по шкале НИТ-бтм в среднем с 54,70 до 49,5 балла, в группе контроля – с 61,44 до 57,55 балла.

Всем пациентам проведено сканирование внутренних яремных, позвоночных вен, центральных вен сетчатки, вен Розенталя. При исследовании венозной гемодинамики обнаружены такие особенности состояния венозного церебрального русла: в основной группе у 18 (100%) больных отмечено повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) по венам Розенталя, у 16 (88,89%) – по позвоночным венам, у 17 (94,44%) – по центральной вене сетчатки, у 17 (94,44%) – по прямому синусу; в группе контроля ускорение кровотока по венам Розенталя отмечено у 13 (72,22%) больных,

по позвоночным венам – у 11 (61,11%), по центральной вене сетчатки – у 13 (72,22%), по прямому синусу – у 14 (77,78%) (табл. 2,3).

При анализе показателей венозной гемодинамики в основной группе после лечения отмечено статистически достоверное снижение ЛСК во всех венозных коллекторах. Следует отметить, что после лечения достоверное снижение ЛСК в основной группе регистрировали по сравнению с соответствующими показателями до лечения, а также по сравнению с группой контроля. В группе контроля также регистрировали незначительное улучшение скоростных показателей, но оно не было достоверным.

Сравнивали динамику снижения ЛСК по основным венозным коллекторам на фоне лечения L-лизина эсцинатом и на фоне последующего приема таблетированного препарата диосмина. После 10 дней инфузии L-лизина эсцината снижение ЛСК до нормативных значений отмечено по венам Розенталя у 4 (22,22%) больных, по позвоночным венам – 14 (77,78%), по центральной вене сетчатки – у 9 (50%), по прямому синусу – у 14 (77,78%). После курса лечения диосмином у большего количества пациентов регистрировали нормализацию скоростных показателей венозной гемодинамики. Так, по венам Розенталя ЛСК снизилась до нормативных показателей у 17 (94,44%) больных, по позвоночным венам – у 17 (94,44%), центральной вене сетчатки – у 17 (94,44%), прямому синусу – у 17 (94,44%).

В результате комплексного клинико-инструментального анализа эффективности курсового приема веноотонизирующих препаратов L-лизина эсцината и диосмина у больных с ДЭ II стадии отмечено субъективное и объективное улучшение в виде уменьшения жалоб на ночную и утреннюю головную боль, пастозность лица в утреннее время, головокружение, утомляемость, а также установлено улучшение общего самочувствия и нормализация скоростных показателей венозной гемодинамики.



Выводы

У большинства больных с ДЭ II стадии (92,19%) регистрируется венозная дисгемия, которая проявляется характерными «венозными» жалобами, снижающими работоспособность и качество жизни пациентов. Поэтому применение венотонизирующих препаратов L-лизина эсцината и диосмина в терапии ДЭ оказывается патогенетически обоснованным и перспективным, в особенности при курсовом лечении и с учетом соответствующего комплексного медикаментозного воздействия на важнейшие патогенети-

ческие факторы развития ДЭ.

В результате лечения L-лизина эсцинатом и диосмином отмечено достоверное улучшение большинства показателей у пациентов (на основании анализа жалоб, динамики неврологического статуса и гемодинамических показателей). Значит, L-лизина эсцинат и диосмин достаточно эффективны в отношении влияния на состояние церебральной венозной гемодинамики, что позволяет рекомендовать их применение в комплексной терапии пациентов с ДЭ II стадии с наличием венозной дисгемии.

Список литературы

1. Белова Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение / Л.А. Белова // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42. – № 2. – С. 62–67.
2. Иванов А.Ю. Особенности венозного оттока от головного мозга // [А.Ю. Иванов, В.С. Панунцев, А.Н. Кондратьев и др.] // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42. – № 2. – С. 5–10.
3. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – изд. 3-е. – М.: Реальное Время, 2007. – 416 с.
4. Мальярова Е.Ю. Церебральный венозный кровоток (обзор литературы) // [Е.Ю. Мальярова, Е.А. Боголепова, В.Г. Абалмасов и др.] // *Angiologia.ru*. – 2010. – №1. – С. 51–60.
5. Мищенко Т.С. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Т.С. Мищенко, И.В. Здесенко // *Международный неврологический журнал*. – 2013. – № 2(56). – С. 141–146.
6. Никитин Ю.М. Венозная гемодинамика головного мозга у больных с гипертонической энцефалопатией (клинико-ультразвуковое исследование) // [Ю.М. Никитин, Л.А. Белова, В.В. Машин и др.] // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2011. – № 4. – С. 49–54.
7. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 350 с.
8. Стан неврологічної служби України в 2011 році / [М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко]. – Х., 2012. – 25 с.
9. Черний Т.В. Исследование эффективности препарата L-лизина эсцинат в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта / [Т.В. Черний, И.А. Андронova, В.И. Черний, Г.А. Городник] // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – № 1(531). – С. 58–64.
10. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency / [P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti, A.M. Malagoni et al.] // *J Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 50(6). – P. 1348–1358.
2. Ivanov, A. J., Panuntsev, V. S., Kondratjev, A. N., Ivanova, N. E., Petrov, A. E., Komkov, D. J., et al. (2010) Osobennosti venoznogo ottoka ot golovnogogo mozga [Peculiarities of venous drainage of brain] *Neurologicheskij vestnik im. V. M. Bekhtereva*, 42(2), 5–10. [in Russian].
3. Lelyuk, V. H., & Lelyuk, S. E. (2007). *Ultrazvukovaya angiologiya*. [Ultrasonic Angiology] Moscow: Real'noe Vremia. [in Russian].
4. Malyarova, E. Yu., Bogolepova, E. A., Abalmasov, V. H., Lelyuk, S. E., Lelyuk, V. H. (2010) Cerebral'nyj venoznyj krvotok (obzor literatury) [Cerebral venous blood flow (literature review)]. *Angiologia.ru.*, 1, 51–60. [in Russian].
5. Mischenko, T. S., & Zdesenko, I. V. (2013) Terapevticheskie vozmozhnosti korrekcii venoznykh narushenij pri discirkulyatornoj e'ncefalopatii [Therapeutic Opportunities for Venous Disorders in Dyscirculatory Encephalopathy] *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, 2(56), 141–146. [in Russian].
6. Nikitin, Yu. M., Belova, L. A., Mashin, V. V., Belov, V. G., Niyazova, R. M. & Lopatko, D. N. (2011) Venoznaya gemodinamika golovnogogo mozga u bol'nykh s gipertonicheskoj e'ncefalopatiej (kliniko-ul'trazvukovoe issledovanie) [Venous hemodynamics of the brain in patients with hypertensive encephalopathy (clinical and ultrasound)]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashheniya*, 4, 49–54. [in Russian].
7. Suslina, Z. A., Varakin, Yu. Ya., & Vereshhain, N. V. (2009). *Sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga* [Vascular disease of the brain.] Moscow: MEDpress-ynform. [in Russian].
8. Khobzei, M. K., Zinchenko, O. M., Holubchykov, M. V., & Mishchenko, T. S. (2012) *Stan nevrolohichnoi sluzhby Ukrainy v 2011 rotsi* [State of neurological services in Ukraine in 2011.] Kharkiv. [in Ukrainian].
9. Chernij, T. V., Andronova, I. A., Chernij, V. I., & Gorodnik, G. A. (2010) Issledovanie e'ffektivnosti preparata L-lizina e'scinat v kompleksnom lechenii tyazhelej cherepno-mozgovoj travmy i ishemicheskogo insul'ta [Study of the efficacy of the drug L-lysine aescinat in complex treatment of severe traumatic brain injury and ischemic stroke]. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, 1(531), 58–64. [in Russian].
10. Zamboni, P., Galeotti, R., Menegatti, E., Malagoni, A.M., Giancesini, S., Bartolomei, I., et al. (2009) A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg*, 50(6), 1348–1358. doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.096.

References

1. Belova, L. A. (2010) Venous Cerebral Discirculation at Chronic Cerebral Ischemia: Clinics, Diagnostics, Treatment. *Neurologicheskij vestnik im. V. M. Bekhtereva*, 42(2), 62–67. [in Russian].

Сведения об авторе:

Ярковая С.В., врач высшей категории, зав. неврологическим отделением Учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника», Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: vmpay@rambler.ru.

Поступила в редакцию 14.05.2014 г.



УДК 616.24-002-06:616.379-008.64]-07-085

О. С. Махаринська, Н. І. Іманова, М. М. Лебединська

Можливості прогнозування результату лікування нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих на цукровий діабет 2 типу або хронічну серцеву недостатність*Харківська медична академія післядипломної освіти***Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, прогностичне рівняння, опитувальник, результат лікування.

Нині розроблено багато моделей прогнозування клінічного кінця негоспітальної пневмонії, однак жодна не включає дані опитувальників. З метою розробки методів прогнозування перебігу та необхідності тривалої антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії обстежили 82 пацієнтів, яких госпіталізували з діагнозом негоспітальна пневмонія і цукровий діабет 2 типу, і 49 хворих, у яких встановлена наявність негоспітальної пневмонії і хронічної серцевої недостатності. Використали два опитувальники: «Шкала оцінки негоспітальної пневмонії» і CapSym-12. За допомогою логістичної регресії встановили вибірку статистично важливих показників опитувальників, прогностичну можливість котрих використали для оцінювання стану здоров'я і динаміки симптомів негоспітальної пневмонії. Аналіз динаміки показників опитувальників і обчислення прогностичного рівняння дає змогу передбачити вірогідність збільшення строку перебування в лікувальному закладі, тривалості антибактеріальної терапії у пацієнтів із негоспітальною пневмонією і супутньою патологією, а також корегувати лікування і впровадити індивідуальний підхід до кожного хворого.

Возможности прогнозирования результата лечения нетяжелой внебольничной пневмонии у больных с сахарным диабетом 2 типа или хронической сердечной недостаточностью*Е. С. Махаринская, Н. И. Иманова, М. Н. Лебединская*

На сегодня разработано много моделей прогнозирования клинического исхода негоспитальной пневмонии, но ни одна не включает данные опросников. С целью разработки методов прогнозирования течения и необходимости длительной антибактериальной терапии негоспитальной пневмонии обследовали 82 пациента, которых госпитализировали с диагнозом негоспитальная пневмония и сахарный диабет 2 типа, и 49 больных, у которых определили наличие негоспитальной пневмонии и хронической сердечной недостаточности. Использовали два опросника: «Шкала оценки внебольничной пневмонии» и CapSym-12. С помощью логистической регрессии установили выборку статистически важных показателей опросников, прогностическую возможность которых использовали для оценки состояния здоровья и динамики симптомов внебольничной пневмонии. Анализ динамики показателей опросников и вычисление прогностического уравнения позволяет предусмотреть вероятность увеличения срока пребывания в лечебном заведении, продления антибактериальной терапии у пациентов с негоспитальной пневмонией и сопутствующей патологией, а также скорректировать лечение и внедрить индивидуальный подход к каждому больному.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, прогностическое уравнение, опросник, результат лечения.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 30–33***Possibilities of predicting of the non-severe community-acquired pneumonia outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus or chronic heart failure***O. S. Makharynska, N. I. Imanova, M. M. Lebedinskaya*

Aim. Community-acquired pneumonia is life-threatening disease with level of fatal events in hospitals within 12-36 %. In turn, presence of congestive heart failure or type 2 diabetes increases the risk of adverse outcomes in patients with community-acquired pneumonia.

Methods and results. In the modern world's literature there are many models predicting clinical outcomes of community-acquired pneumonia, but none of them includes questionnaires data for such patients. In our study, we used two questionnaires: «The scale of assessment community-acquired pneumonia» R. el Moussaoui and CapSym-12.

Conclusion. Using logistic regression, we have found statistically significant indices sample questionnaires prognostic opportunities which were used in this study to assess the health and dynamics of symptoms of community-acquired pneumonia and that allows us to predict the outcome community-acquired pneumonia.

Key words: Pneumonia, Prediction, Questionnaires, Treatment Outcome.*Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 30–33*

В Україні у 2005 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 4,26 на 1000 населення, смертність – 13,5 на 100 000, тобто померли майже 3,2% тих, хто захворів на пневмонію [1]. Одну з провідних ролей у підвищенні частоти захворюваності та летальності від негоспітальної пневмонії (НП), незважаючи на певні успіхи у лікуванні, продовжує відігравати цукровий діабет 2 типу (ЦД 2). За результатами епідеміологічних досліджень, показники летальності при НП, що розвинулась за наявності ЦД, становлять 19–27% [2,3], а ризик госпі-

талізації із приводу НП – в 1,26–1,75 раза [4]. Наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН) також підвищує ризик несприятливих наслідків, що показано у багатьох прогностичних шкалах. Так, ХСН є одним із компонентів прогностичної шкали PSI (Pneumonia Severity Index) [5], яку використовують для вирішення питання про місце лікування хворого на НП й оцінювання ризику несприятливих наслідків [6]. У сучасній світовій літературі описано багато моделей прогнозування клінічного кінця НП, однак жодна не включає дані опитувальників для таких хворих.

© О. С. Махаринська, Н. І. Іманова, М. М. Лебединська, 2014



Мета роботи

Розробка методів прогнозування перебігу та необхідності тривалої антибактеріальної терапії, щоб забезпечити удосконалення надання медичної допомоги хворим на негоспітальну пневмонію з коморбідною патологією, за допомогою використаних опитувальників, які дають змогу оцінити динаміку симптомів негоспітальної пневмонії та якості життя пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження обстежили 82 пацієнтів, яких госпіталізували із діагнозом НП із супутнім ЦД 2 типу, та 49 пацієнтів, у котрих встановили наявність НП і супутньої ХСН. Хворі перебували на лікуванні у терапевтичному відділенні Харківської міської клінічної багатопрофільної лікарні №25. Результати лікування НП у хворих оцінювали так: видужання, поліпшення, клінічна невдача, неможливо оцінити.

За допомогою логістичної регресії встановили вибірку статистично важливих показників опитувальників, прогностичну можливість котрих використали для оцінювання стану здоров'я і динаміки симптомів НП у хворих, вони дають змогу також спрогнозувати результат лікування НП. Використали два опитувальники: «Шкала оцінки негоспітальної пневмонії» (оцінювання динаміки симптомів НП і якості життя хворих) [7] і CapSym-12 (оцінювання динаміки 12 основних симптомів, що притаманні НП) [8].

Оптимальні точки розділення для прогнозу згідно з рівнем кількісних змінних знаходили шляхом побудування характеристичних ROC-кривих. Прогностичні характеристики

змінних оцінювали за допомогою обчислення чутливості, специфічності, коефіцієнта конгруентності, прогностичних позитивного і негативного результатів і відношення шансів. Дані опрацювали та проаналізували за допомогою ліцензованого програмного забезпечення «Statistica for Windows 6.0.» (StatSoft, Inc., США) та «Microsoft Excel 2003».

Результати та їх обговорення

Протягом періоду лікування визначили значущий прогностичний зв'язок між динамікою шкали індексу НП та респіраторної шкали опитувальника «Шкала оцінки НП» між днем «через 48–72 години» від початку лікування та днем госпіталізації (день «0») і результатом лікування «одужання». Спрогнозувати «одужання» хворих на НП із супутнім ЦД 2 типу або ХСН дає змогу також динаміка шкали індексу НП опитувальника «Шкала оцінки НП» між добами спостереження «через 10±2 від початку лікування» і днем госпіталізації. Негативні результати опитувальника CAP-Sym-12 (табл. 1) пояснюються тим, що в динаміці під час поліпшення стану хворого сумарний бал опитувальника знижується, тоді як у випадку опитувальника «Шкала оцінки НП» із поліпшенням стану хворого зростає і показник опитувальника. У таблиці 1, 2 наведено «cut-off points» показників опитувальника (стовпчик «одужання» в таблиці 1, стовпчик «негативний результат» у таблиці 2, $p < 0,05$), що дають змогу спрогнозувати результат лікування НП.

У таблиці 2 негативним вважали результат лікування хворих «клінічна невдача» і «поліпшення». Жоден із показників опитувальників не був вірогідно пов'язаний зі змінною «результат лікування – поліпшення». Змінна «ре-

Таблиця 1

Вплив динаміки показників опитувальників на результат лікування НП «видужання» у хворих на ЦД 2 типу або ХСН (M±m)

Динаміка показників	Шкали опитувальників	Одужання (n=28)	Негативний результат (n=54)	p
через 48–72 год – день «0»	Шкала індекс НП	23,3±3,4	13,1±2,6	0,02
	Респіраторна шкала	26,5±5,0	14,6±2,9	0,02
	Шкала самопочуття	23,5±4,3	18,9±2,6	
	CAP-Sym-12	-7,8±1,7	-6,9±1,3	
через 10±2 доби – день «0»	Шкала індекс НП	43,1±3,7	33,8±2,8	0,04
	Респіраторна шкала	45,1±4,9	36,2±3,4	
	Шкала самопочуття	37,2±4,1	28,1±3,5	
	CAP-Sym-12	-13,5±1,8	-12,6±1,3	

Таблиця 2

Вплив динаміки показників опитувальників на результат лікування НП «клінічна невдача» (M±m), $p < 0,05$

Динаміка показників	Опитувальник	Позитивний результат лікування (n=68)	«Невдача» (n=14)	p
Через 48–72 години	Шкала індекс НП	44,8±2,2	41,6±4,9	
	Респіраторна шкала	49,0±2,8	46,6±5,4	
	Шкала самопочуття	44,2±2,1	37,1±4,3	
	CAP-Sym-12	24,9±0,6	28,4±2,4	0,03
через 48–72 години – день «0»	Шкала індекс НП	17,9±2,4	10,1±5,1	
	Респіраторна шкала	19,7±2,9	13,9±6,1	
	Шкала самопочуття	22,4±2,2	11,0±7,4	
	CAP-Sym-12	-8,2±1,1	-2,5±2,9	0,03
через 10±2 доби – день «0»	Шкала індекс НП	38,8±2,5	28,2±5,0	
	Респіраторна шкала	41,0±3,2	30,4±5,4	
	Шкала самопочуття	33,8±2,7	18,6±8,4	0,03
	CAP-Sym-12	-13,4±1,1	-10,7±2,7	



зультат лікування – клінічна невдача», за даними аналізу, пов'язана з показниками опитувальника CAP-Sym-12 через 48–72 години від початку лікування і динамікою показника між днем «через 48–72 години від початку лікування» та днем «0», а також динамікою шкали самопочуття опитувальника «Шкала оцінки НП» між днем «через 10±2 доби від початку лікування» та днем «0» (табл. 2). Позитивним вважали результат лікування хворих як «одужання», так і «поліпшення».

Клінічне спостереження: Хворий К., 69 років, перебував на лікуванні в терапевтичному відділенні (т/в) МКБЛ №25 м. Харкова з 24.12.2007 до 09.01.2008 р. із діагнозом «правобічна нижньодольова негоспітальна пневмонія, середньої тяжкості, ЛН I ст. Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості, компенсований. ІХС: дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба 2 ст. ХСН ІА ст., ІІ ФК згідно з NYHA». До госпіталізації хворів протягом одного тижня, діагноз встановив дільничний лікар, за його призначенням хворий приймав β-лактами перорально. Лікування позитивного ефекту не мало: температура підвищилась до 39°C, почався сильний кашель; хворий був госпіталізований. На ЦД 2 типу страждає з 2002 р., приймає регулярно гліклазид. На ХСН хворіє майже 10 років, терапію приймає регулярно.

Під час госпіталізації скаржився на підвищення температури тіла, наявність кашлю з виділенням мокротиння, загальну слабкість. У день госпіталізації стан хворого був середньої тяжкості. Температура тіла – 37,6°C. Шкіра звичайного кольору, чиста. Під час аускультатії над легеньми вислуховували жорстке дихання, у нижніх відділах із правого боку – крепітацію. ЧД 20 за хвилину. Тони серця ритмічні, приглушені. ЧСС – 84 за хвилину. АТ – 140/50 мм рт. ст. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний. Набряків немає. Ro-ОГК від 25.12.2007 р.: справа у нижній і середній долях – інфільтрація легеневої тканини середньої інтенсивності. Корені легень розширені. Висновок: негоспітальна пневмонія у нижній долі. Аналіз крові клінічний 24.12.2007 р.: еритроцити – $5,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $5,0 \times 10^9/л$, ШОЕ – 5 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 1%, сегментоядерні нейтрофіли – 69%, лімфоцити – 25%, моноцити – 4%, еозинофіли – 1%. Глікемічний профіль протягом лікування: 11,0–12,0–5,5 ммоль/л. Аналіз мокротиння клінічний від 27.12. і 28.12.2007 р.: характер – слизисто-гнійний, лейкоцити – небагато, еритроцити – 1–2 в п/зору, МБТ – не має. УЗД від 26.12.2007 р. Висновок: «атеросклероз аорти. ФВ-54%. Дилатація лівого передсердя. Гіпертрофія лівого шлуночка І ст. Фіброз аортального і мітрального клапанів. Гіпертрофія правого шлуночка. Фіброз підшлункової залози. Кісти ниркового синусу зліва. Нефроангіосклероз». За шкалою CRB-65 хворий під час госпіталізації отримав 2 бали (вік > 65 років, ДАТ < 60 мм рт. ст.). Хворому призначено АБТ: респіраторний фторхінолон лівофлоксацин 500 мг в/в крапельно з 24.12 до 30.12.2007 р. Супутня медикаментозна терапія: лізиноприл, кеторолак, амброксол, аторвастатин.

Через 48–72 години стан хворого без позитивної динаміки, скаржився на сильну загальну слабкість, кашель із виділенням мокротиння жовто-зеленого кольору. Температура тіла становила 38,4°C. Аускультативно в легень вислуховували жорстке дихання, в нижніх відділах із правого боку – крепітацію. ЧД – 22 за хвилину. Тони серця ритмічні, приглушені. ЧСС – 78 за хвилину. АТ 130/60

мм рт. ст. Живіт без особливостей, набряків немає. До лікування додали β-лактама цефподоксиму проксетіл 200 мг двічі на добу перорально з 26.12.07. до 06.01.2008 р. Сумарна тривалість АБТ становила 14 діб. Аналіз крові клінічний від 28.12.2007 р.: еритроцити – $5,5 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $3,0 \times 10^9/л$, ШОЕ – 78 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 9%, сегментоядерні нейтрофіли – 68%, лімфоцити – 28%, моноцити – 3%, еозинофіли – 1%. Через 10±2 доби від початку лікування стан хворого значно покращився. Хворий скаржився на загальну слабкість, рідкий кашель із виділенням жовтуватого мокротиння. Температура тіла – 37,4°C. Аускультативно в легень вислуховували жорстке дихання, у нижніх відділах із правого боку – крепітацію. ЧД 20 за хвилину. Тони серця ритмічні, приглушені. ЧСС – 82 за хвилину. АТ 140/80 мм рт. ст. Живіт без особливостей, набряків немає. Ro-ОГК від 08.01.2008 р.: залишкові явища негоспітальної нижньодольової пневмонії.

Через 15 діб стан хворого поліпшився, скарги на рідкий кашель із виділенням слизового мокротиння. Температура тіла – 36,4°C. Аускультативно в легень вислуховували жорстке дихання. ЧД – 18 за хв. Тони серця ритмічні, приглушені. ЧСС – 68 за хвилину. АТ – 130/80 мм рт. ст. Живіт без особливостей, набряків немає.

Хворого виписали з відділення під нагляд дільничного терапевта. Результат лікування хворого визначено як «клінічна невдача» (табл. 3).

Таблиця 3

Результати опитувальників пацієнта

Динаміка показників	Опитувальник	Різниця між показниками опитувальника у хворого
Через 48–72 години	CAP-Sym-12	показник = 27,0
День «0» – через 48–72 години	Шкала індекс НП	6,0
	Респіраторна шкала	33,4
	Шкала самопочуття	15,3
День «0» – через 10±2 доби	CAP-Sym-12	-5
	Шкала індекс НП	9,5
	Респіраторна шкала	11,1
	Шкала самопочуття	5,7
	CAP-Sym-12	-11

Отже, ще до завершення періоду лікування за результатами опитувальників CAP-Sym-12 і «Шкала оцінки НП» та аналізу динаміки показників можна припустити негативний результат лікування НП у хворого на супутній ЦД 2 типу або ХСН (табл. 2): високий показник CAP-Sym-12 на початку лікування (cut-off point = 28,4 балу), незначна динаміка його між днем госпіталізації і через 48–72 години від початку лікування (<8,2); невисока динаміка шкали самопочуття опитувальника «Шкала оцінки НП» протягом періоду лікування (<18,9 через 48–72 години від початку лікування і <28,1 через 10±2 доби).

Також за допомогою логістичної регресії даних, що отримали, розробили рівняння для виявлення негативного результату лікування хворих на нетяжку НП із супутнім ЦД 2 типу або ХСН. Для спрощення обчислення вірогідного результату лікування НП формулу можна розкласти на дві:

$$L = 7,7 - 1,36 \times ЧСС - 0,17 \times АБТ до + 1,8 \times аритм - 0,07 \times ДАТ + 1,48 \times мокр3 - 0,03 \times dCAP$$



Прогноз $=1/(1+e^{-L})$,

де прогноз – вірогідність результату лікування «клінічна неефективність» через 10 ± 2 доби від початку госпіталізації з діагнозом НП у терапевтичне відділення; ЧСС 80 – рівень ЧСС >80 уд/хв. під час госпіталізації (так – 1, ні – 0); АБТ до – попередня антибактеріальна терапія НП під час лікування вдома до госпіталізації в терапевтичне відділення (так – 1, ні – 0); аритм – наявність фібриляції передсердь у хворого (так – 1, ні – 0); ДАТ – рівень діастолічного артеріального тиску під час госпіталізації; мокр3 – наявність мокротиння через 48–72 години від початку лікування в терапевтичному відділенні (так – 1, ні – 0); dCAP – різниця показників індексу НП опитувальника ШОНП між «48–72 годинами від початку лікування» та днем госпіталізації.

Якщо результат нижчий ніж 0,5, можна прогнозувати одужання пацієнта на 10 ± 2 добу від початку лікування у терапевтичному відділенні (середня тривалість лікування нетяжкої НП, за сучасними національними та міжнародними рекомендаціями, становить 7–10 днів [9,10]). Якщо показник результату обчислень рівняння становить більше ніж 0,5, слід говорити про вірогідне подовження строку захворювання НП і необхідність збільшення тривалості антибактеріальної терапії.

Для хворого К. у нашому дослідженні результат обчислення рівняння матиме такий вигляд: $L = 7,7 - 1,36 \times 1 - 1,7 \times 1 + 1,8 \times 0 - 0,07 \times 50 + 1,48 \times 1 - 0,03 \times 6 = 2,44$; прогноз $=1/(1+e^{-L}) = 0,71$. Оскільки результат лікування перевищує показник 0,05, уже через 48–72 години від початку лікування у такого хворого можна було спрогнозувати необхідність збільшення строку перебування в лікувальному закладі та передбачити збільшення тривалості антибактеріальної терапії. Термін перебування хворого в лікувальному закладі становив 16 дб, строки антибактеріальної терапії – 13 дб.

Висновки

Аналіз динаміки показників опитувальників і обчислення прогностичного рівняння дає змогу передбачити вірогідність збільшення строку перебування хворого на негоспітальну пневмонію в лікувальному закладі, тривалості антибактеріальної терапії у хворих на НП із супутньою коморбідною патологією, а також корегувати лікування і впровадити індивідуальний підхід до лікування кожного пацієнта.

Зрозуміло, що золотих стандартів прогнозування перебігу та результату лікування НП немає. Сподіваємось, що розроблені методи можуть бути корисними для пацієнтів із тяжкою НП і нозокоміальною пневмонією з метою підвищення якості надання медичної допомоги.

Список літератури

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: взгляд терапевта / Л.И. Дворецкий // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 34–40.
2. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis / [M.J. Fine, M.A. Smith, C.A. Carson et al.] // *JAMA*. – 1996. – № 275. – P. 134–141.
3. Фещенко Ю.І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2009 рр. / [Ю.І. Фещенко, М.І. Линник, О.П. Недоспасова та ін.] – К., 2010. – С. 1–47.
4. Benfield T. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome / T. Benfield, J.S. Jensen, B.G. Nordestgaard // *Diabetologia*. – 2007. – № 50. – P. 549–554.
5. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study / [J.B. Kornum, R.W. Thomsen, A. Riis et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – № 31. – P. 1541–1545.
6. Березняков И.Г. Внебольничная пневмония / И.Г. Березняков. – Донецк, 2009. – 160 с.
7. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / [L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 1(44). – Suppl. 2. – P. 27–72.
8. Long-term Symptom Recovery and Health-Related Quality of Life in Patients With Mild-to-Moderate-Severe Community-Acquired Pneumonia / [R. el Moussaoui, B.C. Opmeer, C.A.J.M. de Borgie et al.] // *Chest*. – 2006. – № 130. – P. 1165–1172.
9. The Community-Acquired Pneumonia Symptom Questionnaire : A New, Patient-Based Outcome Measure To Evaluate Symptoms in Patients With Community-Acquired Pneumonia / [D.L. Lamping, S. Schroter, P. Marquis et al.] // *Chest*. – 2002. – № 122. – P. 920–929.
10. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. № 128. – К., 2007. – 146 с.
1. Dvoreckij, L. I. (2008) Vnebolnichnaya pnevmoniya: vzglyad terapevta. [Community-acquired pneumonia: a view of the therapist]. *Consilium medicum*, 3(10), 34–40. [in Russian].
2. Fine, M. J., Smith, M. A., & Carson, C. A. (1996) Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *A meta-analysis. JAMA*, 275, 134–141.
3. Feshenko, U. I., Lynnyk, L. I., & Nedopasova, O. P. (2010) *Porivnialni danni pro rozpovsiudzhennist khvorob organiv dykhannia i medychnu dopomohu khvorym na khvoroby pulmonologichnogo ta allerholohichnogo profilu v Ukraini za 2008–2009 riky. [Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with pulmonary disease and allergy profile in Ukraine for 2008-2009]* Kyiv. [in Ukrainian].
4. Benfield, T., Jensen, J. S., & Nordestgaard, B. G. (2007) Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*, 50, 549–554.
5. Kornum, J. B., Thomsen, R. W., Riis, A., Lervang, H., Schonheyder, H. C., & Sorensen, H. T. (2008). Diabetes, Glycemic Control, And Risk Of Hospitalization With Pneumonia: A Population-based Case-control Study. *Diabetes Care*, 31(8), 1541–1545. doi: 10.2337/dc08-0138.
6. Bereznyakov, I. G. (2009) Vnebol' nichnaya pnevmonia [Community-acquired pneumonia]. Donetsk. [in Ukrainian].
7. Mandell, L. A., Torres, A., Wunderink, R. G., Whitney, C. G., Niederman, M. S., Musher, D. M., et al. (2007). Infectious Diseases Society Of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines On The Management Of Community Acquired Pneumonia In Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 44(S2), S27–S72.
8. Moussaoui, R. E., Opmeer, B. C., Borgie, C. A., Nieuwkerk, P., Bossuyt, P. M., Speelman, P., et al. (2006). Long-term Symptom Recovery and Health-Related Quality of Life in Patients With Mild-to-Moderate-Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 130(4), 1165–1172.
9. Lamping, L., Schroter, S., & Marquis, P. (2002) The Community-Acquired Pneumonia Symptom Questionnaire : A New, Patient-Based Outcome Measure To Evaluate Symptoms in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 122, 920–929.
10. (2007) Nakaz Ministerstva ohorony zdorovia Ukrainy Pro zatverdzhennia klinichnikh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu «Pulmonologhiia»: vid 19 bereznia 2007 roku № 128. Kyiv. [in Ukrainian].

References

Відомості про авторів:

Махаринська О.С., асистент каф. терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, E-mail: grimoire@rambler.ru.
Іманова Н.І., к. мед. н., доцент каф. терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти.
Лебединська М.М., асистент каф. терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти.

Поступила в редакцію 14.04.2014 г.



УДК 616.24-07:616.379-008.64

О. А. Пивоварова

Зміна компонентів неспецифічного захисту респіраторної системи при цукровому діабеті

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Ключові слова: цукровий діабет, дихальна система, імунітет вроджений.

Нині недостатньо вивчено систему неспецифічних факторів захисту дихальної системи при цукровому діабеті. З метою оцінювання стану компонентів неспецифічного захисту респіраторної системи при цукровому діабеті вивчили клітинний склад повітряноносних шляхів за допомогою діагностичної бронхоскопії у 63 пацієнтів із цукровим діабетом і 46 практично здорових осіб. Об'єктом для гістологічного дослідження респіраторної системи при експериментальному цукровому діабеті стали 47 шурів та 43 інтактних тварини (самців) лінії Wistar. Протягом дослідження клітинного складу рідини бронхоальвеолярного секрету встановлено критерії порушень клітинних механізмів неспецифічного захисту респіраторної системи при інсуліновій недостатності у вигляді підвищення активності нейтрофілів і пригнічення функціональної активності епітеліоцитів і альвеолярних макрофагів, що свідчить про розвиток ендобронхіту з дистрофічним перетворенням миготливого епітелію слизової оболонки бронхіального дерева.

Изменение компонентов неспецифической защиты респираторной системы при сахарном диабете

О. А. Пивоварова

В настоящее время недостаточно изучена система неспецифических факторов защиты дыхательной системы при сахарном диабете. С целью оценки состояния при сахарном диабете изучили клеточный состав воздухоносных путей с помощью диагностической бронхоскопии у 63 пациентов с сахарным диабетом и 46 практически здоровых лиц. Объектом для гистологического исследования респираторной системы при экспериментальном сахарном диабете стали 47 крыс и 43 интактных животных (самцов) линии Wistar. При исследовании клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного секрета установлены критерии нарушений клеточных механизмов неспецифической защиты респираторной системы при инсулиновой недостаточности в виде повышения активности нейтрофилов и угнетения функциональной активности эпителиоцитов и альвеолярных макрофагов, что свидетельствует о развитии эндобронхита с дистрофическим преобразованием мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева.

Ключевые слова: сахарный диабет, дыхательная система, иммунитет врожденный.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 34–37***Change of the components of nonspecific protection of respiratory system in diabetes mellitus**

О. А. Pivovarova

Aim. System of nonspecific respiratory protection factors in diabetes is currently insufficiently studied.

Methods and results. 63 diabetic patients and 46 healthy individuals passed diagnostic bronchoscopy. Histological examination of the respiratory system in experimental diabetes mellitus have been done in 47 rats and 43 intact animals (male) line Wistar.

Conclusion. Mechanisms of nonspecific protection of the respiratory system in insulin deficiency, neutrophil activity and inhibition of the functional activity of epithelial cells and alveolar macrophages were established.

Key words: Diabetes Mellitus, Respiratory System, Innate Immunity.*Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 34–37*

За даними спеціалізованої літератури, бронхіти і бронхопневмонії домінують в інфекційній патології у хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. Як відомо, місцем репродукції вірусів і розмноження бактерій є клітини епітеліальної вистилки дихального тракту [2], тому роль неспецифічних факторів захисту дихальної системи при ЦД у стійкості до збудників респіраторних вірусних і бактеріальних інфекцій величезна.

У системі «зовнішніх бар'єрів» слизова оболонка дихальних шляхів являє собою першу лінію захисту організму проти різноманітних патогенних факторів навколишнього середовища [3]. У місцевому захисті від інфекції важливе місце належить епітеліальному клітинам, що виробляють ряд речовин і характеризуються антимікробною активністю [4].

Чимало авторів вказують на неспроможність неспецифічних факторів захисту при захворюваннях дихальних шляхів, що й зумовлює поширення інфекційного агента в нижчі структури легень, призводячи до розвитку патологічного процесу [5]. Але, незважаючи на велику кількість інформації щодо цього питання, стан неспецифічного захисту респіраторної системи у пацієнтів із ЦД вивчено недостатньо.

Мета роботи

Оцінити стан компонентів неспецифічного захисту респіраторної системи при ЦД.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 63 пацієнтів із ЦД (середній вік – 53,1±1,2 року) і 46 практично здорових осіб віком (47,8±3,5 року) (усі дані наведені у вигляді середніх арифметичних і стандартної помилки середнього – $M \pm m$). Тривалість захворювання на ЦД становила 13,2±0,45 року. Хворі на ЦД, а також особи контрольної групи не палили і не мали в анамнезі захворювань бронхолегеневої системи.

Субстратом для вивчення клітинного складу бронхів був бронхоальвеолярний секрет (БАС), який отримували під час діагностичної бронхоскопії за стандартною методикою, що описана [6]. Життєздатність клітинних елементів оцінювали за допомогою тесту на виключення трипанового синього [7]. Дослідженню функціональної активності клітин бронхоальвеолярного простору передувало поділ клітин за адгезивністю. Як інтегральний тест для оцінювання потенційної мікробіцидної активності клітин, що фагоцитують, застосо-



ували НСТ-тест [8]. Фагоцитарну активність альвеолярних макрофагів (АМ) оцінювали за результатами інкубації АМ із полістероловими частинками латексу (визначення фагоцитарного числа – ФЧ і фагоцитарного індексу – ФІ).

Об'єкт для гістологічного дослідження – 47 білих щурів (самців) лінії Wistar із початковою масою $234,00 \pm 2,64$ г, вік – 5–6 місяців. Контрольну групу для гістологічного дослідження становили 43 інтактних білих щури (самці) лінії Wistar із масою тіла $234,00 \pm 2,64$ г, вік – 5–6 місяців. Лабораторних тварин отримали із ПП «Біомодельсервіс» (ідентифікаційний код – 39186459), їх дослідили на лептоспіроз.

Модель експериментального цукрового діабету (ЕЦД) відтворювали одноразовим внутрішньочеревним введенням щурам Wistar стрептозоцину (SIGMA, США) в 0,1 М цитратному буфері рН 4,5 у дозі 60 мг/кг. Стрептозоцин вводили після попередньої 24-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. З метою формування повного і стабільного діабету тварин утримували протягом 11 діб на стандартній дієті.

Роботу із тваринами здійснювали відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001), та міжнародних вимог згідно із «Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific].

Концентрацію глюкози крові з хвостової вени визначали глюкозооксидазним методом. Для подальших досліджень використовували тільки тварин із підвищеним рівнем глюкози (> 11 ммоль/л).

Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації.

У всіх спостереженнях для гістологічного дослідження використовували матеріал, фіксований у 10% нейтральному формаліні. За стандартними методиками [9] виготовляли парафінові зрізи, забарвлювали гематоксиліном і еозином. Матеріал опрацювали на світло-оптичному мікроскопі Olympus (Japan) VX-41 із використанням програмного за-

безпечення для аналізу відеозображення QuickPhoto Micro 2.3 (ФРН).

Статистичний аналіз виконали із використанням пакета ліцензійних програм «Statistica» (версія ОС: 6.1.7601.2.1.0.256.1, ліцензійний номер – AX908A29080603AL), «Microsoft Excel» [10].

Результати та їх обговорення

Під час дослідження клітинного складу рідини БАС у пацієнтів із ЦД встановили статистично вірогідне зниження життєздатності епітеліоцитів (ЖЕ) слизової оболонки бронхіального дерева на 18,1% у порівнянні з аналогічними показниками в контрольній групі.

Серед активних факторів неспецифічного захисту бронхолегеневої системи важливе місце посідають високодиференційовані клітини легенів – АМ. Здатність АМ поглинати чужорідний матеріал тісно пов'язана із їхньою життєздатністю і є одним із показників функціонального стану. У пацієнтів із ЦД констатовано вірогідне зниження ЖАМ на 14,9% у порівнянні з контрольною групою (рис. 1).

Крім цього, функціональний стан АМ, що виділили із БАС, оцінювали за допомогою НСТ-тесту. У групі пацієнтів із ЦД НСТ-позитивних АМ зафіксовано на 20,7% менше у порівнянні з контрольною групою.

При цитологічному вивченні матеріалу встановили порушення функціональної здатності клітин, що фагоцитують, у пацієнтів із ЦД у вигляді зниження поглинальної здатності АМ на 19,9% у порівнянні з результатами в контрольній групі.

Статистичний аналіз ФІ показав, що у осіб із ЦД цей показник був на 18,4% менше у порівнянні з даними групи практично здорових осіб (рис. 2).

Відомо, запальний процес у легенях викликає значне надходження нейтрофілів, що секретують різні протеїнази і можуть мати відношення до паренхіматозної деструкції та хронічної гіперсекреції слизу. Багато авторів відзначають: у складній ієрархії клітинних відносин при захворюваннях дихальної системи ключовим елементом є нейтрофіл.

У цьому дослідженні кількості нейтрофілів бронхоальвеолярної рідини встановлено, що у групі хворих на ЦД

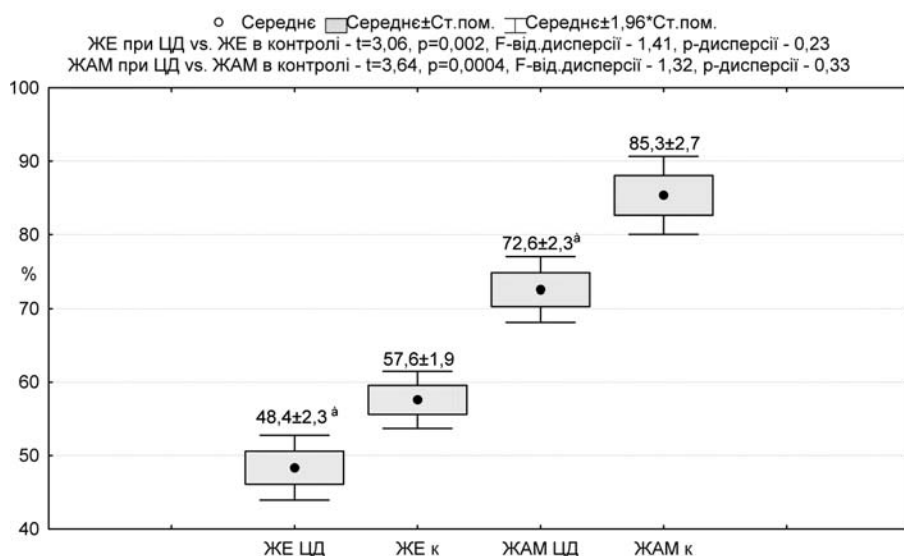


Рис. 1. Життєздатність епітеліоцитів і альвеолярних макрофагів рідини бронхоальвеолярного лаважу у групах.
Примітка: ^a – $p \leq 0,001$ у порівнянні з контрольною групою.

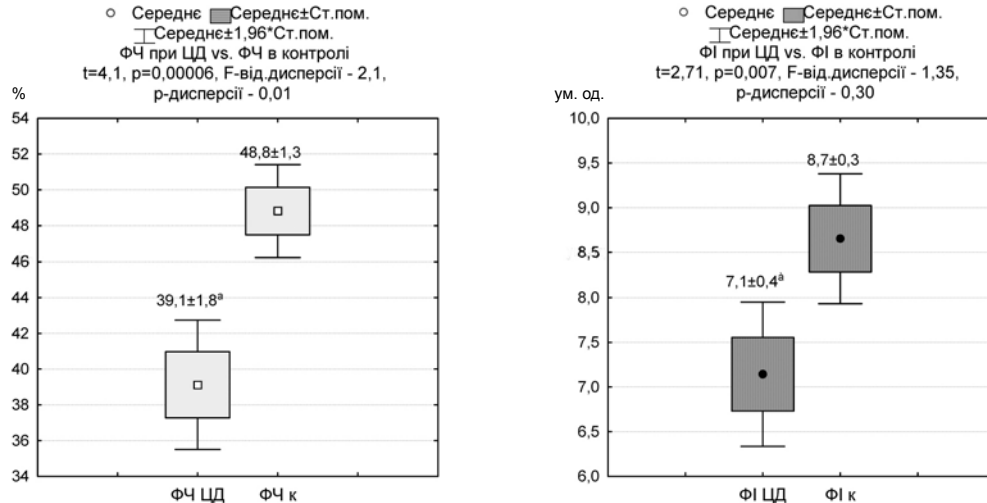


Рис. 2. Показник фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу у групах.
Примітка: ^a – $p \leq 0,001$ у порівнянні з контрольною групою.

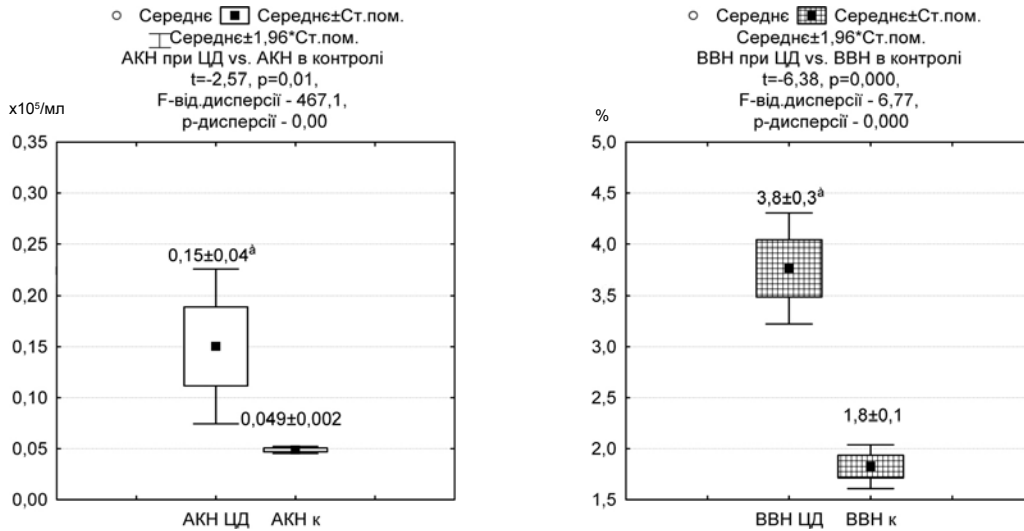


Рис. 3. Абсолютна кількість і відносний вміст нейтрофілів у групах.
Примітка: ^a – $p \leq 0,01$ у порівнянні з контрольною групою.

абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) була на 67,3% більше, ніж у контрольній. Відносний вміст нейтрофілів (ВВН) у рідині БАС у групі пацієнтів із ЦД був підвищеним на 52,6% у порівнянні з показниками практично здорових осіб (рис. 3).

У результаті гістологічного дослідження структурно-функціональні альтерації епітеліальної вистилки (ЕВ) виявили у 47 (100%) щурів із групи ЕЦД і у 15 (34,9%) контрольної групи.

Гістологічні трансформації ЕВ характеризувались якісними змінами на 65 гістологічних зрізах у щурів з ЕЦД, у контрольній групі – у 20; кількісними змінами – на 41 у групі з ЕЦД і на 9 гістологічних зрізах – у контрольній групі.

Якісний показник альтерації ЕВ дихальних шляхів характеризувався статистично вірогідним потовщенням вій у 15 (31,9%) щурів з ЕЦД та у 3 (6,9%) контрольної групи, зменшенням висоти вій у 21 (44,7%) тварини з ЕЦД та у 5 (11,6%) із контрольної групи аж до атрофії вій у 17 (36,2%) щурів з ЕЦД та рівнозначними показниками нерівномірності розподілу в обох групах щурів (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика гістологічних змін епітеліальної вистилки у щурів з експериментальним цукровим діабетом і в контрольній групі

Гістологічні зміни епітеліальної вистилки	Групи щурів	
	ЕЦД (n=47)	Контрольна група (n=43)
Потовщення вій	15 (31,9%) ^a	3 (6,9%)
Зменшення кількості вій	24 (51,06%) ^a	8 (18,6%)
Нерівномірність розподілу вій	12 (25,5%)	12 (27,9%)
Втрата вій (облісіння)	9 (19,1%) ^a	-
Зменшення висоти вій	21 (44,7%) ^a	5 (11,6%)
Атрофія вій	17 (36,2%) ^a	-
Посилення багаторядності	8 (17,02%) ^a	1 (2,3%)

Примітка: ^a – $p < 0,05$ статистично вірогідна відмінність між змінами у структурі епітеліальної вистилки у щурів з експериментальним цукровим діабетом у порівнянні зі щурами контрольної групи.



Кількісна ознака представлена статистично вірогідним зменшенням кількості вій у 24 (51,06%) шурів з ЕЦД та у 8 (18,6%) із контрольної групи, посиленням багаторядності у 8 (17,02%) тварин з ЕЦД та у 1 (2,3%) із контрольної групи, наявністю зон «облісіння» епітеліальної висилки дихальних шляхів у 9 (19,1%) шурів з ЕЦД.

Деякі гістологічні альтерації ЕВ дихальних шляхів подаємо на рис. 4.

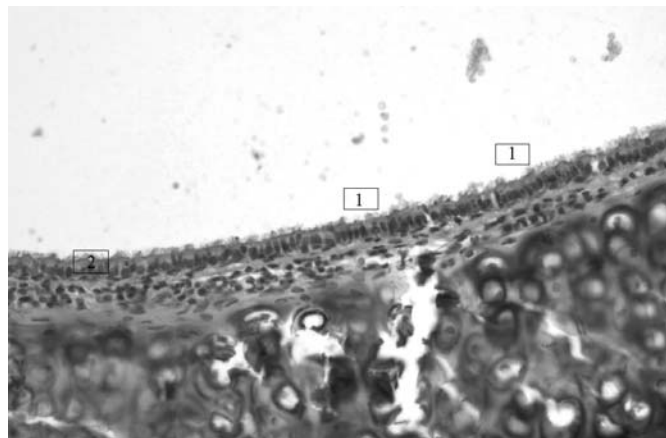


Рис. 4. Зони «облісіння» епітеліальної висилки нижніх дихальних шляхів (забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$).

Примітки: 1 – епітеліальна висилка без наявності вій; 2 – над'ядерна зона.

Внаслідок виявлення порушення функціональної активності ЕВ на гістологічних препаратах у 36 (76,6%) шурів

з ЕЦД та 13 (30,2%) тварин контрольної групи визначили активний запальний процес в епітеліальному пласті трахеобронхіального дерева.

Висновки

1. Виявили зміну кількісних показників, метаболічної та функціональної активності клітин бронхоальвеолярного простору в пацієнтів із ЦД у порівнянні з показниками осіб контрольної групи.

2. Встановлено пригнічення функціонування та життєздатності епітеліоцитів і АМ у БАС у пацієнтів із ЦД, що є показником неспроможності неспецифічного захисту респіраторної системи при порушенні вуглеводного обміну.

3. Збільшення цитозу у групі із ЦД зумовлене збільшенням абсолютного і відносного числа нейтрофілів, що, ймовірно, пов'язане зі збільшенням міграції в бронхоальвеолярний простір формених елементів крові.

4. Критерієм патологічних відхилень при гістологічному дослідженні ЕВ бронхіального дерева є зміна її якісних і кількісних показників, що свідчить про порушення неспецифічного захисту у групі шурів з ЕЦД у результаті вуглеводних дистрофічних перетворень миготливого епітелію слизової оболонки бронхіального дерева.

5. Результатом дисфункції компонентів неспецифічного захисту дихальної системи при ЦД є розвиток активного запального процесу в повітроносних шляхах.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у вивченні питань ультраструктурних змін складових неспецифічного захисту респіраторної системи при цукровому діабеті.

Список літератури

- Wang G. Analysis of pulmonary function in 298 patients with diabetes mellitus / G. Wang, X. Jiang, C. Bai // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – № 4. – P. 565A.
- Cell specific markers for eosinophils and neutrophils in sputum and bronchoalveolarlavage fluid of patients with respiratory conditions and healthy subjects / [T. Metso, P. Venge, T. Haahtela et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – № 5. – P. 449–451.
- Lessons from the world trade center disaster: airway disease presenting as restrictive dysfunction / [K.I. Berger, J. Reibman, B.W. Oppenheimer et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – № 1. – P. 249–257.
- Руководство по морфологии клеток бронхоальвеолярного лаважа / [С.В. Зиновьев]. – Благовещенск: АГМА, 2010. – 206 с.
- COPD: Outcomes for COPD Pharmacological Trials: From Lung Function to Biomarkers / [M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez et al.] // *European respiratory journal*. – 2008. – Vol. 31. – № 2. – P. 416–469.
- Armin E. Introduction to Bronchoscopy / [E. Armin]. – N.Y. : Cambridge University Press, 2009. – 178 с.
- Лабораторные методы исследования системы гемостаза / [Е.Д. Гольдберг, В.П. Балуда, З.С. Баркаган и др.]. – Томск, 1980. – 313 с.
- Морфологические и цитологические исследования в диагностике бронхолегочной патологии : методические рекомендации для врачей. – М., 1995. – 17 с.
- Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники: руководство / Г.А. Меркулов. – М. : Медицина, 1969. – 423 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / [О.Ю. Реброва]. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
- Metso, T., Venge, P., Haahtela, T., Peterson, C. G. B., & Sevéus, L. (2002) Cell specific markers for eosinophils and neutrophils in sputum and bronchoalveolarlavage fluid of patients with respiratory conditions and healthy subjects. *Thorax*, 5(57), 449–451. doi:10.1136/thorax.57.5.449.
- Berger, K. I., Reibman, J., Oppenheimer, B. W., Vlahos, I., Harrison, D., Goldring, R. M. (2013) Lessons from the world trade center disaster: airway disease presenting as restrictive dysfunction. *Chest*, 1(144), 249–257.
- Zinovev, S. V. (2010) *Rukovodstvo po morfologii kletok bronkhoalveolyarnogo lavazha* [Guide to cell morphology bronchoalveolar lavage]. Blagoveshensk: AGMA. [in Russian].
- Cazzola, M., MacNee, W., Martinez, F. J., Rabe, K. F., Franciosi, L. G., Barnes, P. J., et al. (2008) COPD: Outcomes for COPD Pharmacological Trials: From Lung Function to Biomarkers. *European respiratory journal*, 2(31), 416–469. doi: 10.1183/09031936.00099306.
- Armin, E. (2009) *Rukovodstvo po bronkhoskopii* [Introduction to Bronchoscopy]. New York: Cambridge University Press.
- Holdberg, E. D., Baluda, V. P., & Barkagan, Z. S. (1980) *Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza* [Laboratory methods of the hemostatic system]. Tomsk: Nayka. [in Russian].
- (1995) *Morfologicheskie i citologicheskie issledovaniya v diagnostike bronkholegochnoj patologii* [Morphological and cytological studies in the diagnosis of bronchopulmonary diseases]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- Merkulov, G. A. (1969) *Kurs patogistologicheskoy tekhniki* [The course of pathohistological techniques]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskich dannyykh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].

Відомості про авторів:

Піварова О.А., к. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини, ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
E-mail: aksiniyalosk@mail.ru.

Поступила в редакцію 25.02.2014 г.



УДК 616.13-004.6-02:616.61-008.6-78

В. А. Візір, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, О. Г. Овська

Судинна кальцифікація та плазмовий рівень остеоопонтину в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, судинна кальцифікація, остеоопонтин.

Ураження серцево-судинної системи при хронічній хворобі нирок відбувається одночасно за кількома патогенетичними механізмами, одними з найважливіших є кістково-мінеральні порушення. З метою встановлення поширеності кальцифікації черевного відділу аорти, вивчення плазмового рівня остеоопонтину, виявлення можливих взаємозв'язків між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсивністю процесів судинної кальцифікації та рівнем остеоопонтину обстежили 53 хворих, які отримували лікування програмним гемодіалізом. Встановили поширеність кальцифікації черевного відділу аорти за даними звичайної рентгенографії, у 20 з них – за даними мультислізової комп'ютерної томографії. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між інтенсивністю судинної кальцифікації та рівнем фосфору, фосфорно-кальцієвим продуктом. Визначили, що плазмовий рівень остеоопонтину у групі гемодіалізних хворих був достовірно вищий за такий у групі хворих із додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок. Позитивний кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем остеоопонтину та ступенем судинної кальцифікації обґрунтовує можливість вважати цей протеїн маркером судинної кальцифікації у гемодіалізних хворих.

Сосудистая кальцификация и плазменный уровень остеоопонтина у пациентов с хронической болезнью почек, которые получают лечение программным гемодиализом

В. А. Визир, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, Е. Г. Овская

Поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек происходит одновременно по нескольким патогенетическим механизмам, одними из важнейших являются костно-минеральные нарушения. С целью установления распространенности кальцификации брюшного отдела аорты, изучения плазматического уровня остеоопонтина, определения возможных взаимосвязей между степенью нарушения фосфорно-кальциевого обмена, интенсивностью процессов сосудистой кальцификации и уровнем остеоопонтина обследовали 53 больных, получающих лечение программным гемодиализом. Установили распространенность кальцификации брюшного отдела аорты по данным обычной рентгенографии, у 20 из них – по данным мультисрезовой компьютерной томографии. Обнаружили положительную корреляционную связь между интенсивностью сосудистой кальцификации и уровнем фосфора, фосфорно-кальциевым продуктом. Определили, что плазменный уровень остеоопонтина в группе гемодиализных больных был достоверно выше, чем в группе больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. Положительная корреляционная связь между плазменным уровнем остеоопонтина и степенью сосудистой кальцификации дает основания считать этот протеин маркером сосудистой кальцификации у гемодиализных больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, сосудистая кальцификация, остеоопонтин.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 38–42

Vascular calcification and plasma levels of osteopontin in patients with chronic kidney disease who are treated by program hemodialysis

V. A. Vizir, A. V. Abramov, A. S. Sadowov, E. G. Ovska

Aim. To examine vascular calcification and plasma levels of osteopontin in patients with chronic kidney disease who are treated by program hemodialysis.

Methods and results. 53 patients were treated by renal hemodialysis. In this population the prevalence of abdominal aortic calcification was established using X-ray radiography. In 20 of them multislice computer tomography was conducted. There was a positive correlation between vascular calcification and phosphate levels, phosphate - calcium product. Plasma level of osteopontin in hemodialysis patients was significantly higher than in patients with predialysis stages of chronic kidney disease.

Conclusion. Positive correlation between plasma levels of cytokine and abdominal aortic calcification may indicate that osteopontin is a marker of vascular calcification in patients, who are treated by program hemodialysis.

Key words: Chronic Renal Insufficiency, Renal Dialysis, Vascular Calcification, Osteopontin.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84):38–42

Великі популяційні дослідження свідчать про високий ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) незалежно від етіології та стадії процесу. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на кожні 10 мл/хв підвищує кардіоваскулярний ризик і смертність від будь-яких причин на 20% [5]. Ураження серцево-судинної системи за умов ХХН відбувається одночасно за кількома патогенетичними механізмами. Одними з найважливіших вважають кістково-мінеральні

порушення (КМП), що мають високу специфічність для уремії та впливають на загальну та кардіоваскулярну захворюваність і смертність [5]. Поняття КМП має ряд синдромів: гіперфосфатемію, порушення синтезу паратиреоїдного гормону (іПТГ) та судинну кальцифікацію (СК). В її розвитку достатньо добре вивчена роль гіперфосфатемії та гіперкальціємії [12]. Щодо ролі вторинного гіперпаратиреозу та динамічної хвороби кісток у розвитку СК дані дослідників доволі неоднозначні [4,13].

© В. А. Візір, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, О. Г. Овська, 2014



Незважаючи на вже відомі механізми виникнення та біологічні маркери СК, пошук її нових детермінант триває. Значний інтерес становить остеопонтин (ОП) – плейотропний цитокін, що експресується в мінералізованих тканинах і є головним неколагеновим матриксним білком кісток. Цей протеїн синтезується різними типами клітин, зокрема фібробластами, остеобластами, гладеньком'язовими та ендотеліальними клітинами [15], його регуляція остаточно не з'ясована. Гіпокальціємія та гіпофосфатемія призводять до збільшення транскрипції, трансляції та секреції ОП [8]. Є дані, що стимуляція експресії цього цитокіну також зумовлена дією прозапальних цитокінів та іПТГ [6].

Нині щодо участі ОП у розвитку СК відомо: білок забезпечує кальцифікацію атероми, має спорідненість до гідроксиапатиту та активує функцію остеокластів [2,9]. Одні дослідники виявили підвищений плазмовий рівень цього білка за наявності кальцинованих клапанів [7], а інші не встановили зв'язок між його рівнем і ступенем аортальної кальцифікації [1]. У дослідженні Ruaya Mutluay і співавт. продемонстровано позитивний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ОП і такими показниками, як діалізний стаж, рівень сироваткового креатиніну, фосфору та іПТГ.

Зважаючи на зазначене, цей біологічний маркер вважаємо перспективним для кількісного вивчення та визначення його ролі у розвитку кістково-мінеральних порушень у пацієнтів на гемодіалізі (ГД).

Мета роботи

Встановлення поширеності кальцифікації черевного відділу аорти (ЧВА), вивчення плазмового рівня ОП, виявлення можливих взаємозв'язків між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсивністю процесів СК і рівнем ОП у хворих на ХХН, які отримують лікування програмним ГД.

Пацієнти і методи дослідження

В основну групу залучені 53 гемодіалізні пацієнти (26 жінок і 27 чоловіків), які перебували на лікуванні у відділенні хронічного гемодіалізу КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя. При включенні хворих у дослідження використали такі критерії: тривалість замісної ниркової терапії ≥ 3 місяців, вік від 18 до 70 років, тижневий діалізний час не менше ніж 12 годин; показник адекватності гемодіалізу за $eKt/v \geq 1,2$, згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: цукровий діабет, інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, стабільна стенокардія напруження, серцева недостатність III–IV ФК за NYHA, гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, що діагностовані протягом останніх 3 місяців, рівень С-реактивного протеїну >5 мг/л та онкологічні захворювання.

До групи порівняння ввійшли 34 пацієнти (22 жінки та 12 чоловіків) із ХХН III–IV стадій. Група контролю – 20 здорових добровольців (12 жінок і 8 чоловіків).

Етіологія ниркової патології у групі гемодіалізованих хворих: хронічний гломерулонефрит – 55,8%, полікістоз нирок – 17,3%, гіпертонічна хвороба – 11,5%, тубулоінтерстиціальні захворювання – 11,5%, системні хвороби сполучної тканини – 3,9%. У групі порівняння: хронічний гломерулонефрит –

41,2%, гіпертонічна хвороба – 20,6%, аномалія сечовивідної системи – 11,8%, полікістоз нирок – 8,8%, подагрична нефропатія – 8,8%, сечокам'яна хвороба – 8,8%. Отже, нозологією, що превалювала, в обох групах був хронічний гломерулонефрит.

Усім хворим груп спостереження виконали біохімічне визначення загального кальцію (Ca) та фосфору (P). Фосфорно-кальцієвий продукт розраховували як добуток загального кальцію та сироваткового фосфату ($Ca \times P$, ммоль²/л²). Усім особам, яких обстежили методом імуноферментного аналізу в умовах центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету, визначили рівні іПТГ та ОП із використанням наборів «DRG Diagnostics» (Німеччина) і «EnzoLifeSciences» (США) відповідно на повноплашковому імуноферментному аналізаторі SIRIO S (Італія).

Для візуалізації кальцифікації ЧВА всім пацієнтам провели латеральну поперекову рентгенографію (РГ), використовуючи рентгендіагностичний апарат «EDR-750» і рентгенівську плівку «Kodak». На рентгенограмах поперекового відділу вимірювали сумарну довжину кальцинатів ЧВА (мм).

Хворим основної групи (n=20), яких обрали за випадковою вибіркою, виконана мультисрізова комп'ютерна томографія (МЗКТ) черевного відділу аорти з використанням комп'ютерного томографа «TSX-101A Aquilion» «Toshiba» (Японія). Товщина зрізу – 3 мм. Результати томографії опрацювали за допомогою програми «Mugian®» із розрахунком поширеності кальцифікації ЧВА (мм).

Пацієнти основної групи отримували альфакальцидол у дозі 0,25–4,00 мкг на добу з метою лікування вторинного гіперпаратиреозу і кальцій карбонат у дозі 3,0 г на добу як фосфатбіндер.

Результати досліджень опрацювали статистично, зокрема використали параметричні (t-тест для вибірок із незв'язаними варіантами) і непараметричні (метод Манна-Уїтні) методи. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $P < 0,05$. Дані наведені у вигляді середньої арифметичної (M) \pm стандартне відхилення (SD). Цифрові дані опрацьовані на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

Результати та їх обговорення

За даними, що наведені у таблиці 1, групи зіставні за віком хворих ($P > 0,05$).

Аналіз даних засвідчив: рівень фосфору в основній групі на 41,7% ($P < 0,05$) перевищував такий у групі порівняння та був удвічі ($P < 0,001$) вищий за його рівень у контрольній групі. Рівень іПТГ в основній групі в 6 ($P < 0,001$) і 10 разів ($P < 0,001$) перевищував його у групах порівняння і контролю відповідно. Показник $Ca \times P$ виявився вищим на 40% ($P < 0,05$) та 44% ($P < 0,05$) у порівнянні із групою додіалізованих стадій ХХН і групою контролю. Наші результати підтверджують дані Kalrakian і співавт., що КМП виникають уже на ранніх стадіях і поглиблюються надалі із прогресуванням ниркової недостатності [10].

Клініко-лабораторні показники хворих груп дослідження

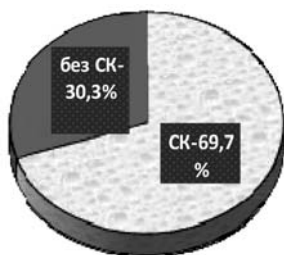
Показник	Основна група, n=53	Група порівняння, n=34	Група контролю, n=20	P
Вік, роки	49,1±11,4	49,5±19,4	47,2±10,3	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Тривалість гемодіалітичної терапії, міс.	83 (49,3:149)	-	-	-
P, ммоль/л	2,4±0,6	1,7±0,5	1,2±0,4	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
Загальний Са, ммоль/л	2,3±0,2	2,1±0,2	2,2±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Са×Р, ммоль ² /л ²	4,9±0,7	3,5±0,8	3,4±0,6	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05
iПТГ, нг/мл	630,06±378,11	100,12±25,14	64,09±22,31	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
ОП, нг/мл	246,23±50,31	79,13±56,69	64,1±42,31	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
Довжина кальцинатів ЧВА за даними РГ, мм	16,51 ±32,34	8,09 ±19,11	-	P ₁₋₂ <0,001
Довжина кальцинатів ЧВА за даними МЗКТ, мм	18,7 (4,1:73,7)	-	-	-

Logenzen і співавт. встановили зворотній кореляційний зв'язок між ОП і ШКФ та прямий зв'язок між ОП і такими маркерами кардіального ураження, як гомоцистеїн та асиметричний диметиларгінін [14]. Протягом нашого дослідження отримали подібні результати. Так, у групі гемодіалітичних хворих показник ОП був вищий відповідно у 3 (P<0,001) та 3,8 раза (P<0,001) ніж у групах порівняння та контролю. При цьому у групі додіалітичних стадій ХХН сироваткова концентрація цього цитокіну достовірно перевищувала аналогічний показник у групі контролю на 23,4% (P<0,05).

За даними РГ, сумарна довжина кальцинатів ЧВА була більшою у групі хворих на ГД на 104,1%, (P<0,001), ніж у хворих групи порівняння. Схожі результати отримали Kalrakian і співавт. На прикладі коронарної кальцифікації автори показали, що СК діагностують у більшості хворих на діалізі [10].

Поширеність СК в основній групі, верифікованої за даними РГ, становила 69,7% (37 пацієнтів), тоді як за даними МЗКТ – 80% (16 пацієнтів) відповідно (рис. 1).

Поширеність СК за даними РГ у пацієнтів із ГД



Поширеність СК за даними МЗКТ у пацієнтів із ГД

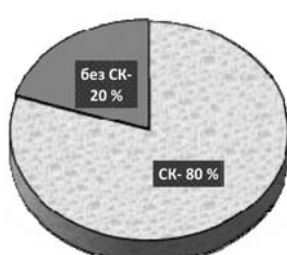


Рис. 1. Поширеність СК у пацієнтів із ГД за даними РГ і МЗКТ.

Кальцифікацію черевного відділу аорти за даними МЗКТ діагностували у 16 пацієнтів, рівень ОП у цій групі становив 257,63±67,94 нг/мл; у 4 хворих без СК рівень ОП – 247,66±10,37 нг/мл. Слід відзначити, що плазмозна концентрація ОП у групі пацієнтів із СК на 4% (P<0,05) перевищувала відповідний показник у групі хворих без СК. На відміну від цього у групі із СК за результатами РГ визначили тільки тенденцію до підвищення плазмозного ОП. Так, рівень ОП у групі хворих із СК (n=37) за даними РГ становив 236,98±18,77 нг/мл, у групі без СК (n=16) – 231,61±60,57 нг/мл (P>0,05).

Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок слабкої сили між рівнем ОП і СК за даними МЗКТ (r=0,2, P<0,05) в основній групі спостереження. Дані цілком узгоджуються з результатами дослідження Karakan і співавт., які припустили, що сироватковий рівень ОП може бути маркером судинної кальцифікації. Автори додатково продемонстрували, що рівень фосфатемії та фосфорно-кальцієвий продукт прямо корелювали з рівнем ОП у пацієнтів із трансплантованою ниркою [11].

Позитивний кореляційний зв'язок середньої сили встановили між ступенем СК і рівнем P (r=0,5, P=0,03) та між СК і фосфорно-кальцієвим продуктом (r=0,6, P=0,04) за даними РГ (рис. 2, 3). Такий механізм розвитку СК можна пояснити пасивною преципітацією кальцію фосфату в судинній стінці [3].

Згідно з сучасними уявленнями, залежність між поширеністю СК і рівнем iПТГ має U-подібний характер. Так, за даними фахової літератури, до СК призводять як низькі рівні iПТГ, що притаманні адинамічній хворобі кісток, так і висока його концентрація, котру визначають при вторинному гіперпаратиреозі [13]. Цим можна пояснити відсутність зв'язку між ступенем СК і рівнем iПТГ у нашій роботі.

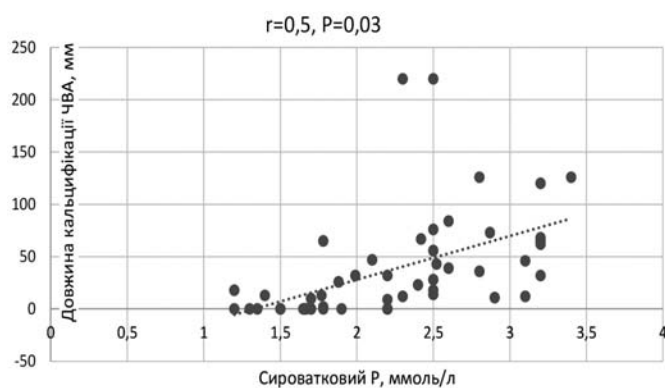


Рис. 2. Кореляція між рівнем Р і СК за даними РГ.

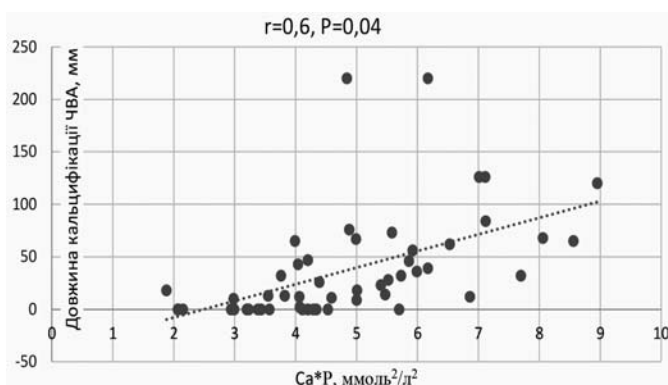


Рис. 3. Кореляція між рівнем фосфорно-кальцієвого продукту та СК за даними РГ.

Висновки

Поширеність судинної кальцифікації серед гемодіалітичних хворих за даними МЗКТ і РГ становить 80,0% та 69,7% відповідно.

Плазмовий рівень остеопонтину підвищується відповідно до прогресування хронічної хвороби нирок і поглиблення кістково-мінеральних порушень. Так, цей показник у групі гемодіалітичних хворих був утричі ($P < 0,001$) та у 3,8 раза ($P < 0,001$) вищий за такий у групах порівняння та контролю відповідно, при цьому у групі хворих із додіалітичними стадіями ХХН рівень цього цитокіну вірогідно перевищував аналогічний показник групи контролю на 23,4% ($P < 0,05$).

Судинна кальцифікація у пацієнтів із ГД асоційована з вірогідно вищим рівнем остеопонтину. Позитивний кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем остеопонтину та ступенем кальцифікації черевного відділу аорти за даними МЗКТ ($r=0,2$, $P=0,03$) може свідчити, що цей протеїн є маркером судинної кальцифікації в гемодіалітичних хворих.

Поряд із остеопонтином у розвитку судинної кальцифікації бере участь сироватковий фосфат, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок між інтенсивністю кальцифікації черевного відділу аорти за даними РГ та рівнем фосфору ($r=0,5$, $P=0,03$) і фосфорно-кальцієвим продуктом ($r=0,6$, $P=0,04$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні плазмового рівня ОП у гемодіалітичних хворих, його взаємозв'язку з кардіальною кальцифікацією та параметрами судинного ремоделювання щодо кількісного оцінювання для використання ОП як маркера кардіоваскулярного ремоделювання.

Список літератури

- Barreto D. V. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease / [D.V. Barreto, A. Lenglet, S. Liabeuf et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 117. – № 4. – P. 363–372.
- Choi S.T. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis / [S.T. Choi, J.H. Kim, E.J. Kang, Lee SW et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – № 12. – P. 1775–1779.
- Vascular calcification in chronic kidney disease / [A. Covic, M. Kanbay, L. Voroneanu et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 111–121.
- Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? / [G. Coen, M. Manni, D. Mantella et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – № 11. – P. 3262–3267.
- Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study / [L.G. Glynn, D.R. Glynn, J. Newell, J. Hinde et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – № 9. – P. 2586–2594.
- Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease / [J.B. Grau, P. Poggio, R. Sainger et al.] // *Annals of Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 93. – № 1. – P. 79–86.
- Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease / [J.B. Grau, P. Poggio, R. Sainger et al.] // *Biomarkers.* – 2012. – Vol. 17. – № 2. – P. 111–118.
- Phosphate regulates osteopontin gene transcription / [S. Faterazi, D. Matsa-Dunn, B.L. Foster et al.] // *J Dent Res.* – 2009. – Vol. 88. – № 1. – P. 39–44.
- Fujisawa R. Acidic bone matrix proteins and their roles in calcification / R. Fujisawa, M. Tamura // *Front Biosci.* – 2012. – Vol. 1. – № 17. – P. 1891–1903.
- Kalpakian M.A. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients / M.A. Kalpakian, R. Mehrotra // *Semin Dial.* – 2007. – Vol. 20. – № 2. – P. 139–143.
- Circulating levels of osteopontin are related with calcification parameters in patients with renal transplantations / [S. Karakan, S. Sezer, F.N. Özdemir Acar, M. Haberal] // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43. – № 2. – P. 562–564.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – № 113. – P. 1–130.
- Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients / [M. Noordzij, E.M. Cranenburg, L.F. Engelsman et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – № 5. – P. 1662–1669.
- Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease / [J. Lorenzen, R. Krämer, V. Kliem et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 40. – № 4. – P. 294–300.
- Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro / [K. Uaesoontrachoon, H.J. Yoo, E. Tudor et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40. – № 10. – P. 2303–2314.

References

- Barreto, D. V., Lenglet, A., Liabeuf, S., Kretschmer, A., Barreto, F. C., & Nolle, A. (2011) Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 117(4), 363–372. doi: 10.1159/000321520.



2. Choi, S. T., Kim, J. H., Kang, E., Lee, S., Park, M., Park, Y., et al. (2008). Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 47(12), 1775–1779. doi: 10.1093/rheumatology/ken385.
3. Covic, A., Kanbay, M., Voroneanu, L., Turgut, F., Serban, D.N., Serban, I. L., & Goldsmith, D. J. (2010) Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*, 119, 111–121. doi: 10.1042/CS20090631.
4. Coen, G., Gallucci, M. T., Balducci, A., Pierantozzi, A., Mantella, D., Manni, M., et al. (2007). Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(11), 3262–3267. doi: 10.1093/ndt/gtm370.
5. Glynn, L. G., Glynn, D. R., Newell, J., Hinde, J., Buckley, B., & Murphy, A. W. (2007) Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant*, 22(9), 2586–2594.
6. Grau, J. B., Acker, M. A., Bavaria, J. E., Field, B. C., Branchetti, E., Seefried, W. F., et al. (2012). Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients With Calcific Aortic Valve Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(1), 79–86.
7. Sainger, R., Grau, J. B., Poggio, P., Branchetti, E., Bavaria, J. E., Gorman, J. H., et al. (2012). Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease. *Biomarkers*, 17(2), 111–118. doi: 10.3109/1354750X.2011.642407.
8. Fatherazi, S., Matsa-Dunn, D., Foster, B. L., Rutherford, R. B., Somerman, M. J., & Presland, R. B. (2009). Phosphate Regulates Osteopontin Gene Transcription. *Journal of Dental Research*, 88(1), 39–44. doi: 10.1177/0022034508328072.
9. Fujisawa, R., & Tamura, M. (2012) Acidic bone matrix proteins and their roles in calcification. *Front Biosci.*, 1(17), 1891–1903.
10. Kalpakian, M. A., & Mehrotra, R. (2007). Vascular Calcification and Disordered Mineral Metabolism in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 20(2), 139–143. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00261.x.
11. Karakan, S., Sezer, S., Acar, F., & Haberal, M. (2011). Circulating Levels of Osteopontin Are Related With Calcification Parameters in Patients With Renal Transplantations. *Transplantation Proceedings*, 43(2), 562–564. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.026.
12. (2009) KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. *Kidney Int.*, 76(113), 1–130.
13. Noordzij, M., Krediet, R. T., Engelsman, L. F., Cranenburg, E. M., Korevaar, J. C., Schurgers, L. J., et al. (2011). Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(5), 1662–1669. doi: 10.1093/ndt/gfq582.
14. Lorenzen, J., Krämer, R., Kliem, V., Bode-Boeger, S. M., Veldink, H., Haller, H., et al. (2010). Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(4), 294–300. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02271.x.
15. Uaesoontrachoon, K., Yoo, H., Tudor, E. M., Pike, R. N., Mackie, E. J., & Pagel, C. N. (2008). Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(10), 2303–2314. doi: 10.1016/j.biocel.2008.03.020.

Відомості про авторів:

Візір В.А., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор, начальник Центральної науково-дослідної лабораторії, Запорізький державний медичний університет.

Садомов А.С., к. мед. н., асистент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет.

Овська О.Г., аспірант каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, ORCID: 0000-0001-7179-4061,

E_mail: docalen@rambler.ru.

Поступила в редакцію 15.05.2014 г.



УДК 616.61-008.6-02:616.36-004

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

Коррекция почечной дисфункции у больных с декомпенсированным течением цирроза печени

¹Запорожский государственный медицинский университет,²ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога»,³КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи», г. Запорожье

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, кровотечение, почечная недостаточность, лекарственная терапия, профилактика.

Актуальна выработка единых тактических установок, касающихся вопросов рациональной терапии больных с почечной дисфункцией при циррозе печени и его осложнениях. С целью оценки роли почечной дисфункции при осложнениях цирроза печени изучены результаты лечения 48 больных, которым дополнительно проведена коррекция почечной дисфункции. В основе терапии – назначение терлипессина и альбумина, эффективность которых составила 70%. Установлено, что лечение почечной дисфункции улучшает выживаемость пациентов и позволяет удлинить сроки между рецидивами развития осложнений. Это свидетельствует о значимости коррекции почечной дисфункции у больных с декомпенсированным течением цирроза печени на продолжительность и качество их жизни.

Корекція ниркової дисфункції у хворих із декомпенсованим перебігом цирозу печінки

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

Актуальним є напрацювання єдиних тактичних настанов, що стосуються питань раціональної терапії хворих із нирковою дисфункцією при цирозі печінки та його ускладненнях. З метою оцінки ролі ниркової дисфункції при ускладненнях цирозу печінки вивчили результати лікування 48 хворих, яким додатково виконали корекцію ниркової дисфункції. Основою терапії було призначення терліпресину й альбуміну, їх ефективність становила 70%. Визначили, що лікування ниркової дисфункції поліпшує виживаність пацієнтів і дає можливість подовжити строки між рецидивами розвитку ускладнень. Це свідчить про значення корекції ниркової дисфункції у хворих із декомпенсованим перебігом цирозу печінки на тривалість і якість їхнього життя.

Ключові слова: цироз печінки, асцит, кровотеча, ниркова недостатність, терапія, профілактика.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 43–46

Correction of renal dysfunction in patients with the decompensated course of cirrhosis

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

Aim. Elaboration of the uniform tactical installations concerning questions of rational therapy of patients with renal dysfunction in cirrhosis and its complications is actual.

Methods and results. Effectiveness of the treatment of 48 patients with renal dysfunction was studied. As basis therapy terlipressin (Remestip) and albumin were used. It was established that treatment of renal dysfunction improves survival rate of patients and allows to extend terms of complications development.

Conclusion. It testifies the influence of correction of renal dysfunction in patients with decompensative course of cirrhosis on duration and quality of their life.

Key words: Liver Cirrhosis, Ascites, Bleeding, Renal Failure, Therapy, Prevention.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 43–46

Почечная дисфункция определяется как прогрессирующая олигурическая почечная недостаточность на фоне хронических и острых заболеваний печени при отсутствии морфологических изменений в почках и наличии других причин для развития почечной недостаточности. Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) является неотъемлемой частью естественного течения заболевания, характеризующей его тяжесть, и связано с развитием основных осложнений цирроза. В терминальной стадии цирроза печени почечная дисфункция развивается у 80% больных, однако основной причиной смерти при этом является не почечная недостаточность, а печеночная кома. Развитие почечной дисфункции при ЦП – одно 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. 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 [1–3,7].

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 – гепаторенального рефлекса. Гемодинамические изменения включают снижение эффективного циркулирующего объема крови (при значительном увеличении ОЦК), висцеральную вазодилатацию и почечную вазоконстрикцию. Гепаторенальный рефлекс активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочегонных факторов [4,12,14].

© А. С. Тугушев, Д. И. Михантьев, В. В. Нешта, В. П. Акиншин, А. Н. Каулько, А. Н. Петраш, 2014



Цель терапии – улучшение функции печени, поскольку восстановление пораженной печени всегда приводит к обратному развитию проявлений почечной дисфункции [1,3,5,11,14]. Патогенетическое лечение направлено на коррекцию дополнительных причин, способствующих развитию почечной дисфункции: системной воспалительной реакции, эндотоксикоза, тромбоза и др. Симптоматическое лечение направлено на нормализацию электролитных нарушений, кислотно-щелочного состояния, гипер- или гиповолемии, гипогликемии. Основой медикаментозного лечения на сегодня является сочетанное применение вазоконстрикторов и альбумина, что должно быть расценено как стандарт консервативного лечения. Дополнительно рекомендуются препараты соматостатина [2,7–10,15,16]. Однако принципы профилактики и лечения почечной дисфункции до настоящего времени в полной мере не определены.

Цель работы

Оценить эффективность коррекции почечной дисфункции при лечении осложнений цирроза печени.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 70 больных циррозом печени. 34 пациента госпитализированы с диуретикорезистентным асцитом, из которых 13 (38,2%) за время наблюдения умерли. 36 пациентов поступили с кровотечением из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода: у 17 (47,2%) из них был второй эпизод кровотечения, у 6 (16,6%) – третий эпизод, у 2 (5,2%) – четвертый. Рецидивы возникали в среднем через 3–3,5–5,5 месяца (2–4 раза в год). После госпитализации у 12 (33,3%) из поступивших отмечен ранний рецидив кровотечения (в сроки до 6 суток). 11 (30,5%) человек прооперированы: операция Пэциоры (3), разобщение гастроэзофагеальных вен в сочетании со спленэктомией (4) или наложением селективного портокавального шунта (4). 16 (44,4%) больных умерли. Длительность наблюдения больных составляла от 2–3 недель до 1,5–2 лет.

Всем больным проводили неоднократное клиническое, лабораторное и инструментальное исследования. Клинические исследования включали ежедневное измерение суточного диуреза, массы тела, окружности живота. Лабораторные исследования в дополнение к стандартным включали определение креатинина, натрия и калия в крови и моче, скорости клубочковой фильтрации. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с ультразвуковой доплерографией сосудов брюшной полости и почечных артерий. Данные инструментальных и лабораторных исследований сопоставляли с клиническими характеристиками течения заболевания и наличием осложнений.

Критерии гепаторенального синдрома (ГРС) у больных ЦП, принятые международным обществом по изучению асцита (Сан-Франциско, 2007), включают снижение скорости клубочковой фильтрации (уровень сывороточного креатинина более 133 ммоль/л или клиренс креатинина менее 40 мл/мин); отсутствие улучшения на фоне адекватной мочегонной и инфузионной терапии, нормализации содержания сывороточного креатинина (достижение уровня

менее 133 ммоль/л) после как минимум двухдневной отмены диуретиков и введения альбумина, шока, водных потерь, а также данных об использовании нефротических лекарств. Дополнительные критерии ГРС: снижение суточного диуреза менее 500 мл/сут, уровня натрия в моче менее 10 ммоль/л, содержание натрия в сыворотке менее 130 ммоль/л. Первый тип ГРС характеризуется острым течением: быстро нарастает почечная недостаточность с повышением креатинина более 226 моль/л или снижением клиренса креатинина более чем на 50% до уровня менее 20 мл/мин в течение менее 2 недель. Второй тип ГРС характеризуется устойчивым или медленно прогрессирующим течением: показатели креатинина длительное время остаются в пределах 113–226 ммоль/л или с тенденцией к росту [2,3,14,15].

Из 70 наблюдаемых 44 (62,8%) больным, которые составили основную группу (20 – с асцитом, 24 – с кровотечением), было назначено лечение, дополнительно направленное на коррекцию почечной дисфункции. Пациенты получали Реместип (терлипессин) по 1,0 г на 100 мл изотонического раствора 3 раза в день внутривенно капельно под контролем артериального давления, альбумин (200 мл 10% раствора), сандостатин (по 50–100 мкг 3 раза в день подкожно). Больным с асцитом назначали пентоксифиллин (200–400 мг в сутки, в/в). Терапия продолжалась в течение 5–6 дней. Дополнительно назначали норфлоксацин (400 мг/сут) в течение 3–4 суток с последующим приемом препаратов лактулозы, про- и пребиотиков. После выписки больные получали мидодрин по 1,25–2,5 мг в сутки под контролем артериального давления, инфузии альбумина 2–3 раза в месяц, таблетированный пентоксифиллин по 400 мг в сутки, мочегонную терапию согласно стандартам.

Реместип является коммерческим названием терлипессина, первого синтетического аналога вазопрессина, широко используемого в Европе. Многочисленные проспективные исследования показали эффективность терлипессина при гепаторенальном синдроме. У больных, ответивших на терапию, выживаемость выше, чем у не ответивших на нее [1,2,5].

Мидодрин подобно норадреналину (норадреналин столь же безопасен и эффективен как терлипессин) улучшает системную гемодинамику у больных ЦП, стимулируя главным образом альфа-адренорецепторы, мало влияя на бета-адренорецепторы, не оказывая существенного влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда (сердечной мышцы), а также на мышцы бронхов. Результаты рандомизированных исследований показывают, что комбинация таблетированного мидодрина и альбумина в течение месяца приводит к увеличенному натрийурезу, улучшению почечной функции и эффективному уменьшению асцита у больных со вторым типом гепаторенального синдрома [2,15,16].

Пентоксифиллин (производный ксантина) – известный супрессор фактора некроза опухоли (ФНО- α), который продуцируется при воспалении. Ряд исследований показали эффективность пентоксифиллина при профилактике и лечении почечной дисфункции [2,16].



Проспективное исследование больных с циррозом печени, почечной дисфункцией и асцитом показало, что длительное назначение *альбумина* увеличило выживание в сравнении с контрольной группой пациентов, не получавших его. Полагают, что положительный эффект альбумина связан не только со способностью повышать эффективный ОЦК, но и с прямым вазоконстрикторным действием на висцеральные сосуды [2,9,16].

Результаты исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

У 82% больных с рефрактерным асцитом и 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 первого типа. У всех оперированных больных с кровотечением на фоне восполнения ОЦК и коррекции преренальной уремии развился в разной степени выраженности гепаторенальный синдром. У всех умерших больных отмечена печеночно-почечная недостаточность.

У больных с рефрактерным асцитом эффективность лечения основной группы составила 70% (у 14 из 20 пациентов), 4 пациента умерли от прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности, 2 – от желудочно-кишечного кровотечения. Рецидив рефрактерного асцита развился у 4 (20%) пациентов в течение 2,5–3,5 месяца, у 3 (15%) из них повторная терапия, включающая назначение терлипрессина (Реместип) и альбумина, была эффективна. У 5 (25%) больных при нарастании отека в течение 2–3 дней также эффективна была кратковременная терапия терлипрессином с альбумином. Ни у одного из них в сроки наблюдения от 8 месяцев до 1,5 лет рецидива резистентного асцита не возникло.

В группе сравнения стойкий эффект не достигнут ни в одном случае. 9 больных в течение 2–6 недель умерли (7 – от печеночно-почечной недостаточности, 2 – от желудочно-кишечного кровотечения).

У больных с острым кровотечением из ВРВ пищевода ранний рецидив кровотечения в основной группе возник только у 6 (25%) из 24 пациентов, в группе сравнения – у 6 (50%) из 12. Рецидив чаще возникал при интенсивной инфузионной терапии, направленной на восполнение ОЦК

и коррекцию функциональной преренальной уремии. После выписки из стационара рецидивы кровотечения у больных группы сравнения возникали в среднем через 3–4 месяца. У больных основной группы рецидивы кровотечения возникали в 2 раза реже (1–2 раза в год) и были связаны с другими патогенетическими факторами (синусоидальная дисфункция, тромбоз, системная воспалительная реакция). У 6 (25%) больных рецидив кровотечения не отмечали в течение 1,5–2 лет.

У оперированных больных, которым в послеоперационном периоде проводили соответствующую коррекцию почечной дисфункции, выживаемость составила 80%, а у пациентов, получавших в послеоперационном периоде стандартную терапию, – 16%.

Одной из причин неэффективности консервативного лечения почечной дисфункции у больных ЦП является развитие органических поражений почек в первую очередь острого канальцевого некроза, имеющего отличительные лабораторные признаки. В этом случае есть необходимость смены терапии и решения вопроса о других методах лечения.

Выводы

1. 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.

2. Коррекция почечной дисфункции при развитии осложнений цирроза печени и в послеоперационном периоде улучшает выживаемость пациентов.

3. Коррекция почечной дисфункции после выписки из стационара позволяет продлить сроки между рецидивами развития осложнений (кровотечение, асцит).

4. Базисными препаратами для лечения почечной дисфункции при циррозе печени могут быть висцеральные вазоконстрикторы и альбумин. Эффективность их применения составила 70%.

Таким образом, предложенный нами алгоритм целенаправленной диагностики, лечения и профилактики почечной дисфункции у больных с осложненным течением цирроза печени позволяет улучшить результаты лечения при госпитализации и повысить качество и продолжительность их жизни в дальнейшем.

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. 11–14.
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. Міхантиєв. – 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 / Angeli, P., Sanyal, A., Møller, S. et al. // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2013. – 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. Boyer Th.D. Renal failure and liver transplantation / Th.D. Boyer, B. Kaplan // Clinical Liver Disease. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 106–108.
6. 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.
- Fortune B.E. Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management / B.E. Fortune, G. Garcia-Tsao // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 109–112.
 - Gines P. Pharmacological management of hepatorenal syndrome: Lessons from non-responders / P. Gines // *J Hepatology*. – 2011. – Vol. 55(2). – P. 268–271.
 - Guevara M. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study / Guevara M., Terra C., Nazar A. // *J Hepatology*. – 2012. – Vol. 57(4). – P. 759–765.
 - Morabito V. When to use renal replacement therapy and bioartificial support for renal failure in patients with cirrhosis / V. Morabito, G. Novelli, R. Jalan // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 116–119.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Singh V., Ghosh S., Choudhary N.S. Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome – Back to the roots? / Singh V., Ghosh S., Choudhary N.S. // *J Hepatology*. – 2012. – Vol. 57(4). – P. 926.
 - Solà E. Current treatment strategies for hepatorenal syndrome / E. Solà, M. Guevara, P. Ginès // *Clinical Liver Disease*. – 2013. – Vol. 2(3). – P. 136–139.
- ### References
- Fedos'ina, 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]. *Rossiiskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5, 11–14. [in Russian].
 - Zavgorodnij, S. M., Tugushev, A. S., & Mikhantiev, D. I. (2013) *Diahnostika, lechenie i prophilaktika pochechnoi disfunktsii pri tsyrrozi pechinky* [Diagnostics, treatment and prevention of renal dysfunction at cirrhosis]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Angeli, P., Sanyal, A., Møller, S., Alessandria, C., Gadano, A., Kim, R., Sarin, S. K., & Bernardi and on behalf of the International Club of Ascites, M. (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 : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 16-23.
 - 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. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.037. Epub 2013 Feb 8.
 - Boyer, T. D., & Kaplan, B. (2013). Renal failure and liver transplantation. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 106–108. doi: 10.1002/cld.170.
 - 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.
 - Fortune, B. E., & Garcia-Tsao, G. (2013). Hypervolemic hyponatremia: Clinical significance and management. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 109–112. doi: 10.1002/cld.179.
 - Ginès, P. (2011). Pharmacological management of hepatorenal syndrome: Lessons from non-responders. *Journal of Hepatology*, 55(2), 268–271. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.006.
 - Guevara, M., Terra, C. & Nazar, A. (2012). Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *Journal of Hepatology*, 57(4), 759–765. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.013.
 - Morabito, V., Novelli, G., & Jalan, R. (2013). When to use renal replacement therapy and bioartificial support for renal failure in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 116–119. doi: 10.1002/cld.184.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Salerno, F., Cazzaniga, M., & Merli, M. (2011). Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1241–1248. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.012.
 - Singh, V., Ghosh, S., & Choudhary, N. S. (2012). Noradrenaline in the treatment of patients with hepatorenal syndrome – Back to the roots?. *Journal of Hepatology*, 57(4), 926.
 - Solà, E., Guevara, M., & Ginès, P. (2013). Current treatment strategies for hepatorenal syndrome. *Clinical Liver Disease*, 2(3), 136–139. doi: 10.1002/cld.209.

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» ГП «Приднепровская железная дорога».

Нешта В.В., к. мед. н., врач-ординатор хирургического отделения, ГУ «Участковая клиническая больница на ст. Запорожье-2» ГП «Приднепровская железная дорога».

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 04.03.2014 г.



УДК 616.12-008.318+612.13+796.015.6]:796.012.41

Е. Л. Михалюк¹, С. Н. Малахова¹, М. В. Діденко²

Ритм серця, центральна гемодинаміка і фізична працездатність у бігунів на середні дистанції

¹Запорізький державний медичний університет,²Донецький обласний центр спортивної медицини

Ключові слова: біг, електрокардіограма, серцевий ритм, гемодинаміка, фізична працездатність, індекс функціонального стану, кореляція.

Фізична працездатність є інтегральним показником функціонального стану організму, одним із об'єктивних критеріїв здоров'я людини, важливим показником ефективності спортивного тренування. З метою визначення вегетативного забезпечення центральної гемодинаміки та фізичної працездатності у бігунів на середні дистанції здійснили комплексне обстеження 46 легкоатлетів (визначення показників електрокардіограми, варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності). Виявили певні особливості з боку ЕКГ у спортсменів кваліфікації від II–III розрядів до МСМК. З боку варіабельності серцевого ритму особливістю є превалювання симпатичної ланки ВНС у спортсменів високого класу. Серед легкоатлетів рівня МС-МСМК переважають особи з гіпокінетичним типом кровообігу, і відповідно до зниження спортивної кваліфікації відбувається зменшення їх кількості. Величина фізичної працездатності у бігунів знаходиться на відносно високому рівні. Превалювання парасимпатичної ланки ВНС статистично значуще корелює з цифрами СИ, що відповідає гіпокінетичному типу кровообігу і супроводжується високими величинами фізичної працездатності та ІФС.

Ритм сердца, центральная гемодинамика и физическая работоспособность у бегунов на средние дистанции

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

Физическая работоспособность является интегральным показателем функционального состояния организма, одним из объективных критериев здоровья человека, важным показателем эффективности спортивной тренировки. С целью определения вегетативного обеспечения центральной гемодинамики и физической работоспособности у бегунов на средние дистанции провели комплексное обследование 46 легкоатлетов (определение показателей электрокардиограммы, вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности). Определили некоторые особенности со стороны ЭКГ у спортсменов квалификации от II–III разрядов до МСМК. Со стороны вариабельности сердечного ритма особенностью является превалирование симпатического звена ВНС у спортсменов высокого класса. Среди легкоатлетов уровня МС-МСМК преобладают лица с гипокINETическим типом кровообращения, и по мере снижения спортивной квалификации происходит уменьшение их количества. Величина физической работоспособности у бегунов находится на относительно высоком уровне. Превалирование парасимпатического звена ВНС статистически значимо коррелирует с цифрами СИ, соответствующими гипокINETическому типу кровообращения и сопровождается высокими величинами физической работоспособности и ИФС.

Ключевые слова: бег, электрокардиограмма, сердечный ритм, гемодинамика, физическая работоспособность, индекс функционального состояния, корреляция.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 47–51

Heart rate, central hemodynamics and physical performance in middle-distance runners

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

Aim. To determine the vegetative ensuring of central hemodynamics and working capacity of runners.

Methods and results. Results of the survey of the 46 athletes, who specialized in run on middle distance qualification of II–III discharge to IMS showed some features in the ECG.

Conclusion. The prevalence of parasympathetic VNS significantly correlated with numbers of SI corresponding to hypokinetic TC, which was accompanied by high values of physical performance and IFS.

Key words: Running, Electrocardiography, Heart Rate, Hemodynamics, Physical Examination.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 47–51

У доступній нам науково-медичній літературі є роботи, що стосуються в основному педагогічних аспектів тренувального процесу бігунів на середні дистанції. Зокрема, В.В. Пресняков і В.П. Губа [11] пропонують будувати тренувальний процес з урахуванням типологічного профілю бігунів на 400 метрів (силовий, швидкісний, швидкісно-силовий), що відрізняються не тільки морфологічними характеристиками, але й рівнем розвитку спеціальних фізичних здібностей. При цьому автори вважають: у бігунів швидкісно-силового профілю встановлено оптимальний

обсяг навантаження, який дає змогу отримати високі спортивні результати у порівнянні зі спортсменами швидкісного і силового профілів.

Відомо, що можливості реалізації спортивного результату пов'язані зі здатністю адаптації серцево-судинної системи до специфічної діяльності у спорті на рівні виконавчої ланки – м'язів, що працюють. За даними І.Є. Попової [10], у бігунів на середні дистанції у процесі спортивного вдосконалення відбуваються процеси економізації в діяльності серцево-судинної системи за рахунок зниження тону артеріальних



судин, інтенсивності артеріального кровотоку, більшого регіонального хвилинного пульсового обсягу, підвищення венозного тону й оптимального рівня підготовленості та стану венозного повернення, що пов'язаний з артеріальним припливом у нижні кінцівки.

Відомо, що об'єктивними критеріями оцінювання поточного функціонального стану і фізичної підготовленості спортсменів є фізіологічні показники, котрі описують стан механізмів вегетативної регуляції серцевої діяльності, а порушення цієї регуляції є ранньою ознакою зриву адаптації організму до навантажень і зниження працездатності [12].

І.В. Гуштурова і В.Г. Семенов [4], порівнюючи дані варіабельності серцевого ритму (ВСР) у бігунів на середні дистанції з бігунами-спринтерами, виявили у перших нижчі величини ЧСС, що є результатом нижчого ступеня напруження регуляторних систем, більші величини сумарної потужності спектра і потужності спектра високочастотних компонентів серцевого ритму.

І.Б. Барановська і Т.В. Бушуєва [2] у бігунів на 400–800 метрів рівня КМС і МС отримали дані, що свідчать про збільшення активності центрального контуру, зниження вагусного впливу на серце і помірної ригідності серцевого ритму. Автори показали, що з підвищенням спортивної майстерності зменшується ступінь симпатичних впливів на ритм серця і збільшуються функціональні можливості серцево-судинної системи.

Для фахівців усіх профілів діяльності людини вельми актуальною є проблема працездатності, яка особливо важлива у спорті, оскільки саме завдяки високому рівню фізичної працездатності можливе досягнення високих результатів.

Найбільш поширеним у практиці спортивної медицини для вимірювання фізичної працездатності є тест PWC_{170} , котрий становить інтерес для педагогів і лікарів під час обстеження спортсменів циклічних видів спорту, що розвивають переважно витривалість.

Фізична працездатність є інтегральним показником функціонального стану організму, одним із об'єктивних критеріїв здоров'я людини, важливим показником ефективності спортивного тренування. Будучи однією зі складових загальної підготовленості спортсмена, працездатність на різних етапах і періодах спортивного тренування стала об'єктом пильної уваги багатьох дослідників [3, 8, 13], тому справедливим є інтерес до величин цього показника у бігунів на середні дистанції.

Робіт, у яких розглядали б питання впливу показників вегетативної нервової системи на центральну гемодинаміку і фізичну працездатність бігунів на середні дистанції, в доступній спортивно-медичній літературі ми не виявили.

Мета роботи

Визначення вегетативного забезпечення центральної гемодинаміки та фізичної працездатності у бігунів на середні дистанції.

Пацієнти і методи дослідження

Здійснили комплексне обстеження, що включало визначення показників електрокардіограми, варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у 46 легкоатлетів, які спеціалізуються в бігу

на середні дистанції. Для зручності інтерпретації даних сформувавши групи: спортсмени рівня майстер спорту (МС) і майстер спорту міжнародного класу (МСМК) склали групу МС-МСМК – 8 осіб (середній вік – $23,9 \pm 0,99$ року, стаж занять бігом – $7,1 \pm 0,86$ року), групу кваліфікації кандидат у майстри спорту (КМС) – 17 осіб (середній вік – $21,6 \pm 0,49$ року, стаж занять бігом – $4,8 \pm 0,48$ року), кваліфікації I розряд – 9 осіб (середній вік – $18,0 \pm 0,73$ року, стаж занять бігом – $3,1 \pm 0,39$ року), кваліфікації II–III розряди – 12 спортсменів (середній вік – $17,0 \pm 0,25$ року, стаж занять бігом – $2,3 \pm 0,46$ року).

Для аналізу вегетативної регуляції серцевої діяльності використовували математичні методи аналізу ВСР. Виділяли такі характеристики: мода (M_0 , с), амплітуда моди (AM_0 , %), варіаційний розмах (D , с). Розраховували ряд похідних показників: індекс вегетативної рівноваги (AM_0/D , %/с), вегетативний показник ритму (VPR , $1/c^2$), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, %/с), індекс напруження (ІН, відн.од.). Частотні компоненти серцевого ритму аналізували й оцінювали 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 по W. Kubiček et al. (1970) в модифікації Ю.Т. Пушкаря і співавт. (1970). Розраховували ударний і хвилинний об'єми крові (УО, ХОК), ударний і серцевий індекси (УІ, СІ), загальний і питомий периферичний опір судин (ЗПОС, ППОС). Фізичну працездатність визначали 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 і запатентували [9].

Статистичний аналіз виконували з використанням пакета статистичних програм «Statistica 6.0» і Microsoft Excel. Розраховували середнє арифметичне (M), помилку середнього значення (m). Дані наведені у вигляді $M \pm m$. У випадку розподілу, близького до нормального, оцінювання статистичної значущості здійснювали за t -критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при ймовірності $p < 0,05$. Для обчислення ступеня зв'язку між ознаками, що задані в кількісному вигляді, використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r), який показував силу і напрям взаємозв'язку між параметрами.

Результати та їх обговорення

У всіх бігунів на середні дистанції, які взяли участь у дослідженні, за даними ЕКГ визначили синусовий правильний ритм із достатнім вольтажем. Електрична вісь не відхилена у 90,5%, відхилена вліво – у 9,5%. Загальна кількість спортсменів без відхилень на ЕКГ – 40,5%. Число спортсменів із синусовою брадикардією – 50%, більшість із них (52,4%) – спортсмени II–III розрядів, 33,3% – спортсмени кваліфікації I розряд і КМС, рівня МС-МСМК – 14,3%. Неповну



блокаду правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ) зареєстрували у 16,7% легкоатлетів, синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) – у 23,8%, осіб із підозрою на метаболічну кардіоміопатію (КМП) – 9,5%. Слід відзначити, що після стрес-ЕКГ тестування на велоергометрі (субмаксимальний тест PWC_{170}), більшість діагнозів, включаючи метаболічну КМП, СРРШ, були зняті через нормалізацію ЕКГ під впливом фізичного навантаження.

У наших попередніх дослідженнях [5] показано, що у бігунів на дистанції від 60 до 400 метрів НБПНПГ визначають у 11,6%, СРРШ – у 34,9%, а ознаки метаболічної КМП – у 4,7%. Ці дані дещо відрізняються від тих, які ми отримали протягом цього дослідження, у зв'язку із неоднорідністю контингенту легкоатлетів, адже більшість – спортсмени, які спеціалізуються на коротких дистанціях, тобто спринтери.

У доступній спортивно-медичній літературі є деякі дані ЕКГ у бігунів на середні і довгі дистанції. Так, А.Е. Filyavich [14] повідомляє, що у цього контингенту спортсменів у 73% електрична вісь не відхилена, а у 0,45% випадків вона відхилена вліво. Спортсменів із помірно вираженою брадикардією (45–56 уд/хв) – 8,2%, із НБПНПГ – 5,2%, ознаки метаболічної КМП виявили у 9,4% спортсменів, тобто ми отримали тільки один показник, що збігається із даними, котрі наводить А.Е. Filyavich, зокрема йдеться про кількість спортсменів, які мають підозру на метаболічну КМП. Однак у відзначеному повідомленні немає відомостей щодо відсоткового складу спортсменів, які спеціалізуються в бігових дистанціях, їх кваліфікації та статі.

Групи бігунів на середні дистанції вірогідно розрізнялись за віком і стажем занять бігом, за винятком спортсменів І і II–III розрядів, у яких ці величини мали невірогідний характер. Щодо антропометричних показників, то у спортсменів рівня МС-МСМК і КМС була вірогідно більша довжина тіла у порівнянні з бігунами II–III розрядів. За масою тіла тільки спортсмени кваліфікації КМС і I розряду, а також I і II–III розрядів не мали вірогідних відмінностей, тоді як кожна кваліфікаційна група вірогідно відрізнялась.

Часові складові ВСР, які отримали у бігунів рівня МС-МСМК, не мали вірогідних відмінностей у порівнянні зі спортсменами кваліфікації КМС. Порівняння АМо/Д, ВПР, ПАПР і ІН демонструє вірогідно менші величини у менш кваліфікованих спортсменів. Варто зауважити, що симпатична ланка ВНС добре характеризує найважливіший у прогностичному плані показник ІН, який демонструє ступінь централізації ритму серця, оскільки зміна цього показника настає раніше, ніж зміни в гуморальній системі [1]. Конкретно для бігунів на дистанції 800 м, за даними А.О. Качаєва [6], найбільш інформативними показниками для оцінки функціонального стану є Мо, АМо і ІН. Наші дані свідчать, що у бігунів рівня МС-МСМК і КМС на цьому етапі тренувального процесу відбувається посилення діяльності симпатичної нервової системи, що є ознакою великих енерговитрат регуляторних систем організму на підтримання гомеостазу. Тобто зменшення впливу парасимпатичної і зростання симпатичної регуляції при фізичних перевантаженнях призводить до зниження адаптивних мож-

ливостей серцевого ритму, що позначилось на характеристичі серцевого ритму у більш кваліфікованих спортсменів.

Аналіз частотних складових ВСР засвідчив відсутність вірогідних відмінностей у бігунів рівня МС-МСМК і спортсменів кваліфікації КМС і I розряду. Найбільше число вірогідних відмінностей серед частотних показників ВСР зафіксували між спортсменами рівня МС-МСМК і кваліфікації II–III розрядів, а також між спортсменами кваліфікації КМС і II–III розрядів. Менша середня величина симпатовагального індексу, яку отримали у спортсменів II–III розрядів, підтвердила превалювання парасимпатичної ланки ВНС у бігунів кваліфікації II–III розрядів у порівнянні з більш кваліфікованими бігунами.

Середня величина частоти серцевих скорочень коливалась у межах $58,1 \pm 2,22$ уд/хв у спортсменів рівня МС-МСМК і $56,0 \pm 2,93$ уд/хв у бігунів кваліфікації I–III розрядів ($p < 0,05$). Наші дані збігаються з тими, що отримали І.Б. Барановська та Т.В. Бушуєва [2] у бігунів на 400–800 м рівня КМС і МС, середня величина ЧСС у яких становила в середньому $57,56 \pm 3,93$ уд/хв.

Показники центральної гемодинаміки (УІ і СІ) майже не мали вірогідних відмінностей між групами спортсменів. Зокрема, у бігунів рівня МС-МСМК середня величина СІ відповідала гіпокінетичному ТК ($2,671 \pm 0,09$ л/хв/кг), у спортсменів інших груп порівняння – еукінетичний ТК. Це підтверджується і відсотковим співвідношенням ТК, яке у бігунів рівня МС-МСМК становило $62,5\%:37,5\%:0\%$ відповідно гіпо-, еу- і гіперкінетичний ТК. У бігунів кваліфікації КМС – $41,2\%:58,8\%:0\%$ відповідно, у першорозрядників – $44,4\%:44,4\%:11,2\%$, у спортсменів кваліфікації II–III розрядів – $8,3\%:66,7\%:25,0\%$. Отже, якщо у спортсменів рівня МС-МСМК переважає гіпокінетичний ТК і не виявлено гіперкінетичний ТК, то у бігунів кваліфікації КМС переважає еукінетичний ТК, серед спортсменів I розряду порівну осіб із гіпо- та еукінетичним ТК, з'являються легкоатлети із гіперкінетичним ТК (11,2%), серед бігунів кваліфікації II–III розрядів переважає число спортсменів з еукінетичним ТК, у 25% визначається гіперкінетичний ТК.

Величина фізичної працездатності у бігунів на середні дистанції була на відносно високому рівні: $22,12 \pm 0,87$ кгм/хв/кг у КМС, $21,71 \pm 1,41$ – у МС-МСМК, $21,50 \pm 1,23$ – у першорозрядників, $19,21 \pm 0,84$ кгм/хв/кг – у спортсменів II–III розрядів. Дані дещо перевищують величини, які отримав М.С. Копилов [7] у бігунів на середні дистанції кваліфікації I розряд-КМС ($16,29 \pm 1,62$ кгм/хв/кг).

Найбільшу величину ІФС зафіксували у бігунів рівня МС-МСМК ($8,335 \pm 0,66$ відн.од.), найменшу – у спортсменів кваліфікації II–III розрядів ($7,800 \pm 0,48$ відн.од.), за нашою класифікацією, у МС-МСМК оцінка середня, в інших групах бігунів – нижче за середню.

Кореляційний аналіз показав вірогідний позитивний взаємозв'язок між ІН і СІ у спортсменів кваліфікації КМС ($r = 0,40$, $p < 0,05$) і I розряду ($r = 0,49$, $p < 0,05$). Негативний взаємозв'язок виявили між СІ і PWC_{170} у МС-МСМК ($r = -0,32$, $p < 0,05$), у КМС ($r = -0,63$, $p < 0,05$), у спортсменів I ($r = -0,28$, $p < 0,05$) і II–III розрядів ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Крім того, статистично значуще корелювали величини СІ і ІФС: у спортсменів рівня МС-МСМК ($r = -0,63$, $p < 0,05$), у КМС ($r = -0,53$, $p < 0,05$), у спортсменів I ($r = -0,27$, $p < 0,05$) і II–III розрядів ($r = -0,31$, $p < 0,05$).



Висновки

1. У бігунів на середні дистанції в 50% випадків визначають синусову брадикардію, СРРШ – у 23,8%, НБПНПГ – у 16,7% і 9,5% спортсменів із підозрою на метаболічну кардіоміопатію.

2. Часові і частотні складові ВСР свідчать, що в підготовчому періоді тренувального процесу у спортсменів високого класу, які спеціалізуються в бігу на середні дистанції, превалює симпатична ланка ВНС.

3. Для бігунів рівня МС-МСМК властиве превалювання гіпокінетичного ТК і відповідно до зниження спортивної кваліфікації відбувається зменшення кількості спортсменів із гіпокінетичним ТК за рахунок збільшення їх числа з еу- і гіперкінетичним ТК.

4. Відносна величина фізичної працездатності у бігунів на середні дистанції знаходиться на високому рівні, водночас ІФС має середню оцінку тільки у спортсменів рівня МС-МСМК.

5. Зниження індексу напруження регуляторних систем статистично значуще корелює зі зниженням серцевого індексу до величин, що відповідають гіпокінетичному ТК у спортсменів кваліфікації КМС і І розряду; зниження СІ до величин гіпокінетичного ТК корелює зі збільшенням фізичної працездатності та ІФС у всіх кваліфікаційних групах.

Перспективою подальших досліджень є вивчення інтегральних показників варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у бігунів на середні дистанції у змагальному періоді тренувального процесу.

Список літератури

1. Айдаралиев А.А. Адаптация человека к экстремальным условиям: Опыт прогнозирования / А.А. Айдаралиев, А.Л. Максимов. – Л. : Наука, 1988. – С. 62.
2. Барановская И.Б. Особенности вегетативной регуляции у представителей различных спортивных специализаций / И.Б. Барановская, Т.В. Бушуева // Спортивная медицина. – 2012. – № 2. – С. 45–49.
3. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов / З.Б. Белоцерковский. – М. : Советский спорт, 2005. – С. 312 с.
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. Диденко М.В. Обоснование изучения электрокардиографических показателей у легкоатлетов-спринтеров / М.В. Диденко, Е.Л. Михалюк, С.Н. Малахова // Матеріали III Всеукраїнського з'їзду фахівців зі спортивної медицини та лікувальної фізкультури «Людина, спорт і здоров'я» (7–8 листопада 2013 р.). – К., 2013. – С. 169–171.
6. Качаев А.О. Корреляционный и факторный анализы взаимосвязи биохимических и кардиоритмографических показателей у высококвалифицированных бегунов на средние и длинные дистанции / А.О. Качаев // Вестник спортивной науки. – 2007. – № 4. – С. 22–26.
7. Копылов М.С. Проблемы использования теста для контроля физической работоспособности представителей бега на средние дистанции / М.С. Копылов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2012. – № 4(86). – С. 68–73.
8. Мищенко В.С. Эргометрические тесты и критерии интегральной оценки выносливости / В.С. Мищенко // Спортивная медицина. – 2005. – № 1. – С. 42–52.
9. 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.
10. Попова И.Е. Особенности региональной гемодинамики у легкоатлетов-бегунов на средние дистанции / И.Е. Попова, Е.Г. Цуканова, Г.Н. Германов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2010. – № 2(60). – С. 104–112.
11. Пресняков В.В. Методика подготовки квалифицированных бегунов на 400 м на основе индивидуализации морфобиомеханических параметров спортсменов / В.В. Пресняков, В.П. Губа // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2012. – № 6(88). – С. 87–92.
12. Приходько В.М. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы юных пловцов, достигших высоких спортивных результатов / В.М. Приходько, Л.М. Беляева // Теория и практика физической культуры. – 1996. – № 9. – С. 2–5.
13. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.В. Гудков. – М. : ФИС, 1988. – 208 с.
14. Филявич А.Е. Электрокардиографический атлас спортсмена / А.Е. Филявич. – Кишинев : Штиинца, 1982. – С. 8–9.

References

1. Ajdaraliev, A. A., & Maksimov, A. L. (1988) *Adaptatsiya cheloveka k e'kstremaal'nym usloviyam: Opyt prognozirovaniya* [Human adaptation to extreme conditions: Experience forecasting]. Leningrad: Nauka. [in Russian].
2. Baranovskaya, I. B., Bushueva, T. V. (2012) *Osobennosti vegetativnoj regulyatsii u predstavitelej razlichnykh sportivnykh specializacij* [Features of autonomic regulation in representatives of different sports specializations]. *Sportyvna Medytsyna*, 2, 45–49. [in Ukrainian].
3. Belocerkovskij, Z. B. (2005) *Ergometricheskie i kardiologicheskie kriterii fizicheskoy rabotosposobnosti u sportsmenov* [Ergometric criteria and cardiac physical performance in athletes] Moscow: Sovetskij sport. [in Russian].
4. Gushturova, I. V., & Semenov, V. G. (2013) *Osobennosti fizicheskogo razvitiya, vegetativnoj regulyatsii serdechnogo ritma i funkcional'nogo sostoyaniya 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 tekhnologii v podgotovke sportsmenov – Innovative technologies in training athletes: Proceedings of the Scientific and Practical Conference*. Moscow, (pp. 34–35). [in Russian].
5. Didenko, M. V., Mikhalyuk, E. L., & Malakhova, S. N. (2013) *Obosnovanie izucheniya e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej u legkoatletov-sprinterov* [Rationale for the study of electrocardiographic parameters in athletes-sprinters]. *Proceedings of the 2nd All-Ukrainian Congress of specialists in sports medicine and physical rehabilitation «People, Sport and Health»*. Kyiv, (pp. 169–171). [in Ukrainian].
6. Kachaev, A. O. (2007) *Korrelyatsionnyj i faktornyj analizy vzaimosvyazi biokhimicheskikh i kardioritmograficheskikh pokazatelej u vysokokvalificirovannykh begunov na srednie i dlinnie distancii* [Correlation and factor analyzes of the relationship and biochemical indices in kardioritmografik qualified runners on middle and long distance]. *Vestnik sportivnoj nauki*, 4, 22–26. [in Russian].
7. Kopylov, M. S. (2012) *Problemy ispol'zovaniya testa dlya kontrolya fizicheskoy rabotosposobnosti predstavitelej bega na srednie*



- distancii [Problems of test PWC170 application for control of physical working capacity of representatives of run on average distances]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta*, 4(86), 68–73. [in Russian].
8. Mishhenko, V. S. (2005) E'rgometricheskie testy i kriterii integral'noj ocenki vynoslivosti [Ergometric tests and criteria for evaluation of the integrated endurance] *Sportyvna medytsyna*, 1, 42–52. [in Ukrainian].
 9. Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., & Tkalich, I. V. (2008) Patent na korysnu model № 36013 «Sposib otsinky funktsionalnoho stanu orhanizmu osib, shcho zaimaiutsia fizychnoiu kulturoiu ta sportom. MPK (2006) A61B5/00» [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. [in Ukrainian].
 10. Popova, I. E., Germanov, G. N., & Tsukanova, E. G. (2010) Osobennosti regional'noj gemodinamiki u legkoatletov-begunov na srednie distancii [Particularities of regional hemodynamics among the middle distance runners]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta*, 2(60), 104–112. [in Russian].
 11. Presnyakov, V. V., & Guba, V. P. (2012) Metodika podgotovki kvalificirovannykh begunov na 400 m na osnove individualizacii morfobiomekhanicheskikh parametrov sportsmenov [Methodology of preparation of the qualified runners on 400 m on the basis of the individualization of morphobiomechanical parameters of athletes]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta*, 6(88), 87–92. [in Russian].
 12. Prihod'ko, V. M., & Belyaeva, L. M. (1996) Osobennosti funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy junykh plovcov, dostigshikh vysokikh sportivnykh rezul'tatov [Features of the functional state of the cardiovascular system of young swimmers who achieved high results]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*, 9, 2–5. [in Russian].
 13. Karpman, V. L., Belocerkovskij, Z. B., & Gudko, I. V. (1998) *Testirovanie v sportivnoj medicine [Testing in sports medicine]*. Moscow: FIS. [in Russian].
 14. Filyavich, A. E. (1982) *E'lektrokardiograficheskij atlas sportsmena [Electrocardiographic atlas athlete]*. Kishenev: Shtiintsa. [in Moldavian].

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.

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

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

Поступила в редакцію 14.04.2014 г.



УДК 617.711-018.1+617.764.1-008.8]:617.764-092-085.33.

Н. Г. Завгородняя^{1,2}, А. А. Брижань^{1,2}

Цитологический статус конъюнктивы и изменения качественного состава слезы у пациентов с синдромом «сухого глаза» после инстилляций современных топических фторхинолонов

¹Запорожский государственный медицинский университет,²Клиника современной офтальмологии «ВІЗУС», г. Запорожье**Ключевые слова:** фторхинолоны, конъюнктивит, кристаллография.

Рациональным методом профилактики послеоперационного эндофтальмита признаны инстилляционные в конъюнктивальную полость антибактериальных препаратов группы фторхинолонов. С целью изучения влияния инстилляций современных фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у больных с катарактой и проявлениями синдрома «сухого глаза» обследовали 102 пациента (109 глаз) в возрасте 36–87 лет. Исследовали качественный состав слезы методом кристаллографии, провели цитологическое исследование эпителия конъюнктивы методом импрессионной цитоскопии. Отмечено наличие патологических признаков в кристаллограмме нативной слезы в 72,3%, дистрофические изменения эпителия конъюнктивы – в 86,8%. В 11% случаев в кристаллограмме нативной слезы обнаружен специфический морфотип кристаллов в виде крестов. Наличие этого феномена имеет достоверную связь ($r=0,53$ по Спирмену) с тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы. Инстилляционные современных фторхинолонов усиливают дистрофические изменения эпителия конъюнктивы.

Цитологічний статус кон'юнктиви та зміни якісного складу сльози у пацієнтів із синдромом «сухого ока» після інстиляцій сучасних топічних фторхінолонів

Н. Г. Завгородня, Г. О. Брижань

Рациональным методом профилактики послеоперационного эндофтальмита признано инстилляцию в конъюнктивальную порожнину антибактериальных препаратов группы фторхинолонов. С целью изучения влияния инстилляций современных фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у больных с катарактой и синдромом «сухого глаза» обследовали 102 пациента (109 очей) в возрасте 36–87 лет. Вивчали якісний стан сльози методом кристаллографії, виконали цитологічне дослідження епітелію кон'юнктиви методом імпресійної цитоскопії. Встановили наявність патологічних змін кристаллограми нативної сльози в 72,3%, дистрофічні зміни епітелію кон'юнктиви – в 86,8%. В 11% випадків у кристаллограмі нативної сльози визначили специфічний морфотип кристалів у вигляді хрестів. Наявність цього феномена має вірогідний зв'язок ($r=0,53$ за Спірменом) із важким ступенем дистрофії епітелію кон'юнктиви. Інстиляції сучасних фторхінолонів посилюють дистрофічні зміни епітелію кон'юнктиви.

Ключові слова: фторхінолони, кон'юнктивит, кристаллографія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 52–58

Cytologic status changes of the conjunctiva and tears qualitative composition in patients with «dry eye» syndrome after instillation of modern topical fluoroquinolones

N. G. Zavgorodnyaya, A. A. Brizhan

Aim. Use of the antibiotics for eye was approved as a rational method for reducing the risk of postoperative endophthalmitis. The aim of our investigation was to study the influence of the modern topical fluoroquinolones on the qualitative composition of tears and cytological status of the conjunctiva in patients with cataract and «dry eye» syndrome.

Methods and results. 102 patients (109 eyes) aged 36–87 years was examined. Qualitative composition of tear fluid was studied with method of native tears crystallography and conjunctiva cytological study using impression cytology method.

In 72.3% of cases the tears crystallography showed signs of pathology. Cytological examination of conjunctiva showed dystrophy in 86,8% of cases. In 11% of the patients typical cross-shaped crystals were detected.

Conclusion. Correlation dependence analysis showed statistically significant positive relationship (Spearman's correlation $r=0.53$) between the presence of cross-shaped crystals in crystallography and severe dystrophy of conjunctiva epithelium. Instillation of modern topical fluoroquinolones worsen the cytological status of conjunctiva epithelium.

Key words: Fluoroquinolones, Conjunctiva, Crystallography.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 52–58

Фармакологическое сопровождение современной катарактальной хирургии подразумевает использование нескольких групп препаратов, таких как мидриатики, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, антибиотики, антисептики, кератопротекторы, лубриканты. Необходимость в использовании того или иного препарата и способа его введения определяется периодом предоперационной подготовки, интраоперационного или послеоперационного медикаментозного сопровождения [6]. Применение антибактериальных глазных капель перед

операцией признано рациональным методом для сокращения количества бактерий в конъюнктивальной полости и снижает риск возникновения послеоперационного эндофтальмита [6,7]. Основные требования к антибактериальным препаратам в офтальмохирургии:

- широкий спектр действия в отношении потенциальных возбудителей;
- способность создавать необходимую минимальную повреждающую концентрацию во влаге передней камеры;
- минимальная токсичность по отношению к тканям глаза.

© Н. Г. Завгородняя, А. А. Брижань, 2014



Этим требованиям отвечают антибактериальные препараты группы фторхинолонов (ФХ) III–IV поколения. На фармацевтическом рынке Украины препараты этой группы представлены в виде 0,5% раствора моксифлоксацина – IV поколение ФХ, самоконсервирующегося раствора (препарат «Vigamox», Alcon) и 0,5% раствора левофлоксацина – III поколение ФХ, содержит консервант бензалкония хлорид (препарат «Oftaquix», Santen).

Вопрос токсичности ФХ активно обсуждается в медицинской литературе. Влияние топических ФХ на выживаемость клеток эпителия роговицы при исследовании *in vitro* культуральным методом показывает меньшую выживаемость эпителиоцитов в растворе моксифлоксацина, в то время как в равнозначном растворе левофлоксацина выживаемость эпителиоцитов сравнима с контролем [9]. В экспериментах *in vivo* на животных и на здоровых добровольцах большинство исследователей не находят статистически значимых изменений в состоянии эпителия роговицы и конъюнктивы (при использовании конфокальной микроскопии) [8, 10]. В доступной нам специализированной литературе не обнаружены сведений о влиянии инстилляций топических ФХ на эпителий конъюнктивы у пациентов с проявлениями синдрома «сухого глаза» (ССГ).

Цель работы

Изучение влияния инстилляций современных топических фторхинолонов на качественный состав слезы и цитологический статус конъюнктивы у пациентов с катарактой и ССГ.

Пациенты и методы исследования

В клиническую группу исследования вошли 102 пациента (109 глаз) в возрасте 36–87 лет. Все больные готовились к операции факоэмульсификации катаракты. Обследование пациентов, дальнейшее хирургическое лечение и наблюдение выполнено на базе Запорожской клиники современной офтальмологии «ВІЗУС», которая является базой кафедры офтальмологии Запорожского государственного медицинского университета.

Критерием включения пациентов в группу исследования было отсутствие каких-либо инстилляций в конъюнктивальную полость в течение ближайших 4 недель перед обращением в клинику. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу исследования вошли 51 пациент (54 глаза), которым в качестве предоперационной подготовки назначали инстилляцию ФХ IV поколения 0,5% моксифлоксацина («Vigamox» Alcon, без консерванта) в режиме 4 раза в день в течение 3–4 дней. Вторую группу сформировали из 51 пациента (55 глаз), которым в качестве предоперационной подготовки назначали инстилляцию ФХ III поколения 0,5% левофлоксацина («Oftaquix», Santen, содержит консервант бензалкония хлорид (БАХ)) в режиме 4 раза в день в течение 3–4 дней.

Первое исследование выполнено при первичном обращении пациентов в клинику. Оно включало стандартное офтальмологическое обследование: визометрию, периметрию, тонометрию, диагностические тесты ССГ (тест Ширмера, тест Норна, тест Джонес), биомикроскопию переднего и заднего отрезка глаза, а также исследование качественного состава слезной жидкости (СЖ) методом кристаллографии нативной слезы и цитологическое исследование конъюнктивы методом импрессионной цитоскопии (ИЦ). Повтор-

ное обследование пациентов проведено непосредственно перед факоэмульсификацией катаракты (спустя 3–4 дня инстилляций топических ФХ), оно включало диагностические тесты ССГ, биомикроскопию переднего отрезка глаза, исследование качественного состава СЖ методом кристаллографии, исследование цитологического статуса конъюнктивы методом ИЦ.

Методика выполнения ИЦ: после проведения местной анестезии к поверхности конъюнктивы в верхне-наружном квадранте на расстоянии 2–3 мм от лимба прикладывали ацетатно-целлюлозный фильтр Biopore с размером пор 0,4 μm (Biopore Millicell-® CM 0,4 μm ICM1250 MILLIPORE). Фильтры с полученным материалом фиксировали в смеси Никифорова, окрашивали гематоксилин-эозином и по Пананиколау. Готовый препарат покрывали полистиролом и изучали методом световой микроскопии при увеличении $\times 40$, $\times 90$, $\times 150$. Метод ИЦ позволяет оценить состояние эпителиального пласта в пределах 3–4 слоев клеток. Исходную цитологическую картину конъюнктивы определяли при первичном обследовании пациентов, она стала контролем для каждого пациента. Всего выполнено 108 цитологических исследований конъюнктивы у 41 пациента (54 глаза), из них 22 пациента (30 глаз) из первой группы, 19 (24 глаза) – из второй. Препараты описывали, протоколировали, фотографировали. Для анализа данных ИЦ исследования эпителия конъюнктивы разработали систему оценки ИЦ препарата в баллах (табл. 1).

Таблица 1

Оценка степени дистрофии эпителия конъюнктивы в баллах

Признак	Балльная оценка
Плотность клеток эпителиального пласта в поле зрения	1-1/2 ПЗ – 0 баллов 1/3-1/4 ПЗ – 1 балл Группы разрозненных клеток – 2 балла
Межклеточные соединения	Плотные латеральные соединения – 0 баллов Разрыв соединений – 1 балл Разрозненные клетки – 2 балла
Соотношение ядроцитоплазма	1:1–1:2 – 0 баллов 1:4 – 1 балл $\geq 1:6$ – 2 балла
Ядро	Норма – 0 баллов кариопикноз – 1 балл кариорексис – 2 балла кариолизис – 3 балла
Бокаловидные клетки	множественные – 0 баллов единичные (3–5 в ПЗ) – 1 балл отсутствуют – 2 балла
Лимфоциты	отсутствуют – 0 баллов единичные (до 3 в ПЗ) – 1 балл множественные – 2 балла
Фиброциты	отсутствуют – 0 баллов единичные (до 3 в ПЗ) – 1 балл множественные – 2 балла

Применение балльной оценки ИЦ препаратов эпителия конъюнктивы позволило разработать градацию степени выраженности дистрофических изменений:

- до 10 баллов – цитологическая картина соответствует норме;
- от 11 до 25 баллов – легкие дистрофические изменения эпителия конъюнктивы;
- от 26 до 40 баллов – средняя степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы;



- 41 и более баллов (наибольший – 66 баллов) – тяжелая степень дистрофии эпителия конъюнктивы.

Для кристаллографического анализа слезной жидкости (СЖ) проводили забор слезы из нижнего конъюнктивального свода атрауматичной канюлей [2]. Далее СЖ помещали на обезжиренное предметное стекло. После высыхания полученные фации осматривали при помощи светового микроскопа. Всего выполнено 218 кристаллографических исследований нативной слезы у 102 пациентов (109 глаз). Анализ полученных данных морфологической структуры фаций СЖ проводили с учетом соотношения поясов кристаллизации по ширине и характера морфологической структуры кристаллов в каждом из поясов.

Результаты и их обсуждение

Результаты клинического обследования пациентов показали проявления ССГ различной степени тяжести. Согласно классификации синдрома «сухого глаза», предложенной Е.Е. Сомовым и В.В. Бржеским [4], легкая степень тяжести ССГ с микропризнаками ксероза конъюнктивы и рефлекторной гиперсекрецией СЖ обнаружена у 9,4% обследованных. Средняя степень тяжести ССГ с нормальным и умеренно сниженным уровнем продукции слезной жидкости отмечена у 24,3% пациентов; тяжелая степень ССГ на фоне выраженного снижения продукции слезной жидкости – у 66,3%.

Результаты исследований качественного состава СЖ методом кристаллографии позволили выделить два основных типа кристаллизации СЖ. Первый тип соответствует норме, отмечен на 30 глазах (в 27,7% случаев). В норме в фациях СЖ наблюдают четко выделенный периферический пояс кристаллизации в виде равномерной или волнообразной полосы с характерными радиально или хаотично направленными трещинами. Промежуточный пояс представлен папоротникообразными кристаллами с прямыми или изогнутыми лучами первого и второго порядка; центральный пояс – мелкими или крупными полиморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации соответствует пропорции 1:3,5:3 (рис. 1) или 1:2:4 (рис. 2).

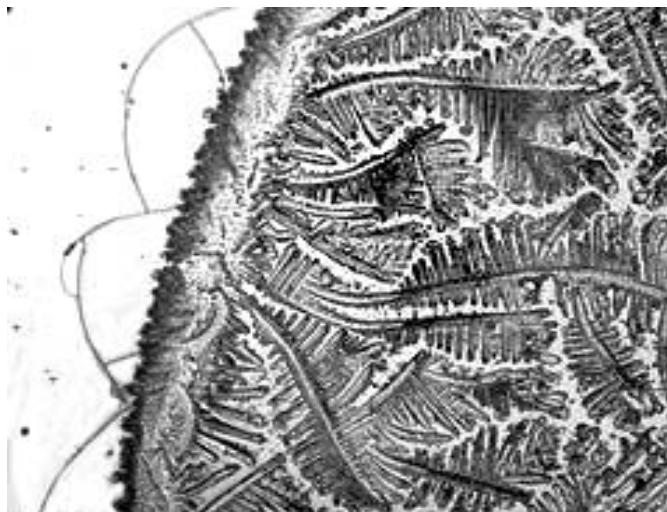


Рис. 1. Фрагмент фации СЖ в норме. Пациентка М., 75 лет, правый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта правого глаза, начальная катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40^х. Равномерный периферический пояс с дугообразными трещинами, в промежуточном поясе папоротникообразные кристаллы с длинными осевыми лучами. Соотношение поясов кристаллизации соответствует 1:3,5:3.

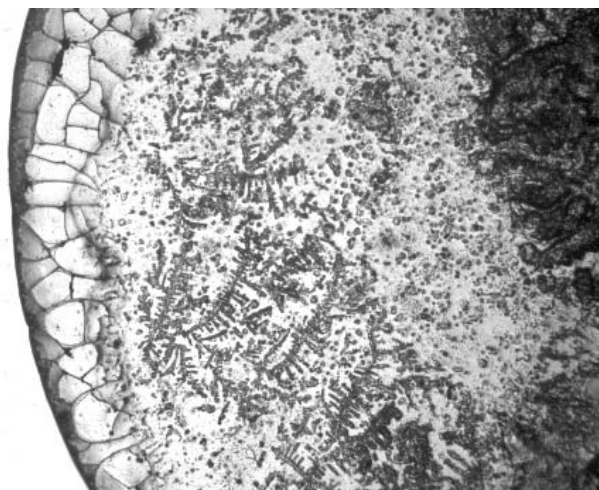


Рис. 2. Фрагмент фации СЖ в норме. Пациентка Д., 74 года, левый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта левого глаза, артефакция правого глаза, ССГ. Увеличение 40^х. Волнообразный с хаотичными трещинами периферический пояс, папоротникообразные кристаллы с тонкими и короткими осевыми лучами, расширен центральный пояс с мелкими аморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации – 1:2:4.

Аналогичная картина в кристаллограмме слезной жидкости описана в работах Г.А. Шилкина и соавт. [5]. Так, авторы изучали особенности кристаллографии нативной слезы при различных дистрофических заболеваниях глаза, в том числе у пациентов с катарактой.

Второй тип кристаллизации СЖ наблюдали на 79 глазах (72,3%). В данных случаях в кристаллограмме СЖ отметили патологические признаки, которые проявляются в виде нарушения формирования поясов кристаллизации, отсутствии четкой морфологической картины кристаллов. Соотношение поясов кристаллизации варьирует в таких пропорциях: 1:0:6–8 (рис. 3) или 1:1,5:4,5 (рис. 4).

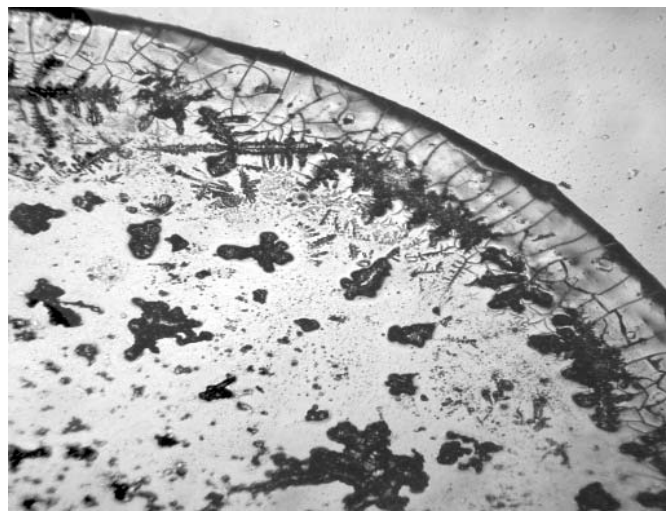


Рис. 3. Фрагмент фации СЖ с патологическими признаками. Пациентка Г., 78 лет, правый глаз. Д/з.: Незрелая катаракта правого глаза, артефакция левого глаза, ССГ. Увеличение 40^х. Выражен периферический пояс с хаотичными трещинами, промежуточный пояс не выражен, центральный пояс представлен аморфными кристаллами. Соотношение поясов кристаллизации: 1:0:6–8.

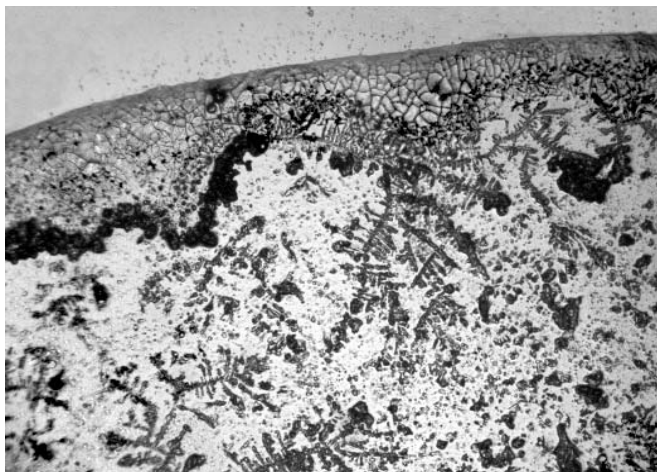


Рис. 4. Фрагмент фации СЖ с патологическими признаками. Пациент К., 69 лет, левый глаз. Д/з.: незрелая катаракта левого глаза, артефакция правого глаза. Увеличение 40 \times . Волнообразный периферический пояс с мелкими трещинами. В промежуточном поясе хаотично расположены обрывистые папоротникообразные кристаллы, мелкие аморфные кристаллы в центральной зоне. Соотношение поясов кристаллизации 1:1,5:4,5.

Периферический пояс кристаллизации не имеет четких границ, характерно редкое хаотичное растрескивание. Промежуточный пояс не выражен, хаотично расположены прерывистые лучи папоротникообразных кристаллов, отложение крупных аморфных конгломератов в зоне промежуточного пояса, расширение центральной зоны кристаллизации с мелкими аморфными или четырехугольными кристаллами.

Изменение ширины поясов кристаллизации СЖ свидетельствует о снижении концентрации веществ, соответствующих данному поясу. Так, для промежуточного пояса характерна кристаллизация веществ со средней молекулярной массой – альбумины, иммуноглобулины, полисахариды и т.д. Подобные характерные изменения в кристаллографической картине слезной жидкости описаны в работах Н.Г. Завгородней и О.А. Исаковой. Авторы исследовали особенности качественного состава слезной жидкости у пациентов с катарактой и с синдромом сухого глаза [1].

Среди всех осмотренных образцов фаций нативной слезы отмечены атипичные кристаллы в промежуточной зоне фаций нативной слезы, собранной с 12 глаз, что составляет 11% случаев. Кристаллы имеют крестообразную форму с толстыми короткими лучами. Крестообразные кристаллы представлены в промежуточной зоне как один морфотип (рис. 5) либо могут быть «вставлены» среди папоротникообразных кристаллов (рис. 6).

В доступной научной литературе мы не нашли описания этого феномена кристаллизации слезы или соответствия этого признака той или иной глазной патологии.

Спустя 4 дня инстилляций препаратов проведено повторное обследование пациентов. При анализе данных кристаллографии СЖ после инстилляций топических ФХ отметили ряд специфических изменений, связанных с кристаллизацией лекарственного вещества в фации СЖ.

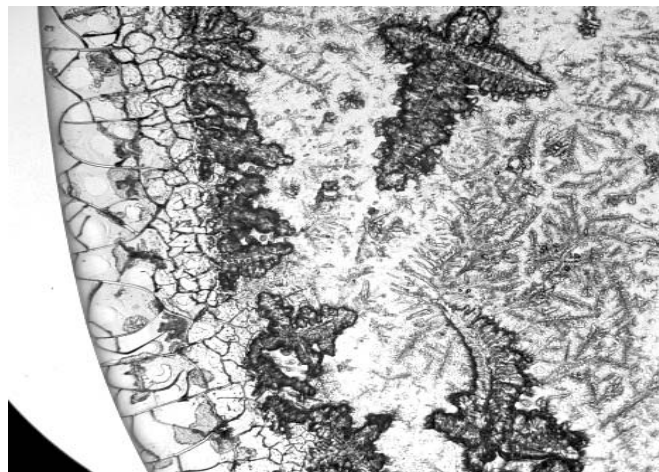


Рис. 5. Фрагмент фации слезы, феномен крестообразных кристаллов. Пациентка Н., 60 лет, правый глаз. Д/з.: зрелая катаракта правого глаза, незрелая катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40 \times . Четко выражен периферический пояс, промежуточный пояс представлен крупными крестообразными кристаллами.



Рис. 6. Фрагмент фации слезы, феномен крестообразных кристаллов. Пациент К., 73 года, правый глаз. Д/з.: незрелая катаракта обоих глаз, ССГ. Увеличение 40 \times . Краевая зона четко сформирована, хаотичные трещины, в промежуточной зоне крестообразные кристаллы «вставлены» среди папоротникообразных, препятствуя их четкому формированию.

Молярный вес моксифлоксацина составляет 401,4 г/моль, согласно физико-химическим закономерностям кристаллообразования в сложных растворах, в процессе кристаллизации слезной жидкости после инстилляций моксифлоксацина появление его кристаллов можно ожидать в промежуточной зоне кристаллограммы.

После инстилляций 0,5% моксифлоксацина в кристаллографии нативной слезы у пациентов с патологическими признаками в кристаллограмме СЖ отмечается нормализацию пространственной ориентации слезной жидкости. Появляется четкое разделение зон кристаллизации, в промежуточном поясе определяется рост папоротникообразных кристаллов с изогнутыми лучами, в зоне перехода промежуточного пояса в центральный рост папоротникообразных кристаллов прерывается отложениями крупных чешуйчатых кристаллов (рис. 7 А, В).

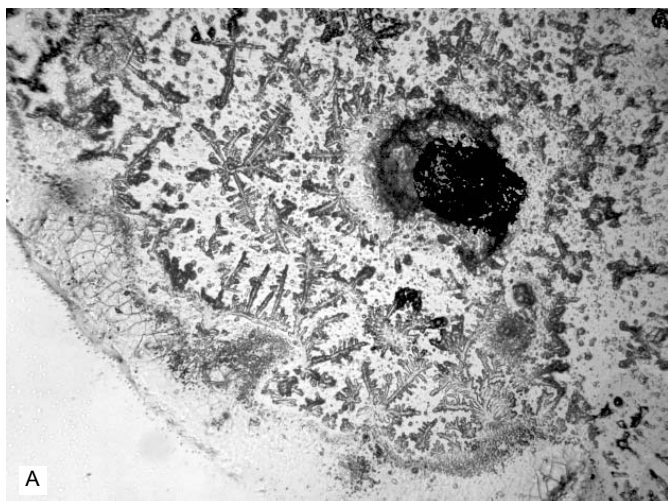


Рис. 7. Фрагменты фации слезы, правый глаз, пациент А., 45 лет. Д/з.: Зрелая катаракта правого глаза, начальная катаракта левого глаза, ССГ. Увеличение 40^х. А. Фация нативной слезы с патологическими признаками: волнообразный периферический пояс, промежуточная зона не выражена, обрывистые лучи папоротникообразных кристаллов. В. Фация нативной слезы после 4 дней инстилляций 0,5% моксифлоксацина. Периферический пояс равномерный, четко выражен, в промежуточной зоне – рост извилистых папоротникообразных кристаллов. Отложение чешуйчатых кристаллов в зоне перехода промежуточного в центральный пояс кристаллизации.

Появление чешуйчатых кристаллов в кристаллографии нативной слезы после инстилляций 0,5% моксифлоксацина связано, вероятно, с кристаллизацией борной кислоты, которая входит в состав коммерческого препарата «Vigamox» как буферный компонент. По физико-химическим свойствам борная кислота – бесцветное кристаллическое вещество с молярным весом 61,83 г/моль, слаборастворимое в воде, в сухом виде формирует мелкие чешуйчатые кристаллы, местом ее кристаллизации в фации слезы будет центральная зона.

Молярный вес левофлоксацина составляет 361,4 г/моль. Исходя из физико-химических принципов кристаллообразования, кристаллизацию его молекул в капле нативной слезы можно ожидать в промежуточной зоне. После инстилляций 0,5% левофлоксацина в кристаллографии нативной слезы отметили следующие изменения. У пациентов как с

нормальным типом кристаллограммы, так и с признаками патологии в кристаллограмме СЖ отмечают формирование четкого широкого периферического пояса кристаллизации с включениями из точечных кристаллов, промежуточный пояс представлен ветвистыми кристаллами, исходящими из единой точки кристаллизации (рис. 8 А,В).

Анализ полученных данных ИЦ исследования конъюнктивы с применением балльной системы оценки препаратов показывает, что среди всех обследованных пациентов только на 7 глазах (13,2% случаев) цитологическая картина эпителия конъюнктивы соответствует норме. Легкая дистрофия эпителия конъюнктивы отмечена на 11 глазах (18,4%). Средняя степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы наиболее распространена, ее обнаружили на 22 глазах (42,1%). Тяжелая степень дистрофии эпителия конъюнктивы – на 14 глазах (26,3%).

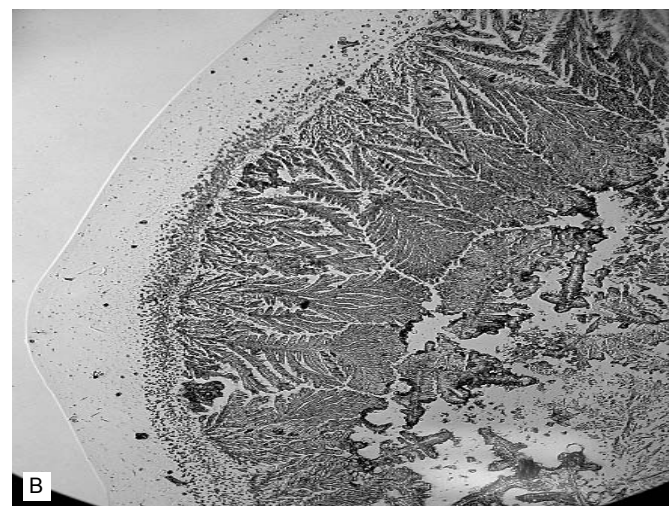


Рис. 8. Фрагмент фации слезы, правый глаз, пациентка Л., 68 лет. Д/з.: Зрелая катаракта правого глаза, незрелая катаракта левого глаза. Увеличение 40^х. А. Фрагмент фации слезы с патологическими признаками: периферический пояс достаточно выражен, хаотичное растрескивание, промежуточный пояс представлен короткими прерывистыми лучами папоротникообразных кристаллов, расположенных хаотично. В. Фрагмент фации слезы после инстилляций 0,5% левофлоксацина. Расширение периферического пояса с отложением точечных кристаллов, в промежуточном поясе – ветвистые кристаллы, исходящие из единой точки кристаллизации.



Полученные данные свидетельствуют о преимуществе иммуноопосредованного воспаления в патогенезе ССГ у обследованных пациентов. По данным специализированной литературы, распространенность ССГ в популяции коррелирует с возрастом пациентов. В.В. Бржеский и Е.Е. Сомов указывают на большую распространенность ССГ – около 67% среди пациентов старше 50 лет [4]. Ю.И. Кудряшова показала, что 8,4% пациентов с проявлениями ССГ имеют клинические проявления болезни Шегрена, а 91,6% пациентов – синдром Шегрена с клинически разными иммуноопосредованными системными заболеваниями [3]. По данным разных авторов, от 19 до 32% случаев развития ССГ ассоциируется с синдромом Шегрена. Большинство исследователей полагают, что в патогенезе ССГ у возрастных пациентов преобладают механизмы иммуноопосредованного воспаления глазной поверхности с различными механизмами развития.

ИЦ метод исследования конъюнктивы – важная составляющая в диагностике ССГ, позволяющая оценить степень и характер повреждений глазной поверхности. По результатам нашего исследования, нормальная цитологическая картина эпителия конъюнктивы у обследованных пациентов отмечена в 13,2%; в 86,8% случаев обнаружены признаки дистрофии эпителия конъюнктивы различной степени выраженности.

Так, 11 ИЦ препаратов (11 глаз, 18,2%) имеют признаки легкой степени дистрофии эпителия конъюнктивы. Отмечено уменьшение плотности эпителиальных клеток конъюнктивы, снижение количества бокаловидных клеток в поле зрения, препараты могут содержать лимфоциты и фиброциты, наличие которых говорит о воспалительном процессе в эпителиальном пласте конъюнктивы. Если лимфоциты в норме могут быть в цитологическом препарате эпителия конъюнктивы, то наличие фиброцитов в структуре эпителиального пласта конъюнктивы является признаком патологии. Функция фиброцитов в тканевой системе – восстановление ее поврежденного матрикса путем активного синтеза компонентов межклеточного матрикса. Кроме того, фиброциты могут приобретать свойства фагоцитоза при определенной иммунной стимуляции.

В 22 ИЦ препаратах (22 глаза, 42,1%) отмечена дистрофия эпителия конъюнктивы средней степени тяжести, что проявляется в виде нарушения латеральных межклеточных взаимосвязей между эпителиальными клетками, они разрознены или формируют мелкие группы, отмечают их выраженные дистрофические изменения (увеличение объема цитоплазмы, кариорексис, единично кариолизис), а также отсутствие бокаловидных клеток, активной инфильтрации лимфоцитами и фиброцитами.

В 14 ИЦ препаратах (14 глаз, 26,3%) случаев отмечены дистрофические изменения эпителия конъюнктивы критического уровня со значительной потерей эпителиальной клеточной массы, признаками активного разрушения эпителиальных клеток в виде множественного кариорексиса и кариолизиса, выраженной инфильтрации лимфоцитами и фиброцитами.

Для обнаружения диагностических признаков, позволяющих дать оценку степени выраженности дистрофических изменений эпителия конъюнктивы, выполнили ранговую корреляцию по Спирмену между данными анализа кристаллографии нативной слезы и цитологическим статусом эпителия конъюнктивы. Анализ корреляционных зависимостей показал статистически достоверную положительную связь ($r=0,53$ по Спирмену) между наличием крестообразных кристаллов в кристаллографии СЖ и тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы.

Формирование четкого кристаллического рисунка того или иного вещества зависит от концентрации данного вещества в растворе. Феномен крестообразной кристаллизации в фации СЖ может быть связан с высокой концентрацией маркеров воспаления (интерлейкинов, цитокинов) в СЖ на фоне тяжелых дистрофических изменений эпителия конъюнктивы, которые сопряжены с активной воспалительной инфильтрацией эпителиального пласта. Таким образом, феномен крестообразной кристаллизации в фации СЖ можно считать специфическим достоверным признаком активного разрушения эпителия конъюнктивы на фоне дистрофии тяжелой степени.

Анализ ИЦ исследования конъюнктивы пациентов после инстилляций топических ФХ показал, что инстилляцией как 0,5% левофлоксацина с консервантом, так и 0,5% моксифлоксацина без консерванта в равной мере оказывают повреждающее действие на эпителий конъюнктивы.

У пациентов первой и второй группы с нормальной цитологической картиной эпителия конъюнктивы после инстилляций препаратов отмечены изменения эпителиоцитов, соответствующие легкой степени дистрофии, что преимущественно проявляется в значительном уменьшении или отсутствии бокаловидных клеток, умеренном увеличении объема цитоплазмы эпителиальных клеток. Инстилляцией препаратов на фоне легкой и средней степени дистрофии эпителия конъюнктивы вызывают усиление дистрофических изменений до тяжелой степени, что проявляется резкими изменениями ядерно-цитоплазматического соотношения, выраженным увеличением объема цитоплазмы, активацией процессов кариорексиса, кариолизиса. Инстилляцией как 0,5% моксифлоксацина, так и 0,5% левофлоксацина только усугубляют степень тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы у пациентов с исходно тяжелой дистрофией.

Статистическая обработка данных не показала достоверно значимой разницы между показателями первой и второй группы при использовании U критерия Манна-Уитни.

Выводы

1. Анализ данных кристаллографии нативной слезы показал, что при первичном обследовании 28 пациентов (30 глаз, 27,7%) определяется нормальный тип кристаллограммы. У 74 пациентов (79 глаз, 72,3%) отмечена кристаллизация нативной слезы с признаками патологии. Особенности морфологической структуры кристаллограммы нативной слезы обследованных пациентов соответствуют изменениям, характерным для пациентов с катарактой и синдромом сухого глаза.



2. У 12 пациентов (11% случаев) в кристаллограмме нативной слезы обнаружен специфический морфотип кристаллов в виде крестов с четкими короткими лучами. Наличие этого феномена имеет высокую статистически значимую связь с тяжелой степенью дистрофии эпителия конъюнктивы ($r=0,53$ по Спирмену). Значит, феномен крестообразной кристаллизации в фации нативной слезы может служить достоверным диагностическим критерием в оценке степени тяжести дистрофии эпителия конъюнктивы.

3. Изменения в кристаллограмме нативной слезы после инстилляций как 0,5% моксифлоксацина, так и 0,5% левофлоксацина связаны с включением в кристаллизацию молекул лекарственного вещества, а также других ком-

понентов глазных капель, как в случае с инстилляциями моксифлоксацина.

4. ИЦ картина эпителия конъюнктивы в 7 препаратах (7 глаз, 13,2%) соответствует норме, в 47 ИЦ препаратах (47 глаз, 86,8%) имеет признаки дистрофии различной степени выраженности, что свидетельствует о преимуществе иммуноопосредованного воспаления в патогенезе ССГ у обследованных пациентов.

5. Инстилляции 0,5% моксифлоксацина без консерванта и 0,5% левофлоксацина с консервантом БАХ в равной степени ухудшают цитологический статус эпителия конъюнктивы как у пациентов с исходно нормальной цитологической картиной, так и при дистрофических изменениях эпителия конъюнктивы различной степени выраженности.

Список литературы

1. Завгородняя Н.Г. Ранняя диагностика синдрома «сухого глаза» по оценке качественного состава слезы / Н.Г. Завгородняя, О.А. Исакова // Офтальмологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 18–20.
 2. Колединцев М.Н. Современные методы анализа слезной жидкости / М.Н. Колединцев, Н.В. Майчук // Новое в офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 32–38.
 3. Кудряшова Ю.И. Роль иммуноопосредованного воспаления в развитии синдрома «сухого глаза» / Ю.И. Кудряшова // Офтальмологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 40–43.
 4. Бржеский В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – СПб.: Левша, 2003. – 119 с.
 5. Шилкин Г.А. Результаты кристаллографического анализа слезной жидкости при различных формах дистрофической патологии глаза / Г.А. Шилкин, Н.С. Ярцева, И.Б. Медведев // Офтальмохирургия. – 1997. – № 2. – С. 86–92.
 6. Малюгин Б.Э. Фармакологические сопровождение современной хирургии катаракты / [Б.Э. Малюгин, А.А. Шпак, Т.А. Морозова]. – М.: Офтальмология, 2011. – 27 с.
 7. Chang D.F. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Result of the 2007 ASRS member survey / [D.F. Chang, R. Braga-Mele, N. Mamalis et al.] // J. Cataract. Refract. Surgery. – 2007. – № 33. – P. 1801–1805.
 8. Donaldson K.E. The effect of moxifloxacin on the normal human cornea / K.E. Donaldson, F.B. Marangon // Current Medical Research and Opinion. – 2006. – № 10(22). – P. 2073–2078.
 9. Kim S.-Y. Comparison of effect and corneal epithelial toxicity of levofloxacin and moxifloxacin in vitro / S.-Y. Kim, J.-A. Lim // Cornea. – 2007. – № 6(26). – P. 720–725.
 10. Watanabe R. Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effect on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium / R. Watanabe, T. Nakazawa // Clinical Ophthalmology. – 2010. – № 4. – P. 1181–1187.
- ### References
1. Zavgorodnyaya, N. G., & Isakova, O. A. (2005) Rannyya diagnostika sindroma «sukhogo glaza» po ocenke kachestvennogo sostava slezy [Early diagnosis of the syndrome of “dry eye” to assess the qualitative composition of tears]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 5, 18–20. [in Ukrainian].
 2. Koledincev, M. N., & Majchuk, N. V. (2002) Sovremennyye metody analiza sleznoj zhidkosti [Modern methods of analysis of tear fluid]. *Novoe v oftalmologii*, 4, 32–38. [in Russian].
 3. Kudryashova Yu. I. (2006) Rol' immunooposredovannogo vospaleniya v razvitiy sindroma «sukhogo glaza» [The role of immune-mediated inflammation in the development of the syndrome of «dry eye»]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 4, 40–43. [in Ukrainian].
 4. Brzheski, B. V., & Somov, E. E. (2003) *Rogovichno-conyunktivalnij kseroz (diagnostica, clinica, lechenie)* [Corneal-conjunctival xerosis (diagnosis, clinical, treatment)]. Saint-Petersburg. [in Russian].
 5. Shilkin, G. A., Yarceva, N. S., & Medvedev, I. B. (1997) Rezul'taty kristallograficheskogo analiza sleznoj zhidkosti pri razlichnykh formakh distroficheskoy patologii glaza [Results of crystallographic analysis of tear fluid in various forms of dystrophic pathology]. *Oftal'mokhirurgiya*, 2, 86–92.
 6. Malyugin, B. E., Shpak, A. A., & Morozova, T. A. (2011). *Farmatsevticheskoe soprovozhdenie sovremennoj khirurgii kataracty* [Pharmacological support of modern cataract surgery]. Moscow: *Oftal'mokogiya* [in Russian].
 7. Chang, D. F., Braga-Mele, R., Mamalis, N., et al. (2007) Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Result of the 2007 ASRS member survey. *J. Cataract. Refract. Surgery*, 33, 1801–1805.
 8. Donaldson, K. E. & Marangon, F. B. (2006) The effect of moxifloxacin on the normal human cornea. *Current Medical Research and Opinion*, 10(22), 2073–2078.
 9. Kim, S.-Y., & Lim, J.-A. (2007) Comparison of effect and corneal epithelial toxicity of levofloxacin and moxifloxacin in vitro. *Cornea*, 6(26), 720–725.
 10. Watanabe, R., & Nakazawa, T. (2010) Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effect on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium. *Clinical Ophthalmology*, 4, 1181–1187. doi: 10.2147/OPHT.S13672.

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н, профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Брижань А.А., заочный аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, врач-офтальмолог, Запорожская клиника современной офтальмологии «ВІЗУС», E-mail: anna_krivoruchko@ukr.net.

Поступила в редакцию 19.03.2014 г.



УДК 617.7 – 007.681:617.741 – 004.1] – 089.28 – 035

Н. Г. Завгородняя, Т. П. Гайдаржи

Хирургическая активация естественного увеосклерального оттока и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы в комбинированном лечении больных с сочетанием глаукомы и катаракты

*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** увеосклеральный отток, факоэмульсификация, глаукома, катаракта.

Актуальной проблемой современной офтальмологии является хирургическое лечение больных с сочетанием глаукомы и катаракты, которое отмечают у 17–76% пациентов. С целью улучшения результатов хирургического лечения изучены результаты терапии 15 пациентов (18 глаз) с использованием нового модифицированного способа комбинированного лечения глаукомы и катаракты. Лечение проведено методом хирургической активации естественного увеосклерального оттока с имплантацией антиглаукомного коллагенового дренажа Ксенопласт в сочетании с факоэмульсификацией катаракты и имплантацией интраокулярной линзы. В послеоперационном периоде отмечено статистически достоверное снижение внутриглазного давления и улучшение показателей остроты зрения в сравнении с дооперационными данными. Это свидетельствует, что сочетание предложенного способа хирургической активации естественного увеосклерального оттока с факоэмульсификацией катаракты является эффективной операцией при различных стадиях глаукоматозного процесса и помутнения хрусталика.

Хірургічна активація природного увеосклерального відтоку і факоемультсифікація з імплантацією інтраокулярної лінзи в комбінованому лікуванні хворих із поєднанням глаукоми та катаракти

Н. Г. Завгородня, Т. П. Гайдаржі

Актуальною проблемою сучасної офтальмології є хірургічне лікування хворих із поєднанням глаукоми і катаракти, яке визначають у 17–76% пацієнтів. З метою покращення результатів хірургічного лікування таких пацієнтів вивчили результати терапії 15 пацієнтів (18 очей) із використанням нового модифікованого способу комбінованого лікування глаукоми і катаракти. Лікування виконали методом хірургічної активації природного увеосклерального відтоку з імплантацією антиглаукомного колагенового дренажу Ксенопласт у поєднанні з факоемультсифікацією катаракти й імплантацією інтраокулярної лінзи. У післяопераційному періоді відзначили статистично вірогідне зниження внутрішньоочного тиску і поліпшення показників гостроти зору у порівнянні з доопераційними даними. Це свідчить, що поєднання запропонованого способу хірургічної активації природного увеосклерального відтоку з факоемультсифікацією катаракти є ефективною операцією при різних стадіях глаукоматозного процесу і помутніння кришталика.

Ключові слова: увеосклеральний відтік, факоемультсифікація, глаукома, катаракта.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 59–62*

Surgical natural uveoscleral outflow activation and phacoemulsification with intraocular lens implantation in the combined treatment of patients with glaucoma and cataract combination

N. G. Zavgorodnya, T. P. Gaidarzhi

Aim. Surgery of glaucoma in combination with cataract is an important modern ophthalmology issue. Combination of the diseases can be met in 17-76 % patients.

Methods and results. To deal with the task in a most effective way we used a new kind of surgery by activating of a natural uveoscleral outflow with implantation of antiglaucomatous collagenous drain Xenoplast in combination with cataract phacoemulsification and implantation of intraocular lens in 15 patients (18 eyes). Statistically proved postoperative decline of ophthalmotonus and improvement of sight sharpness indexes comparing to preoperative data was established.

Conclusion. That shows the combination of a proposed natural uveoscleral outflow surgical activation and cataract phacoemulsification to be an effective strategy at different stages of glaucomatous process and phacoscotasmus.

Key words: Uveoscleral outflow, Phacoemulsification, Glaucoma, Cataract.*Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 59–62*

Актуальной проблемой современной офтальмологии является хирургическое лечение больных с сочетанием глаукомы и катаракты, которое отмечают у 17–76% пациентов [5]. Отсутствие своевременного эффективного лечения этой патологии в большинстве случаев приводит к стойкой слепоте и инвалидизации [2,5,7,8,10]. В связи с этим все большее число авторов отдают предпочтение широкому внедрению симультанных операций, позволяющих одномоментно выполнять коррекцию как внутриглазного давления (ВГД), так и зрительных функций, потерянных в связи с помутнением хрусталика [3,5,6,8–13].

Стремительное развитие хирургической офтальмологии привело к созданию новых возможностей для одновременного лечения глаукомы и катаракты у одного больного [6,12,13]. Сегодня описано достаточно большое количество операций и их модификаций у больных с сочетанием этих патологий [5,9,11,13]. Однако они не всегда в равной мере эффективно способствуют нормализации ВГД и восстановлению зрительных функций, но могут приводить к развитию послеоперационных осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, что требует повторных оперативных вмешательств [3].

© Н. Г. Завгородняя, Т. П. Гайдаржи, 2014



С целью решения затронутой проблемы мы внедрили в клиническую практику новый модифицированный способ комбинированного лечения глаукомы и катаракты, заключающийся в хирургической активации естественного увеосклерального оттока в сочетании с факоэмульсификацией катаракты (ФЭК) и имплантацией интраокулярной линзы.

Цель работы

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты путем комбинированного выполнения ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы и хирургической активации естественного увеосклерального оттока.

Пациенты и методы исследования

Изучены результаты лечения 15 пациентов (18 глаз) с глаукомой и катарактой, у которых проведено комбинированное хирургическое лечение – ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы и хирургическая активация увеосклерального оттока путем эндовискоканалостомии с локальным циклодиализом и имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт (ДКА – дренаж коллагеновый антиглаукомный), состоящего из нерастворимого коллагена типа I (выделен из костной ткани сельскохозяйственных животных) и насыщен сульфатированными гликозаминогликанами), который был предложен С.Ю. Анисимовой и соавт. [1,4]. Возраст больных варьировал от 60 до 85 лет, средний возраст – 73,4±6,5 лет. У всех больных с катарактой диагностирована первичная открытоугольная глаукома с открытым углом передней камеры (18 глаз). Начальная стадия первичной открытоугольной глаукомой отмечена на 6 глазах (33,4%), развитая – на 8 (44,4%), далекозашедшая – на 4 (22,2%), пациентов с терминальной глаукомой не оперировали (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от стадии глаукомы

Стадия	Количество глаз	%
Начальная (I)	6	33,4
Развитая (II)	8	44,4
Далекозашедшая (III)	4	22,2
Терминальная (IV)	-	-

Диагноз глаукомы и катаракты устанавливали на основании общеклинических и офтальмологических обследований. Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения по стандартной методике, тонометрию по Маклакову, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование поля зрения.

Острота зрения до операции варьировала в широких пределах и не имела приближенно нормального распределения. В связи с этим данные описывали медианой и 80% интерперцентильным размахом: между 10-м и 90-м процентиллями, то есть до операции острота зрения составила 0,1 (10-й процентиль – 0,01; 90-й процентиль – 0,7). Данные представляли в виде 0,1 (0,01–0,7).

Внутриглазное давление до операции не компенсировалось применением гипотензивных препаратов и составляло 29,6±5,0 мм рт. ст.

Катарактальный и антиглаукоматозный компонент операции выполняли через общий доступ. Первый этап – факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы через роговичный туннельный разрез длиной 2,75 мм. После удаления катаракты и имплантации интраокулярной линзы в капсульный мешок переходили к предложенному нами модифицированному способу хирургической активации увеосклерального оттока путем имплантации коллагенового дренажа Ксенопласт (ДКА). На 6 часах шпателем разрушали трабекулярную сеть, выполняли гидродиссекцию супрахориоидального пространства и вискодиализ цилиарного тела. После этого один конец пористого дренажа Ксенопласт погружали под цилиарное тело в направлении к супрахориоидальному пространству, а другой оставляли в передней камере (рис. 1).



Рис. 1. Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза. Положение дренажа в супрахориоидальном пространстве: один конец дренажа в передней камере, другой – в супрахориоидальном пространстве.

Всем больным после операции назначали противовоспалительную и антибактериальную терапию. В раннем послеоперационном периоде и через 6, 12 и 24 месяца проверяли остроту зрения, проводили тонометрию по Маклакову, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование поля зрения, тонографию по Нестерову; результаты сравнивали с данными, полученными до операции.

Статистическую обработку результатов провели с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0, Statsoft, Inc. 1984-2001 с применением параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали результаты при P<0,05.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования отмечено статистически достоверное снижение ВГД в послеоперационном периоде, динамика которого представлена на рис. 2.

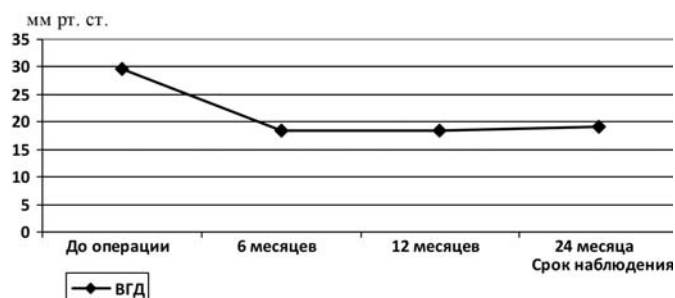


Рис. 2. Динамика истинного внутриглазного давления (P_0) до и после операции.

При проведении тонографии до операции показатель P_0 составил в среднем $29,6 \pm 5,0$, коэффициент легкости оттока – $0,12 \pm 0,04$ (табл. 2). Через 6 месяцев после операции показатели P_0 и коэффициент легкости оттока улучшились и составили $18,4 \pm 2,4$ и $0,19 \pm 0,04$ соответственно. Через 12 месяцев и 2 года (24 месяца) эти показатели практически не изменились и сохранились в пределах нормальных значений (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей внутриглазного давления до и после хирургического лечения

	До операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции	24 месяца после операции
C	$0,12 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,21 \pm 0,04^*$	$0,21 \pm 0,03^*$
P_0 , (мм рт. ст.)	$29,6 \pm 5,0$	$18,4 \pm 2,4^*$	$18,4 \pm 1,6^*$	$19,2 \pm 2,4^*$

Примечание: * – $P < 0,05$ при сравнении с дооперационными данными; P_0 – истинное внутриглазное давление; C – коэффициент легкости оттока.

У 7 (39,0%) пациентов (7 глаз) для компенсации ВГД потребовалось применение гипотензивных капель.

До операции показатель остроты зрения составил 0,1 (10-й перцентиль – 0,01; 90-й перцентиль – 0,7). В послеоперационном периоде отмечено улучшение остроты зрения по сравнению с дооперационными данными. Через 6, 12 и 24 месяца эти показатели составили 0,45 (0,1–1,0); 0,45 (0,1–1,0); 0,45 (0,1–0,9) соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей остроты зрения до и после хирургического лечения

	До операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции	24 месяца после операции
Острота зрения	0,1 (0,01–0,7)	0,45* (0,1–1,0)	0,45* (0,1–1,0)	0,45* (0,1–0,9)

Примечание: * – $P < 0,05$ при сравнении с дооперационными данными.

У всех больных, оперированных по нашей методике, острота зрения в послеоперационном периоде улучшилась и практически не изменилась в течение всего периода на-

блюдения (24 месяца), что наглядно представлено на рис. 3. Сохранению зрительных функций способствовало стойкое сохранение нормальных цифр ВГД после операции, независимо от стадии глаукомного процесса.

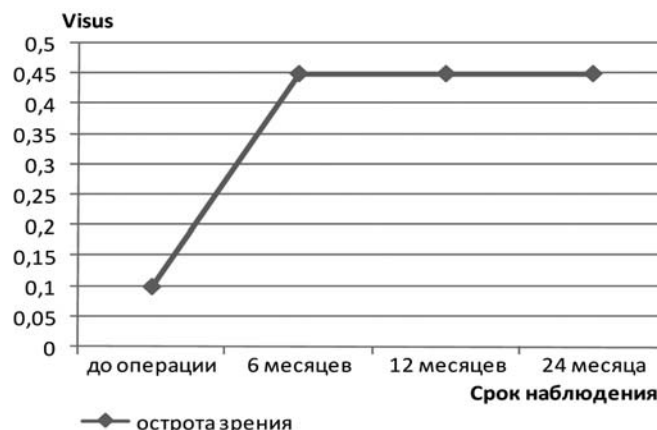


Рис. 3. Динамика остроты зрения до и после операции.

В интра- и послеоперационном периодах осложнений не отмечено. Средняя продолжительность лечения больных в стационаре составила $8,6 \pm 3,4$ дня.

Выводы

Сочетание катаракты и глаукомы является показанием к одномоментному комбинированному хирургическому лечению.

Сочетание предложенного способа хирургической активации естественного увеосклерального оттока с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт с факоэмульсификацией катаракты – эффективная операция, позволяющая добиться выраженного гипотензивного эффекта и улучшения остроты зрения в отдаленном послеоперационном периоде.

Собственный опыт применения предложенного способа комбинированного хирургического лечения глаукомы и катаракты и полученные результаты позволяют рекомендовать ангулярно-увеальное дренирование с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт в сочетании с факоэмульсификацией катаракты в качестве альтернативной операции при различных стадиях глаукоматозного процесса и помутнения хрусталика.

Перспективы дальнейших научных исследований.

Динамика внутриглазного давления и остроты зрения, выраженный гипотензивный эффект позволяют рекомендовать сочетание ангулярно-увеального дренирования с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт в сочетании с факоэмульсификацией катаракты для одномоментного хирургического лечения глаукомы и катаракты. Возможности комбинированной хирургии в лечении данной патологии требуют дальнейшего изучения и расширения показаний к выполнению симультанных операций с целью повышения эффективности хирургического лечения глаукомы в сочетании с помутнением хрусталика.

Список литературы

1. Анисимова С.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеградации коллагенового дренажа / С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов, И.В. Рогачева // Глаукома. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
2. Завгородняя Н.Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н.Г. Завгородняя, Н.В. Пасечникова. – Запорожье : Орбита-ЮГ, 2010. – 192 с.
3. Комбинированное хирургическое лечение катаракты и глаукомы у больных с псевдоэкзофиальным синдромом



- / [В.В. Нероев, А.М. Бессмертный, О.А. Киселева и др.] // Офтальмология. – 2008. – Т. 5. – № 2. – С. 4–7.
- Патофизиологические особенности и преимущества использования нового биологического имплантата ДКА в хирургическом лечении глаукомы / [С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, И.В. Рогачева и др.] // Офтальмохирургия. – 2006. – № 4. – С. 10–13.
 - Результаты одномоментной и разделенной хирургии катаракты и глаукомы / [В. Кумар, Н.В. Душин, Е.А. Усольцева и др.] // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 33–38.
 - Ретиномография в оценке динамики глаукомного процесса после факоэмульсификации и трабекулотомии ab interno / [Н.Ю. Юсеф, А.С. Введенский, Э.Э. Казарян и др.] // Глаукома. – 2009. – № 2. – С. 37–39.
 - Сметанкин И.Г. Динамика внутриглазного давления у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой после факоэмульсификации катаракты с использованием коаксиальной и бимануальной методик / И.Г. Сметанкин // Глаукома. – 2008. – № 4. – С. 32–34.
 - Современные возможности «ab interno» трабекулэктомии с использованием операционной системы «trabectome» у больных первичной открытоугольной глаукомой и катарактой / [С.К. Дмитриев, Т.В. Душенчук, Ю.М. Лазарь и др.] // Офтальмологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 33–37.
 - Факоэмульсификация катаракты в сочетании с имплантацией металлического мини-шунта по модифицированной методике – новый способ одномоментного хирургического лечения открытоугольной глаукомы и осложненной катаракты / [И.Л. Бессонов, Ю.А. Гусев, В.Н. Трубилин и др.] // Офтальмология. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 9–12.
 - Юсеф Ю.Н. Экстракция катаракты у больных с открытоугольной глаукомой / Ю.Н. Юсеф, А.С. Введенский // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 3. – С. 59–62.
 - Combined cataract-glaucoma surgery using the intracanalicular Eyepass glaucoma implant: first clinical results of a prospective pilot study / [T.S. Dietlein, J.F. Jordan, A. Schild et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2008. – Vol. 34. – № 2. – P. 247–252.
 - Rivier D. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction / D. River, S. Roy, A. Mermoud // J. Cataract Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33. – № 11. – P. 1946–1952.
 - Vass C. Surgical strategies in patients with combined cataract and glaucoma / C. Vass, R. Menapace // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 15. – № 1. – P. 61–66.
 - Anisimova, S. Yu., Anisimov, S. I., & Rogacheva, I. V. (2011) Otdalennye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya refrakternoj glaukomy s ispol'zovaniem stojkogo k biodestrukcii kollagenovogo drenazha [Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma with biodestruction resistant collagen antiglaucomatous drainage]. *Glaucoma*, 2, 28–33. [in Russian].
 - Zavgorodnyaya, N. G., & Pasechnikova, N. V. (2010) *Pervichnaya glaukoma. Novyj vzglyad na staruyu problemu* [Primary glaucoma. New view on an old problem]. Zaporozhye: Orbita-Yug. [in Ukrainian].
 - Neroev, V. V., Isakova, Z. Zh., Bessmertny, A. M., Kiseleva, O. A., & Fatulloeva, N. F. (2008) Kombinirovannoe khirurgicheskoe lechenie katarakty i glaukomy u bol'nykh s psevdое'ksfoliativnym sindromom [Combined surgical treatment of cataract and glaucoma at patients with pseudoexfoliation syndrome]. *Oftal'mologiya*, 5(2), 4–7. [in Russian].
 - Anisimov, S. I., Anisimova, S. Yu., Rogacheva, I. V., Drozdova, G. A., & Larionov, E. V. (2006) Patofiziologicheskie osobennosti i preimushhestva ispol'zovaniya novogo biologicheskogo implantata DKA v khirurgicheskom lechenii glaukomy [Physiopathology features and advantages of the new biological implant DCA use in surgical treatment of glaucoma]. *Oftal'mokhirurgiya*, 4, 10–13. [in Russian].
 - Kumar, V., Dushin, N. V., Usoltseva, E. A., Aldieva, E. M., & Isufaj, E. (2008) Rezul'taty odnomomentnoj i razdelennoj khirurgii katarakty i glaukomy [Outcome of one stage surgery and two stage surgeries for cataract and glaucoma]. *Glaucoma*, 3, 33–38. [in Russian].
 - Iusef, N. Ju. Vvedenskij, A. S., Kazaryan, E. E., Galoyan, N. S., & Tatevosyan A. A. (2009) Retinotomografiya v ocenke dinamiki glaukomnogo processa posle fakoe'mul'sifikacii i trabekulotomii ab interno [Retinotomography in dynamics estimation of glaucomatous process after phacoemulsification and trabeculotomy ab interno]. *Glaucoma*, 2, 37–39. [in Russian].
 - Smetankin, I. G. (2008) Dinamika vnutriglaznogo davleniya u pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj posle fakoe'mul'sifikacii katarakty s ispol'zovaniem koaksial'noj i bimanual'noj metodik [Postoperative intraocular pressure after phaco surgery: bimanual microincision sleeveless phacoemulsification – coaxial phacoemulsification]. *Glaucoma*, 4, 32–34. [in Russian].
 - Dmytriev, S. K., Dushenchuk, T. V., Lazar, Yu. M., & Kondratyeva, E. I. (2012) Sovremennye vozmozhnosti «ab interno» trabekule'ktomii s ispol'zovaniem operacionnoj sistemy «trabectome» u bol'nykh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj i kataraktoj [Modern possibilities of «ab interno» trabeculectomy with the use of the operating system «trabectome» in patients with primary open-angle glaucoma and cataract]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 4, 33–37. [in Russian].
 - Bessonov, I. L., Gusev, J. A., Trubilin, V. N., & Makkaeva, S. M. (2013) [Single-step primary open-angle glaucoma and complicated cataract surgery using modified technique of stainless steel Glaucoma Filtration Device implantation]. *Oftal'mologiya*, 10(3), 9–12. [in Russian].
 - Yusef, Yu. N., & Vvedensky, A. S. (2008) [Cataract extraction in patients with open-angle glaucoma]. *Vestnik oftal'mologii*, 3, 59–62. [in Russian].
 - Dietlein, T. S., Jordan, J. F., Schild, A., Konen, W., Jünemann, A., Lüke, C., & Krieglstein, G. K. (2008) Combined cataract-glaucoma surgery using the intracanalicular Eyepass glaucoma implant: first clinical results of a prospective pilot study. *J Cataract Refract Surg*, 34(2), 247–52. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.09.029.
 - Rivier, D., Roy, S., & Mermoud, A. (2007). Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(11), 1946–1952.
 - Vass, C., & Menapace, R. (2004). Surgical strategies in patients with combined cataract and glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 15(1), 61–66.

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Гайдаржи Т.П., врач-офтальмолог, аспирант, каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: t_pg@mail.ru.

Поступила в редакцию 13.05.2014 г.



УДК 616.98:578.828 ВІЛ:577.1]-06:616.24-002.5-073.7-092

Р. М. Ясінський^{1,2}, А. В. Федорець², А. Г. Макарович², О. О. Коваленко², Д. В. Мірошниченко³

Перекисне окислення білків і ліпідів та антиоксидантна система у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований уперше діагностований туберкульоз легень залежно від вираженості імунodefіциту та клініко-рентгенологічних змін

¹Запорізький державний медичний університет,²КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради,³КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, СНІД, туберкульоз легень.

Нині активно вивчають клініко-рентгенологічні й імунологічні аспекти ко-інфекції. З метою встановлення особливостей окислювального статусу у хворих із ко-інфекцією залежно від вираженості імуносупресії та клініко-рентгенологічних даних обстежили 47 пацієнтів. Продукти перекисного окислення білків визначали за методикою В. Halliwell, перекисного окислення ліпідів – за В.Б. Гавриловим, активність каталази – за М.А. Корольюк, активність СОД – за В. Haglof. Встановили, що в пацієнтів із ВІЛ/СНІД-асоційованим уперше діагностованим туберкульозом легень більш виражене зростання рівнів молекул середніх мас спектра 254 нм характерне при поглибленому імунodefіциті, а підвищення рівнів продуктів перекисного окислення білків і зниження активності каталази – при поширеному туберкульозному або при тяжкому позалегеневому ураженні й у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Перекисное окисление белков и липидов и антиоксидантная система у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от выраженности иммунодефицита и клинико-рентгенологических изменений

Р. Н. Ясинский, А. В. Федорец, А. Г. Макарович, Е. А. Коваленко, Д. В. Мирошниченко

Сегодня активно изучают клинико-рентгенологические и иммунологические аспекты ко-инфекции. С целью определения особенностей окислительного статуса у больных с ко-инфекцией в зависимости от выраженности иммуносупрессии и клинико-рентгенологических данных обследовали 47 пациентов. Продукты перекисного окисления белков определяли по методике В. Halliwell, перекисного окисления липидов – по В.Б. Гаврилову, активность каталазы – по М.А. Корольюк, активность СОД – по В. Haglof. Определено, что у пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких более выраженный рост уровней молекул средних масс спектра 254 нм свойственный глубокому иммунодефициту, а рост уровней продуктов перекисного окисления белков и снижение активности каталазы – распространенному туберкулезному или тяжелому внелегочному поражению и больным с декомпенсированной функцией органов и систем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, туберкулез легких.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 63–66

The protein and lipid peroxidation and antioxidant system in patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on the severity of immunodeficiency, clinical and radiological changes

R. M. Yasinskiy, A. V. Fedorec, A. G. Makarovych, O. O. Kovalenko, D. V. Miroshnychenko

Aim. The clinical, radiological and immunological aspects of co-infection are actively studied nowadays. To identify the peculiarities of oxidative status in patients with HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis depending on the severity of immunosuppression, and clinical and radiological data 47 patients were examined.

Methods and results. Protein peroxidation products were determined with the method by V. Halliwell, lipid peroxidation – with method by V.B. Gavrilo, catalase activity - M.A. Koroljuk method, SOD activity – by V. Haglof. Patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis had mostly marked increase in levels of 254 nm intermediate mass molecules at immunodeficiency.

Conclusion. Rise of protein peroxidation products levels and the decrease of catalase activity at extensive pulmonary or severe extrapulmonary lesions and in cases with multiple organs dysfunction were determined too.

Key words: HIV infections, Acquired Immunodeficiency Syndrome, pulmonary Tuberculosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 63–66

Проблема ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу є актуальною в сучасній фтизіатрії. У спеціалізованій літературі розглядали імуноморфологічні та клініко-рентгенологічні особливості перебігу ко-інфекції. Визначено, що у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз пригнічується функція CD₄-Т-лімфоцитів, а також продукція таких цитокінів, як ІФНγ, ІЛ-2 та ІЛ-4 мононуклеарами периферичної крові[5], переважають ексудативні реакції, і туберкульоз із поглибленням імуносупресії перебігає за типом гіперчутливості негайного типу [4]. Щодо клінічних

особливостей відзначається переважання інтоксикаційного синдрому, частіше трапляється позалегенева локалізація ураження, відповідно до поглиблення імуносупресії нарастають симптоми інтоксикації та рідше визначаються характерні рентгенологічні ознаки туберкульозу [2].

Зміни в оксидантно-антиоксидантному співвідношенні при обох інфекційних захворюваннях [1,3,10], а також при ко-інфекції частково досліджені [8,9,11]. Встановили зростання продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження рівня антиоксидантного захисту (АОЗ)[8,9].



Недостатньо вивченими залишаються особливості окислювального статусу залежно від визначеності імунологічної недостатності, клініко-рентгенологічних особливостей ко-інфекції.

Мета роботи

Встановити особливості окислювального статусу у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень залежно від вираженості імуносупресії та клініко-рентгенологічних даних.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 47 хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень, які перебували на лікуванні у відділеннях КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР та КУ «Центр СНІД» ЗОР. У дослідженні взяли участь 34 (72,3%) чоловіки і 13 (27,7 %) жінок, середній вік – 37,4±1,3 року. ВІЛ-інфекцію виявили при дообстеженні у стаціонарі у 26 випадках (55,3%), до 1 року тому – у 6 хворих (12,8%), від 1 до 5 років – у 7 (14,9%), у 8 пацієнтів (17%) – понад 5 років. Бактеріовиділювачів було 34 (72,3%), деструкції в легенях виявлено у 19 хворих (40,4 %).

Контрольна група – 39 практично здорових осіб, зокрема 22 (56,4%) чоловіки і 17 (43,6%) жінок, середній вік – 32,5±1,7 року.

Поширеним вважали ураження легень при дисемінованих процесах, окрім обмеженого дисемінованого; при інфільтративних процесах з ураженням більше однієї частки, з обсіменінням. Інші варіанти легеневого ураження розцінювали як обмежені. Позалегеновий туберкульоз (ПТБ1) 1 типу – при ураженні органів та систем, окрім нервової системи, 2 типу (ПТБ2) – при ураженні нервової системи. Поліорганна дисфункція (ПД1) 1 типу – при збереженні функціонального стану органів і систем, 2 типу (ПД2) – при їх порушенні, у тому числі і при розвитку кахексії. Окремо визначали сумарний клініко-рентгенологічний критерій (КРК): КРК1 – при обмеженому ураженні легень, КРК2 – при поширеному ураженні легень, або при обмеженому ураженні легень і ПТБ1 або (і) ПД1, КРК3 – при супутніх ПТБ2 або (і) ПД2 або поширеному ураженні легень і ПТБ1 або (і) ПД1.

Окислювальний статус оцінювали за показниками ПОЛ: малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК), трієноксони (ТК), шифові основи (ШО); перекисного окислення білків (ПОБ): ранній – альдегідфенілгідрозон (АФГ), пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ); продуктів дефрагментації білкових молекул – молекул середньої маси (МСМ). Серед показників АОЗ визначали активність каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Продукти ПОБ: АФГ_{сп} та КФГ_{сп} при спонтанному окисленні та АФГ_{ін}, КФГ_{ін} при індукованому залізом у плазмі крові та продукти їхньої дефрагментації МСМ у надосадовій рідині при довжинах хвиль спектрофотометра 254, 272 та 280 нм (МСМ254, МСМ272, МСМ280) визначали

за методикою В. Halliwell [7]. МДА визначали у реакції із тіобарбітуровою кислотою, ДК, ТК та ШО – за В.Б. Гавриловим. Активність каталази спектрофотометрично визначали за М.А. Королюк, активність СОД – за В. Naglof [6]. Кількість клітин CD4+ визначали в імуноферментному аналізі.

Статистично результати опрацьовували використовуючи пакет програмного забезпечення Statistika 7.0 для Windows. Для визначення нормального розподілу даних оцінювали коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їхніх оцінок не різнились із порядками похибок, то підтверджувалась гіпотеза нормальності. Вірогідність відмінностей у групах визначали за допомогою Т-критерію Стьюдента (у випадку нормального розподілу) та критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності). Вірогідними вважали результати, де похибка р була <0,05.

Результати та їх обговорення

Молекули середніх мас, якими є продукти дефрагментації білкових молекул (табл. 1), зростають у всіх хворих із ко-інфекцією, незалежно від вираженості імунодефіциту та характеру клініко-рентгенологічних змін. Для МСМ254 характерне більш виражене зростання у хворих із поглибленим імунодефіцитом.

Таблиця 1

Показники рівнів МСМ (продуктів дефрагментації білкових молекул) у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	МСМ254, одиниць, n=26	МСМ272, одиниць, n=26	МСМ280, одиниць, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	0,26±0,02	0,23±0,02	0,25±0,03
2)ВДТБ/СНІД<200	0,33±0,02	0,23±0,02	0,25±0,03
P*	P1-2<0,05, P2-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	0,26±0,03	0,21±0,02	0,22±0,03
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	0,31±0,1	0,23±0,02	0,23±0,02
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	0,29±0,03	0,25±0,02	0,23±0,02
P	P2-к<0,005 P3-к<0,05	P1-к<0,001 P2-к<0,001 P3-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001 P3-к<0,001
К)Контроль, n=39	0,24±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01

Примітка:* – наведено випадки, де р<0,05.

Продукти ПОБ при спонтанному окисленні мають тенденцію до зростання у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень (табл. 2) і достовірно перевищують показники в контролі при поширеному туберкульозному або тяжкому позалегеновому ураженні, а також у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Продукти ПОБ при метало-індукованому окисленні (табл. 2) достовірно перевищують показники в контролі у хворих із помірно вираженим імунодефіцитом і мають тенденцію до зростання в усіх пацієнтів, незалежно від вираженості клініко-рентгенологічних змін.



Таблиця 2

Показники ПОБ (спонтанного та індукованого) у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	АФГсп, опт. щільн/г білка, n=26	КФГсп, опт. щільн/г білка, n=26	АФГін, опт. щільн/г білка, n=26	КФГін, опт. щільн/г білка, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	4,69±0,5	3,24±0,26	10,74±0,44	4,29±0,24
2)ВДТБ/СНІД<200	5,03±0,43	3,13±0,28	8,38±0,5	3,22±0,36
P*			P1-2<0,005 P1-к<0,05	P1-2<0,05
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	4,77±0,83	3,02±0,43	9,92±1,35	3,91±0,54
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	4,38±0,31	2,92±0,22	9,32±0,54	3,24±0,35
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	5,7±0,67	3,7±0,38	9,36±0,48	4,28±0,4
P	P3-к<0,05	P3-к<0,05		
К)Контроль, n=39	4,53±0,18	2,9±0,14	8,74±0,41	3,8±0,24

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники ПОЛ у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	МДА, нмоль/л, n=16	ДК, одиниць, n=16	ТК, одиниць, n=16	ШО, одиниць, n=16
1)ВДТБ/СНІД>200	4,36±0,73	1,42±0,12	1,04±0,17	0,26±0,1
2)ВДТБ/СНІД<200	4,1±0,77	1,42±0,12	1,09±0,05	0,34±0,07
P*				
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	4,22±0,81	1,54±0,14	0,97±0,08	0,29±0,07
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	4,51±0,8	1,27±0,12	1,13±0,23	0,26±0,14
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	3,57 ± 2,36	1,52 ± 0,04	1,1±0,04	0,4±0,01
P				
К)Контроль, n=12	5,44±0,48	1,3±0,09	0,98±0,05	0,33±0,07

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

Таблиця 4

Показники АОЗ у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	Активність каталази, мкат/г/хв, n=26	Активність СОД, од/мг білка, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	2,27±0,44	1,52±0,16
2)ВДТБ/СНІД<200	2,92±0,44	1,59±0,42
P*	P1-к<0,05	
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	3,48±0,8	1,55±0,18
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	2,95±0,46	1,45±0,24
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	1,5±0,14	1,75±0,67
P	P1-3<0,05 P2-3<0,05 P3-к<0,001	
К)Контроль, n=26	3,24±0,17	1,74±0,31

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

У рівнях продуктів ПОЛ (табл. 3) не встановили вірогідної різниці в показниках між різними групами пацієнтів. Спостерігається лише тенденція до зростання рівнів ДК, ТК, ШО в усіх хворих.

Активність каталази та СОД (табл. 4) зменшена у більшості пацієнтів із ко-інфекцією. Вірогідних відмінностей у рівні СОД не визначено. Однак активність каталази у хворих із помірно вираженим імунодефіцитом достовірно відрізняється від показників у контролі. У хворих з обмеженим туберкульозом і збереженим функціональним станом органів і систем активність каталази має тенденцію до збільшення, при поглибленні ураження і появі декомпенсації функціонального стану організму активність каталази достовірно зменшується.

Висновки

У пацієнтів із ВІЛ/СНІД-асоційованим уперше діагностованим туберкульозом легень у крові зростає рівень молекул середніх мас, продуктів перекисного окислення білків, знижується активність каталази та СОД. Більш виражене підвищення рівнів молекул середніх мас спектра 254 нм характерне при поглибленому імунодефіциті, а зростання рівнів продуктів перекисного окислення білків і зниження активності каталази – при поширеному туберкульозному або при тяжкому позалегеновому ураженні й у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Перспективи досліджень. Важливо показати динаміку параметрів окислювального статусу під впливом лікування та визначитись із факторами ризику прогресування ко-інфекції, а також тактикою ведення хворих, врахувавши визначені особливості.

Список літератури

1. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Боголов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28–32.
2. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом / [И.М. Хаертынова, Р.Ш. Валиев, А.П. Цибулькин и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
3. Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 70–72.
4. Сотниченко С.А. Некоторые иммунологические аспекты у больных ВИЧ-инфекцией в различных стадиях, сочетанной с туберкулезом / С.А. Сотниченко // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 4–6.
5. Щелканова А.И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А.И. Щелканова, А.В. Кравченко // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
6. Haglof B. Cu,Zn-superoxidedismutase, Mn-superoxidedismutase, catalase and glutathionperoxidase in lymphocytes and erythrocytes



- in insulindependent diabetic children / B. Haglof // *Acta Endocr.* – 2003. – Vol. 102. – P. 235–239.
7. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon press. – 1999. – 320 p.
 8. Oguntibeju O.O. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // *Journal of medicinal plants research.* – 2010. – Vol. 4(3). – P. 188–196.
 9. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // *Biomedical Science, Engineering and technology.* – 2012. – Vol. 1. – P. 151–164.
 10. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients / [C. Alves, J.M. Nicolas, J.M. Torres et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2001. – Vol. 17. – P. 87–93.
 11. Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwade // *International Journal of Biotechnology Applications.* – 2009. – Vol. 1. – Issue 2. – P. 32–40.
- ### References
1. Volchegorskij, I. A., Novosyolov, P. N., & Bolotov, A. A. (2008) Pokazateli sistemy perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashhita kak prediktory neblagopriyatnogo techeniya infil'trativnogo tuberkuleza legkikh [Indicators of lipid peroxidation – antioxidant protection system as predictors of an unfavorable course of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 4, 28–32. [in Russian].
 2. Haertynova, I. M., Valiev, R. Sh., Cibul'kin, A. P., et al. (2009) Kliniko-immunologicheskie osobennosti VICH-infekcii, sochetannoj s tuberkulozom [Clinical and immunological features of HIV infection, associated with tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 6, 41–46. [in Russian].
 3. Nagoyev, B. S., & Sabanchiyeva, Zh. Kh. (2007) Sostoyanie sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj sistemy u bol'nykh VICH-infekciej [Status of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with HIV infection]. *Terapevticheskij arkhiv*, 12, 70–72. [in Russian].
 4. Sotnichenko, S. A. (2008) Nekotorye immunologicheskie aspekty u bol'nykh VICH-infekciej v razlichnykh stadiyakh, sochetannoj s tuberkulozom [Some immunological aspects in HIV-infected patients at different stages, associated with tuberculosis]. *Immunologiya*, 1, 4–6. [in Russian].
 5. Schelkanova, A. I., & Kravchenko, A. V. (2004) Osobennosti techeniya tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej [Characteristics of tuberculosis running with HIV-infection]. *Terapevticheskij arkhiv*, 4, 20–24. [in Russian].
 6. Haglof, B. (2003) Cu, Zn-superoxidedismutase, Mn-superoxidedismutase, catalase and glutathionperoxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulindependent diabetic children. *Acta Endocr.* 102, 235–239.
 7. Halliwell, B., & Yutteridge, M. C. (1999) *Free radical in Biology and Medicine.* Oxford, Clarendon press.
 8. Oguntibeju, O. O., Esterhuysen, A. J., & Truter, E. J. (2010) Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review. *Journal of medicinal plants research*, 4(3), 188–196.
 9. Oguntibeju, O. O., Esterhuysen, A. J., & Truter, E. J. (2012) Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. *Biomedical Science, Engineering and technology*, 1, 151–164.
 10. Alves, C., Milla, J., Nicolas, J., Gatell, J., Garcia, F., Moreno, A., et al. (2001). Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *European Respiratory Journal*, 17(1), 87–93.
 11. Shah, R. P., Pawar, G. B., & Bhiwade, D. A. (2009) Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population. *International Journal of Biotechnology Applications*, 1, 32–40.

Відомості про авторів:

Ясінський Р.М., аспірант каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, E-mail: yam85@mail.ru.

Федорець А.В., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Макарович А.Г., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №2, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Коваленко О. О., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу № 1, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Мірошніченко Д.В., зав. стаціонарного відділення, КУ «Центр СНІД» ЗОР.

Поступила в редакцію 19.03.2014 г.



УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

В. В. Годован, К. В. Остапчук

Асоціація поліморфізму CYP2E1*6 гена CYP2E1 із ризиком розвитку та тяжкістю перебігу хронічного гепатиту С

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: гепатит С, генетична схильність до хвороби, поліморфізм генетичний.

Ефективність лікування хронічного гепатиту С залежить від генетичних особливостей пацієнтів. З метою аналізу асоціації поліморфізму CYP2E1*6 із ризиком розвитку та тяжкістю перебігу хронічного гепатиту С у 77 хворих і 64 здорових донорів визначили частоту поліморфізму CYP2E1*6 за допомогою молекулярно-генетичних методів. Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб. Не встановили асоціацію поліморфізму CYP2E1*6 із ризиком розвитку хронічного гепатиту С. Хворі з генотипом CD частіше мали нормальний рівень аланін-амінотрансферази, ніж хворі з генотипом DD (55,6% проти 27,1%, $p=0,026$). У хворих із генотипом DD частіше розвивався фіброз печінки різної стадії, ніж із генотипом CD (на 34,5%, $p=0,009$, OR 4,24, 95% CI 1,37–12,93). Це свідчить, що генотип DD гена CYP2E1 асоційований з тяжчим перебігом хронічного гепатиту С.

Асоциация полиморфизма CYP2E1*6 гена CYP2E1 с риском развития и тяжестью течения хронического гепатита С

В. В. Годован, Е. В. Остапчук

Эффективность лечения хронического гепатита С зависит от генетических особенностей пациентов. С целью анализа ассоциации полиморфизма CYP2E1*6 с риском развития и тяжестью течения хронического гепатита С у 77 больных и 64 здоровых доноров определена частота полиморфизма CYP2E1*6 с помощью молекулярно-генетических методов. Проведен ретроспективный анализ историй болезней. Не установили ассоциацию полиморфизма CYP2E1*6 с риском развития хронического гепатита С. Больные с генотипом CD чаще имели нормальный уровень аланинаминотрансферазы, чем больные с генотипом DD (55,6% против 27,1%, $p=0,026$). У больных с генотипом DD чаще развивался фиброз печени различной стадии, чем с генотипом CD (на 34,5%, $p=0,009$, OR 4,24, 95% CI 1,37–12,93). Это свидетельствует, что генотип DD гена CYP2E1 ассоциирован с более тяжелым течением хронического гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, хроническая предрасположенность к болезни, полиморфизм генетический.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 67–70

Association of CYP2E1*6 polymorphism of gene CYP2E1 with the risk and severity of chronic hepatitis C

V. V. Godovan, K. V. Ostapchuk

Aim. The effectiveness of treatment of chronic hepatitis C (CHC) depends on the genetic characteristics of the patients. The aim was to analyze the association of CYP2E1*6 polymorphism with the risk of development and severity of CHC.

Methods and results. We determined the frequency of CYP2E1*6 polymorphism in 77 patients with CHC and 64 healthy donors using molecular genetic methods. Case histories were retrospectively analyzed. We did not find association between CYP2E1*6 polymorphism and the risk of CHC. The majority of patients with genotype CD had more frequently normal alanineaminotransferase levels than the patients with genotype DD (55,6% vs 27,1%, $p=0,026$). Patients with genotype DD more often had different stages of liver fibrosis than the patients with genotype CD (34,5% greater, $p=0,009$, OR 4,24, 95% CI 1,37–12,93).

Conclusion. This indicates that the genotype DD of the gene CYP2E1 was associated with more severe course of CHC.

Key words: Hepatitis C virus, Disease Susceptibility, Genetic Polymorphism.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 67–70

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Це пов'язано з великим поширенням захворювання, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, високою частотою формування ускладнень [1]. Незважаючи на успіхи у вивченні патогенезу ХГС, діагностики та використання сучасних методів лікування, багато питань і нині залишаються не вирішеними. Ефективність стандартної терапії комбінацією пегінтерферону та рибавірину становить від 40 до 80% [2]. Цей показник значно залежить від особливостей збудника і генетичних особливостей інфікованої людини [2].

В умовах неухильного зростання частоти ХГС особливо важливою стає проблема підвищення результативності лікування. Відомо, що високе вірусне навантаження, «складні» генотипи вірусу (1b та 4), високий рівень аланінаміно-

трансферази (АлАТ) та розвиток фіброзу печінки значно ускладнюють терапію та погіршують прогноз ефективності лікування [1]. Також є повідомлення про різну відповідь на лікування за схемою пегінтерферон альфа з рибавірином у представників різних етнічних груп [3].

Можна припустити, що можливість прогнозування схильності до розвитку захворювання, тяжкості перебігу та розвитку ускладнень матиме велике значення під час добору індивідуальної та адекватнішої фармакотерапії ХГС й у покращенні якості життя хворих.

Сьогодні велике значення приділяється розвитку фармакогенетики та пошуку генетичних предикторів безпечності та ефективності лікування багатьох захворювань, зокрема ХГС. Наприклад, встановлено асоціацію певних поліморфізмів інтерлейкінів (*IL28B*) із розвитком стійкої вірусологічної



відповіді на противірусну терапію [4]. Не виключено також вплив поліморфізмів генів, що кодуєть ферменти I та II фаз метаболізму ксенобіотиків, на тяжкість перебігу та ефективність лікування. Один із ферментів I фази метаболізму ксенобіотиків – CYP2E1. Він бере участь у метаболізмі багатьох лікарських засобів, гормонів, токсинів і ксенобіотиків [5]. CYP2E1 переважно синтезується в печінці. У реакціях за наявності CYP2E1 завжди утворюються активні форми кисню, котрі можуть викликати перекисне окиснення ліпідів, пошкоджувати ДНК, стимулювати канцерогенез [6].

Один із генетичних поліморфізмів гена CYP2E1, який впливає на активність ферменту, визначено у 6-му інтроні гена (CYP2E1*6). Це заміна T на A у позиції 7632, що призводить до зникнення сайту рестрикції для рестриктази DraI [7]. Аallel дикого типу позначають літерою D, мутантний алель – C. У популяції можливі 3 генотипи – DD, DC, CC. Мутантний алель асоційований із підвищеною транскрипцією гена CYP2E1 [5].

Дослідження, що здійснене у північно-східній Індії, показало асоціацію мутантного алелю C із ризиком розвитку захворювань печінки різної етіології (вірусної та токсичної) [8].

У спеціалізованій літературі відсутні дані щодо впливу поліморфізму гена CYP2E1 на тяжкість перебігу ХГС в Одеському регіоні. Отже, актуальним є вивчення асоціації поліморфізму CYP2E1*6 із ризиком розвитку та тяжкістю перебігу ХГС у мешканців Одеського регіону для підбору найефективнішої фармакотерапії і поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета роботи

Початковий аналіз асоціації поліморфізму CYP2E1*6 із ризиком розвитку та тяжкістю перебігу ХГС.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №23 від 22.06.2012 р.). Обстежили 77 хворих на ХГС (55 чоловіків і 22 жінки віком від 22 до 63 років (середній вік – 38,9±14,5)), які перебували на лікуванні в Одеській клінічній інфекційній лікарні з 2009 по 2013 р. Усі пацієнти є жителями Одеського регіону. Виконали ретроспективний аналіз особливостей перебігу захворювання на підставі історій хвороб.

Контрольну групу сформували 64 здорових донори (20 жінок і 44 чоловіки, середній вік – 30 років), жителі Одеського регіону.

Геномну ДНК виділяли з венозної крові осіб, яких обстежували. Поліморфізм CYP2E1*6 визначали за методикою S. Kato et al. (1992) [9]. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК технологія» (Росія). У реакції використовували набір реактивів фірми «Литех» (Росія, Москва). Гомозигот за диким алелем позначали DD, гомозигот за мутантним алелем – CC, гетерозигот – CD.

Асоціацію поліморфізму CYP2E1*6 із ризиком розвитку ХГС оцінювали порівнюючи частоту генотипів у хворих на ХГС та в контрольній групі.

Тяжкість перебігу у хворих із різними генотипами оцінювали до початку лікування за рівнем вірусного навантаження (вірусне навантаження <800,000 МО/мл вважали низьким, >800,000 МО/мл – високим), рівнями біохімічних показників сироватки крові – АлАТ, аспартатамінотрансферази (АсАТ) та загального білірубину. Також аналізували вплив поліморфізму CYP2E1*6 на розвиток фіброзу печінки у хворих до початку лікування за даними стандартного тесту FibroMax.

Результати та їх обговорення

Частоти генотипів за поліморфізмом CYP2E1*6 у хворих на ХГС та в контрольній групі наведено у таблиці 1. Частоти як генотипів, так і алелів у двох групах суттєво не відрізнялись (p=0,832). Частота алелю C у хворих на ХГС становила 0,12, алелю D – 0,88; у контрольній групі – відповідно 0,11 і 0,89 (p=0,843).

Таблиця 1

Частота генотипів гена CYP2E1 (поліморфізм CYP2E1*6) у хворих на ХГС та в контрольній групі

Генотип	Хворі на ХГС (n=77)	Здорові донори (контроль) (n=64)	p (у порівнянні хворих на ХГС і донорів)
CD	18 (23,4%)	14 (21,9%)	0,832
DD	59 (76,6%)	50 (78,1%)	

Поділ генотипів DD і CD у контрольній групі відповідав закону генетичної рівноваги Гарді-Вайнберга [10]. Згідно з формулою Гарді-Вайнберга ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$, де p – частота алелю C, q – частота алелю D), частоти генотипів у рівноважній популяції такі: CC – 1,2%, CD – 19,6%, DD – 79,2%. Поділ генотипів, який отримали у контрольній групі та у хворих на ХГС, суттєво не відрізнявся від теоретичних розрахунків – в обох групах превалював генотип DD (табл. 1).

Отже, відсутня асоціація ризику розвитку ХГС із поліморфізмом CYP2E1*6.

Під час оцінювання тяжкості перебігу та прогнозування ефективності лікування велике значення має рівень вірусного навантаження, тому проаналізували цей показник. Серед хворих, яких обстежили, у 15 (45,5%) встановили низьке вірусне навантаження, у 18 (54,5%) – високе. Не виявили суттєвих відмінностей у рівні вірусного навантаження у хворих із генотипами CD і DD. Так, серед хворих із генотипом CD високе вірусне навантаження мали 5 пацієнтів (55,6%), а серед осіб із генотипом DD – 13 (54,2%, p=0,745).

Одним із показників цитолізу гепатоцитів і ступеня ураження печінки є рівень АлАТ у сироватці крові. Середній рівень цього показника у 77 обстежених із ХГС становив $1,51 \pm 1,25$ ммоль/л/год. Серед них 26 пацієнтів (33,77 %) мали рівень АлАТ сироватки крові у межах здорових донорів (від 0,10 до 0,68 ммоль/л/год).

У хворих із генотипом CD середній рівень АлАТ сироватки крові був дещо нижчим у порівнянні з особами з генотипом DD (відповідно $1,22 \pm 1,20$ та $1,59 \pm 1,24$ ммоль/л/год, p=0,262). Статистично недостовірною різницею цього показника в досліджуваних групах може бути зумовлена його значною варіабельністю у різних осіб.



Серед 18 хворих із генотипом CD рівень АлАТ сироватки крові у межах здорових осіб мали 10 (55,6%) пацієнтів (рис. 1). Серед 59 хворих із генотипом DD нормальний рівень АлАТ сироватки крові визначили у 16 (27,1%). Отже, серед пацієнтів із генотипом DD до лікування достовірно значно менша частина осіб мали показники АлАТ сироватки крові у межах значень здорових донорів, ніж пацієнти з генотипом CD (на 28,5%, $p=0,026$).

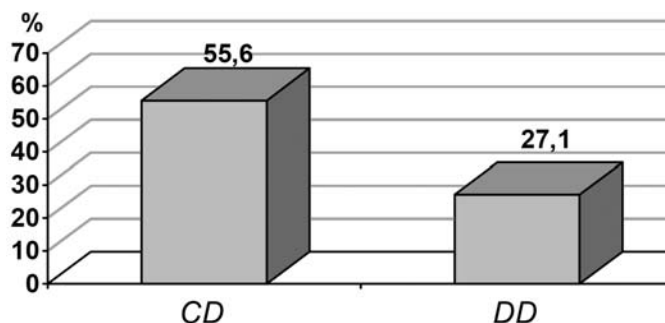


Рис. 1. Частота хворих із генотипами CD і DD із рівнем АлАТ сироватки крові у межах здорових донорів (достовірність між групами $p=0,026$).

Аналіз активності іншого ферменту цитолізу – АсАТ і вмісту загального білірубину сироватки крові у хворих на ХГС встановив тенденцію до їх збільшення у пацієнтів із генотипом DD у порівнянні з особами з генотипом CD, але різниця була статистично недостовірною ($p>0,05$). У хворих із генотипом DD середній рівень АсАТ сироватки крові становив $0,94\pm 0,98$, а з генотипом CD – $0,68\pm 0,51$ ммоль/л×год ($p=0,324$). Рівень загального білірубину сироватки крові у хворих із генотипом DD дорівнював $19,35\pm 9,8$ проти $16,24\pm 14,31$ мкмоль/л у пацієнтів із генотипом CD ($p=0,453$).

Одним із важливих показників тяжкості перебігу, критеріїв підбору терапії та прогнозу її ефективності є стадія розвитку фіброзу печінки до початку лікування. Цей показник аналізували за даними стандартного тесту «FibroMax». У 31 (40,2%) пацієнта із ХГС відсутній фіброз печінки (F_0 за шкалою Metavir), у 38 (49,4%) хворих визначали фіброз різної стадії (F_1 - F_3), у 8 (10,4%) – цироз (F_4).

Результати аналізу асоціації поліморфізму CYP2E1*6 із розвитком фіброзу печінки наведено на рис. 2. Серед 18 хворих із генотипом CD фіброз різної стадії (F_1 - F_3) мали 6 (33,3%) пацієнтів. У 12 (66,7%) фіброз відсутній (F_0). У хворих цієї групи цироз печінки (F_4) не зафіксували.

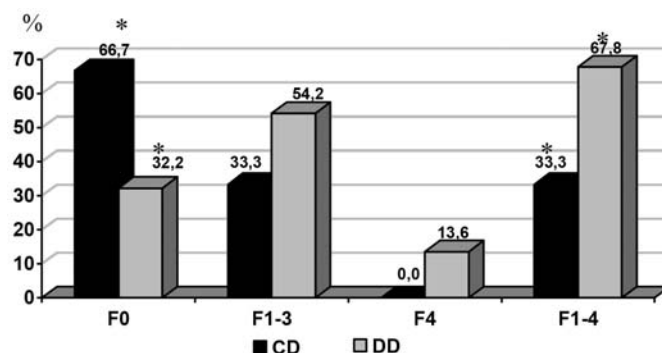


Рис. 2. Частота різних стадій розвитку фіброзу печінки у хворих на ХГС із генотипами CD та DD.

Примітка: * – достовірність між пацієнтами з генотипами CD та DD $p=0,009$.

Серед 59 осіб із генотипом DD у 32 (54,2%) відзначили фіброз печінки від F_1 до F_3 стадії, у 8 (13,6%) – цироз печінки (F_4). Загалом фіброз різної стадії (F_1 - F_4) мали 40 пацієнтів (67,8%). У 19 (32,2%) осіб цієї групи фіброз не діагностували.

Отже, достовірно більша частина хворих на ХГС із генотипом DD мали фіброз різної стадії (F_1 - F_4), ніж із генотипом CD (на 34,5%, $p=0,009$, OR 4,24, 95% CI 1,37–12,93).

Ці дані свідчать про асоціацію генотипу DD за поліморфізмом CYP2E1*6 із тяжчим перебігом ХГС.

Висновки

У результаті дослідження не встановили асоціацію між поліморфізмом CYP2E1*6 і ризиком розвитку ХГС в осіб, які проживають в Одеському регіоні.

Серед хворих на ХГС із генотипом DD за поліморфізмом CYP2E1*6 достовірно більша частина пацієнтів мали підвищену активність АлАТ сироватки крові, ніж із генотипом CD (на 28,5%). При цьому достовірних відмінностей рівнів АсАТ і загального білірубину сироватки крові у групах не зареєстрували.

У пацієнтів із ХГС із генотипом DD на 34,5% частіше відзначали фіброзно-деструктивні зміни у тканині печінки, ніж в осіб із генотипом CD.

У результаті дослідження можна констатувати, що генотип DD гена CYP2E1 (поліморфізм CYP2E1*6) асоційований із тяжчим перебігом хронічного гепатиту С.

Перспективи наступних досліджень. Надалі вивчення потребують патогенетичні механізми цієї асоціації та вплив цього поліморфізму на ефективність лікування ХГС.

Список літератури

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15. – № 1. – С. 20–25.
2. Zhu Y. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy / Y. Zhu, S. Chen // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 21. – № 19(47). – P. 8963–8973.
3. Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea / [S.H. Park, C.K. Park, J.W. Lee et al.] // A Multi-Center, Retrospective Observational Study Gut and Liver. – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 98–106.
4. Interleukin 28B genetic polymorphisms and viral factors help identify HCV genotype-1 patients who benefit from 24-week pegylated interferon plus ribavirin therapy / [C.H. Liu, C.C. Liang, C.J. Liu et al.] // Antivir Ther. – 2012. – Vol. 17. – № 3. – P. 477–484.

5. Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations / [S.M. Wang, A.P. Zhu, D. Li et al.] // J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 54. – P. 372–375.

6. Nakajima T. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes in relation to individual susceptibility to industrial chemicals / T. Nakajima, T. Aoyama // Ind. Health. – 2000. – Vol. 38. – P. 143–152.

7. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer / I. Persson, I. Johansson, H. Bergling // FEBS Lett. – 1993. – Vol. 319. – P. 207–211.



8. Role of CYP2E1 gene polymorphisms association with hepatitis risk in Northeast India / [M. Deka, M. Bose, B. Baruah et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 14. – № 16(38). – P. 4800–4808.
 9. Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk / [S. Kato, P.G. Shields, N.E. Caporaso et al.] // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 1. – № 52(23). – P. 6712–6715.
 10. Фогель Ф. Генетика человека : в 3 т. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М. : Мир, 1990. – Т. 2. – 378 с.
- References**
1. Blyum, H. E. (2005) Hepatit C: sovremennoe sostoyanie problemy [Hepatitis C: Present state of research]. *Rossiiskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*; 15(1), 20–25. [in Russian].
 2. Zhu, Y., & Chen, S. (2013) Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol*, 21(47), 8963–8973. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8963.
 3. Park, S. H., Yang, J. M., Rim, K. S., Hwang, S. G., Kim, J. H., Kim, Y. S., et al. (2012). Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study. *Gut and Liver*, 6(1), 98.
 4. Liu, C. H., Liang, C. C., Liu, C. J., Tseng, T. C., Lin, C. L., Yang, S. S., et al. (2012) Interleukin 28B genetic polymorphisms and viral factors help identify HCV genotype-1 patients who benefit from 24-week pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther*; 17(3), 477–484.
 5. Wang, S., Zhu, A., Li, D., Wang, Z., Zhang, P., & Zhang, G. (2009). Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations. *Journal of Human Genetics*, 54(6), 372–375. doi:10.1038/jhg.2009.41.
 6. Nakajima, T., & Aoyama, T. (2000). Polymorphism of Drug-Metabolizing Enzymes in Relation to Individual Susceptibility to Industrial Chemicals. *Industrial Health*, 38(2), 143–152.
 7. Persson, I., Johansson, I., & Bergling, H. (1993) Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer. *FEBS Lett*, 319, 207–211. doi:10.1016/0014-5793(93)80547-8.
 8. Deka, M., Bose, M., Baruah, B., Deka, P. et al. (2010) Role of CYP2E1 gene polymorphisms association with hepatitis risk in Northeast India. *World J. Gastroenterol*, 14(38), 4800–4808.
 9. Kato, S., Shields, P. G., Caporaso, N. E., Hoover, R. N., Trump, B. F., Sugimura, H., et al. (1992) Cytochrome P450IIE1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res*, 1(23), 6712–6715.
 10. Fogel', F., & Motul'ski, A. (1990) *Genetika cheloveka* [Human Genetics]. Moscow: Mir. [in Russian].

Відомості про авторів:

Годован В.В., д. мед. н., професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.
Остапчук К.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет,
E-mail: kkarty@inbox.ru.

Поступила в редакцію 22.04.2014 г.



УДК 616.895.4-072.8-08:615.851

В. В. Чугунов¹, Е. Н. Киреева²

Медико-психологические предикторы продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства

¹Запорожский государственный медицинский университет,²Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Городская психоневрологическая больница №2», г. Донецк

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, медико-психологические предикторы, патофизиологическое исследование, тревога.

Определение медико-психологических предикторов психических расстройств имеет важное значение для ранней диагностики и терапии. С целью исследования медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства и их структурно-динамических характеристик обследовали 100 больных с помощью анамнестического, катамнестического, психодиагностического методов исследования. В результате установлены медико-психологические предикторы: превалирование тревоги над депрессивными феноменами, нивелирование гармоничного типа отношения к заболеванию, снижение уровня опосредованного запоминания, удлинение времени реакции. Анализ представленности патофизиологических нарушений у исследуемой популяции пациентов показал динамические изменения в группе предикторов в рамках континуума «психастения-тревога-депрессия» в виде последовательной смены стадий продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства.

Медико-психологічні предиктори продромального періоду повторного епізоду рекуррентного депресивного розладу

В. В. Чугунов, О. М. Киреева

Виявлення медико-психологічних предикторів психічних розладів має важливе значення для ранньої діагностики і терапії. З метою дослідження медико-психологічних предикторів продромального періоду повторного епізоду рекуррентного депресивного розладу і їх структурно-динамічних характеристик обстежили 100 хворих, використовуючи анамнестичний, катамнестичний, психодіагностичний методи дослідження. У підсумку встановили медико-психологічні предиктори: перевагу тривоги над депресивними феноменами, нівелювання гармонійного типу ставлення до захворювання, зниження рівня опосередкованого запам'ятовування, подовження часу реакції. Аналіз представленості патофизиологічних порушень у популяції пацієнтів, яких досліджували, засвідчив динамічні зміни у групі предикторів у межах континууму «психастенія-тревога-депресія» у вигляді послідовної зміни стадій продромального періоду повторного епізоду рекуррентного депресивного розладу.

Ключові слова: рекуррентний депресивний розлад, медико-психологічні предиктори, патофизиологічне дослідження, тривога.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 71–76

Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder

V. V. Chugunov, E. N. Kireeva

Aim. The identification of medical and psychological predictors of mental disorders are important for early diagnosis and therapy. The purpose of research – the identification of medical and psychological predictors of the prodromal period of the repeat episode of recurrent depressive disorder and investigation of their structural and dynamic characteristics.

Materials and methods. On the basis of City psychoneurological hospital № 2 of Donetsk 100 patients with depressive disorder were examined using anamnestic, catamnestic, psycho-diagnostic methods. The study established the following predictors of the prodromal period: the prevalence of anxiety over depressive phenomena, reduction of the harmonious type of attitude to the disease, reducing mediated memorizing, lengthening reaction time.

Conclusions. The analysis of the representation of the pathopsychological phenomena in the population of patients showed dynamic changes in the group of the predictors in the framework of the continuum «psychasthenia-anxiety-depression» in the form of consecutive change of phases of a prodromal period of repeat episode of recurrent depressive disorder.

Key words: Major Depressive Disorder, Forecasting, Reseach, Anxiety.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 71–76

Рекуррентное депрессивное расстройство имеет достаточно сложную структурно-динамическую организацию, представляя собой фактически последовательную смену депрессивных состояний различной степени клинической выраженности в рамках классически описанного депрессивного синдрома и периодов интермиссий. При кажущейся клинико-психопатологической простоте, обусловленной моносиндромным характером рекуррентного депрессивного расстройства, в сфере данной нозологиче-

ской формы существует комплекс проблематики, включающий необходимость решения задач:

– индикация и идентификация психопатологических нарушений до начала периода развернутой клинической картины заболевания;

– прогнозирование динамики развития заболевания в периоде интермиссии, включающее раннее определение предикторов и триггеров эскалации депрессивного синдрома;

© В. В. Чугунов, Е. Н. Киреева, 2014



– индикация, идентификация, дифференциальная диагностика и конгруэнтная терапия резидуальных психопатологических нарушений у пациентов, находящихся в периоде интермиссии, их разграничение от нарастающих проявлений рекуррентного депрессивного расстройства [1,2].

Необходимость разработки методологического базиса для решения данных проблем продиктована, прежде всего, высоким риском реализации аутодеструктивных форм поведения у пациентов, которые не получают своевременную и рациональную терапию, в рамках клинически выраженного депрессивного синдрома. Раннее определение предикторов и триггеров эскалации психопатологических нарушений в рамках повторных эпизодов рекуррентного депрессивного расстройства является основополагающим в рационализации терапевтической тактики в сторону индивидуально-конгруэнтных модусов психотерапии и психофармакотерапии [3].

При отсутствии эффективной системы мониторинга развития депрессивных эпизодов в популяции пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, наиболее рационально формирование у них модуля аутодиагностики, позволяющего идентифицировать начало продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства [4].

Формирование аутодиагностического модуля представляет собой задачу, выполнение которой требует наличия точек приложения для психотерапевтических методов обучения пациентов интроспективной аутоаналитической деятельности, направленной на идентификацию субклинических клинико-психопатологических и медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства.

Таким образом, определение медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства представляет собой промежуточный, но тем не менее чрезвычайно важный этап в выполнении прикладной задачи формирования аутодиагностического модуля в популяции пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством [2,3].

Цель работы

Определение медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства и исследование их структурно-динамических характеристик.

Пациенты и методы исследования

В рамках целенаправленного катamnестического исследования контингента, включающего 100 пациентов коммунального лечебно-профилактического учреждения «Городская психоневрологическая больница №2» г. Донецка, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством (которые составили первую группу), исследована структура медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Во вторую группу – группу сравнения (ГС) – вошли 100 условно здоровых человек, у которых не определены психические расстройства ни в период обследования, ни в анамнезе.

Исследование проведено в четыре этапа, в рамках которых 100 больных рекуррентным депрессивным расстройством из группы 1 обследовали в различные периоды заболевания. В группу 1.1 вошли пациенты группы 1 в период интермиссии; группу 1.2 составили эти же пациенты в период первой волны продромального периода рекуррентного депрессивного расстройства; группу 1.3 – пациенты в период второй волны продромального периода; группу 1.4 – больные в период третьей волны продромального периода рекуррентного депрессивного расстройства.

Методы исследования включали анамнестический, катamnестический, психодиагностический, статистический.

Психодиагностический метод применяли в рамках медико-психологического исследования. Он включал комплекс таких методик:

1) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression scale, HADS, A.S. Zigmond, R.P. Snaith, 1983) – для психодиагностики и депрессивных проявлений профильного контингента [5,6];

2) Личностный опросник Бехтеревского института (Институт им. В.М. Бехтерева, 1983) – для определения доминирующей типологии личностного отношения к болезненному состоянию [7];

3) Тест «Пиктограмма», по методике А. Р. Лурия – для изучения специфики опосредованного запоминания и мышления [8].

Для статистической обработки полученных данных использовали такие статистические методы: клинической, описательной, математической статистики (определение среднеарифметических значений и среднеарифметических отклонений по каждому из количественных показателей $M(s)$, стандартизованной ошибки среднего $M \pm m$, критерий Фишера и t-критерий Стьюдента с универсальными значениями статистической вероятности p).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) представлены в *таблице 1*.

По результатам субшкалы А HADS в ГС (здоровые) 88 человек (88%) показали результаты, находящиеся в пределах нормы (0–7 баллов), усредненный показатель уровня тревоги ($\Sigma_{cp\ yT}$) составил $4,00 \pm 0,12$ балла; у 12 человек (12%) отмечены показатели, соответствующие субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), $\Sigma_{cp\ yT}$ составил $8,00 \pm 0,17$ балла. Ни один пациент не показал уровень нарушений, соответствующий клинически выраженной тревоге (>11 баллов).

По результатам субшкалы А HADS в группе 1.1 (пациенты в периоде интермиссии) 78 (78%) показали результаты, находящиеся в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{cp\ yT}$ составил $6,0 \pm 0,1$ балла; у 22 (22%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), $\Sigma_{cp\ yT}$ составил $8,00 \pm 0,22$ балла. Ни один пациент не показал уровень, соответствующий клинически выраженной тревоге (>11 баллов).



Таблица 1

Результаты исследования популяции пациентов с использованием шкалы HADS

Шкала	Группа	чел.	%	баллы
А	ГС (здоровые)	88	88,0	0–7 (4,00±0,12)
		12	12,0	8–10 (8,00±0,17)
		0	0,0	>11
	Группа 1.1 (пациенты в периоде интермиссии)	78	78,0	0–7 (6,0±0,1)
		22	22,0	8–10 (8,00±0,22)
		0	0,0	>11
	Группа 1.2 (пациенты в периоде первой волны продромального периода)	70	70,0	0–7 (6,00±0,05)
		28	28,0	8–10 (9,00±0,11)
		2	2,0	>11 (11)
	Группа 1.3 (пациенты в периоде второй волны продромального периода)	64	64,0	0–7 (6,00±0,09)
		22	22,0	8–10 (9,00±0,08)
		14	14,0	>11 (12,0±0,3)
	Группа 1.4 (пациенты в периоде третьей волны продромального периода)	44	44,0	0–7 (7,00±0,07)
		38	38,0	8–10 (9,00±0,09)
18		18,0	>11 (13,00±0,43)	
D	ГС (контрольная)	96	96,0	0–7 (6,00±0,07)
		4	4,0	8–10 (8,00±0,25)
		0	0,0	>11
	Группа 1.1 (пациенты в периоде интермиссии)	88	88,0	0–7 (6,00±0,07)
		12	12,0	8–10 (8,00±0,27)
		0	0,0	>11
	Группа 1.2 (пациенты в периоде первой волны продромального периода)	78	78,0	0–7 (6,00±0,10)
		18	18,0	8–10 (9,00±0,38)
		4	4,0	>11 (13,00±0,25)
	Группа 1.3 (пациенты в периоде второй волны продромального периода)	58	58,0	0–7 (6,00±0,15)
		28	28,0	8–10 (9,00±0,08)
		14	14,0	>11 (12,00±0,26)
	Группа 1.4 (пациенты в периоде третьей волны продромального периода)	26	26,0	0–7 (6,00±0,22)
		32	32,0	8–10 (9,00±0,14)
42		42,0	>11 (14,00±0,18)	

По результатам субшкалы А HADS в группе 1.2 (пациенты в периоде первой волны продромального периода) 70 больных (70%) показали результаты в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 6,00±0,05 балла; у 28 (28%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 8,00±0,11 балла; у 2 (2%) пациентов отмечен уровень, соответствующий клинически выраженной тревоге (>11 баллов) с показателем 11 баллов.

По результатам субшкалы А HADS в группе 1.3 (пациенты в периоде второй волны продромального периода) 64 (64%) человека показали результаты в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 6,00±0,09 балла; 22 (22%) пациента – показатели, соответствующие субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 8,00±0,08 балла; у 14 (14%) больных определили уровень, соответствующий клинически выраженной тревоге (> 11 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 12,0±0,3 балла.

По результатам субшкалы А HADS в группе 1.4 (пациенты в периоде третьей волны продромального периода) у 44 (44%) человек отмечены показатели в пределах нормы (0–7

баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 6,00±0,07 балла; у 38 (38%) больных показатели соответствовали субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 8,00±0,09 балла. У 18 (18%) пациентов обнаружен уровень, соответствующий клинически выраженной тревоге (> 11 баллов), $\Sigma_{\text{ср ут}}$ составил 13,00±0,43 балла.

По результатам субшкалы D HADS в ГС (здоровые) у 96 (96%) человек отмечены нормальные показатели (0–7 баллов), усредненный показатель уровня депрессии ($\Sigma_{\text{ср уд}}$) составил 4,00±0,07 балла; у 4 (4%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил 8,00±0,25 балла. Ни у одного пациента не обнаружен уровень, соответствующий клинически выраженной депрессии (>11 баллов).

По результатам субшкалы D HADS в группе 1.1 (пациенты в периоде интермиссии) 88 (88%) человек показали результаты в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил 6,00±0,07 балла; у 12 (12%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил 8,00±0,27 балла. Ни у одного пациента не обнаружили уровень, соответствующий клинически выраженной депрессии (>11 баллов).



По результатам субшкалы D HADS в группе 1.2 (пациенты в периоде первой волны продромального периода) у 78 (78%) человек отмечены показатели в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $6,0 \pm 0,1$ балла; у 18 (18%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $9,00 \pm 0,38$ балла. У 4 (4%) пациентов уровень соответствовал клинически выраженной депрессии (>11 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $13,00 \pm 0,25$ балла.

По результатам субшкалы D HADS в группе 1.3 (пациенты в периоде второй волны продромального периода) 64 (64%) человека показали результаты в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $6,00 \pm 0,15$ балла; у 22 (22%) человек показатели соответствовали субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $9,00 \pm 0,08$ балла. У 14 (14%) пациентов отмечен уровень, соответствующий клинически выраженной депрессии (>11 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $12,00 \pm 0,26$ балла.

По результатам субшкалы D HADS в группе 1.4 (пациенты в периоде третьей волны продромального периода) 26 (26%) человек показали результаты в пределах нормы (0–7 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $6,00 \pm 0,22$ балла; у 32 (32%) больных показатели соответствовали субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $9,00 \pm 0,14$ балла. У 42 (42%) пациентов уровень соответствовал клинически выраженной депрессии (>11 баллов), $\Sigma_{\text{ср уд}}$ составил $14,00 \pm 0,18$ балла.

В популяции пациентов отмечается конкордантное увеличение представленности как депрессивных, так и тревожных состояний, при этом состояния тревожности в целом преобладают до этапа второй волны продромального

периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства за счет субклинически выраженных форм ($p < 0,05$). На этапе второй волны продромального периода отмечается увеличение частоты депрессивных состояний преимущественно за счет субклинически выраженных форм депрессии, которые на последующем этапе течения продромального периода интенсифицируются до уровня клинически выраженных состояний, тем самым формируя структурный базис психопатологических нарушений в рамках рекуррентного депрессивного расстройства ($p < 0,05$). Анализ динамики представленности тревожных состояний в периодах второй и третьей волны продромального периода показывает постепенное увеличение субклинически выраженных состояний, которые лишь в малом количестве наблюдений достигают клинически выраженного уровня ($p < 0,05$).

В ходе исследования контингента пациентов с использованием личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ) получено распределение типов отношения к заболеванию соответственно динамике развития продромального периода рекуррентного депрессивного расстройства, описанное в *таблице 2*.

Анализ результатов исследования указывает на наличие динамики изменения модуса отношения к заболеванию у исследуемого контингента соответственно этапу продромального периода. Эта динамика характеризуется дивергенцией типов отношения к заболеванию, достигая наибольшего полиморфизма в периоде второй волны продромального периода и дальнейшей конвергенцией в периоде третьей волны продромального периода, до трех основных типов

Таблица 2

Результаты исследования популяции пациентов с использованием личностного опросника Бехтеревского института

Период заболевания / Тип отношения к заболеванию	Период интермиссии	Период первой волны продромального периода	Период второй волны продромального периода	Период третьей волны продромального периода
Гармоничный (Г) (реалистичный, взвешенный)	87%	69%	34%	12%
Эргопатический (Р) (стенический)	0%	0%	0%	0%
Анозогнозический (З) (эйфорический)	4%	4%	4%	2%
Тревожный (Т) (тревожно-депрессивный и обсессивно-фобический)	3%	7%	13%	22%
Ипохондрический (И)	0%	1%	7%	7%
Неврастенический (Н)	5%	8%	9%	4%
Меланхолический (М) (витальнотоскливный)	0%	5%	18%	35%
Апатический (А)	0%	3%	11%	15%
Сенситивный (С)	1%	2%	3%	2%
Эгоцентрический (Э) (истероидный)	0%	1%	1%	1%
Паранойальный (П)	0%	0%	0%	0%
Дисфорический (Д) (агрессивный)	0%	0%	0%	0%



Результаты исследования популяции пациентов с использованием теста «Пиктограмма»

Маркеры \ Период заболевания	Период ремиссии	Период первой волны продромального периода	Период второй волны продромального периода	Период третьей волны продромального периода
Снижение уровня опосредованного запоминания	11%	25%	34%	36%
Удлинение времени реакции в исследовании	4%	7%	16%	26%
Наличие спонтанных высказываний интрапунтивного характера со ссылками на собственную несостоятельность	0%	2%	7%	8%
Наличие шоковых реакций	0%	0%	0%	2%
Наличие феноменов «возврата» и «замены»	1%	6%	15%	16%
Наличие феномена «множественной линии»	4%	9%	16%	20%
Наличие феномена «сверхупорядоченности»	2%	8%	11%	9%
Наличие факта нарушения инструкции	6%	8%	6%	5%

(меланхолический, тревожный и апатический), соответствующих вариантам аффективной аранжировки классического депрессивного синдрома.

Исследуемый контингент пациентов подвергли клинико-психологическому исследованию по методике «пиктограмма» с использованием стандартного набора, включающего 16 понятий: 1. Веселый праздник; 2. Тяжелая работа; 3. Вкусный ужин; 4. Болезнь; 5. Печаль; 6. Счастье; 7. Любовь; 8. Развитие; 9. Разлука; 10. Обман; 11. Победа; 12. Подвиг; 13. Вражда; 14. Справедливость; 15. Сомнение; 16. Дружба. При оценке результатов использовали группы маркеров:

I. Маркеры депрессии:

- снижения уровня опосредованного запоминания (маркер определения аффективно-детерминированных мнестических нарушений);
- удлинение времени реакции во время исследования (маркер брадипсихии, нарушения внимания в рамках психастенических состояний);
- наличие спонтанных высказываний интрапунтивного характера со ссылками на собственную несостоятельность (маркер гипотимии);
- наличие шоковых реакций (маркер гипотимии).

II. Маркеры тревожности:

- наличие феноменов «возврата» и «замены»;
- наличие феномена «множественных линий».

III. Маркеры астенизации:

- сверхупорядоченность пиктограммы (маркер субдепрессии и ананкастных нарушений);
- наличие нарушений инструкции (маркер психастенического состояния или негативистической установки).

Результаты исследования в обобщенном виде представлены в *таблице 3*.

Анализ результатов исследования контингента пациентов с использованием метода «Пиктограмма» указывает на наличие прогрессивного снижения уровня опосредованного запоминания по мере развития аффективных нарушений в рамках продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Регистрация пиктографических феноменов использованных в данном

исследовании в качестве маркеров субклинических психопатологических нарушений указывает на преобладание состояний тревожности в периоде ремиссии и первой волны продромального периода и последующее нарастание депрессивных нарушений, доминирующих в периодах второй и третьей волны продромального периода. Уровень психастенических состояний у пациентов остается относительно стабильным во всех исследованных периодах.

Выводы

На основании полученных результатов исследования установили следующие медико-психологические предикторы продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства:

– увеличение представленности депрессивных и тревожных проявлений в структуре медико-психологических особенностей больных с превалированием тревоги над депрессивными феноменами ($p < 0,05$);

– прогрессивное нивелирование гармоничного типа отношения к заболеванию со сдвигом внутренней картины болезни в сторону неврастенического, меланхолического, апатического и тревожного типов отношения к заболеванию ($p < 0,05$);

– снижение уровня опосредованного запоминания, удлинение времени реакции, учащение нарушения инструкций, наличие спонтанных высказываний интрапунтивного характера со ссылками на собственную несостоятельность, наличие феноменов «возврата» и «замены», появление феноменов «множественной линии» и «сверхупорядоченности» ($p < 0,05$).

Установлены такие структурно-динамические характеристики медико-психологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства:

– наличие динамической организации медико-психологических предикторов в структуре продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства;

– динамическую смену групп медико-психологических предикторов в континууме психастения-тревожность-



депрессия в рамках последовательной смены этапов продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства.

Отмеченные группы медико-психологических предикторов в совокупности с исследованием клинико-психопатологических предикторов продромального периода повторного эпизода рекуррентного репрессивного расстройства формируют методологический базис для разработки рациональной системы мониторинга развития повторных эпизодов

психопатологических нарушений, основывающейся на формировании аутодиагностического модуля у пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством. Помимо психодиагностического значения обнаруженные в нашем исследовании медико-психологические предикторы в дальнейшем могут выступать в качестве точек приложения психотерапевтических методик в рамках формирования конгруэнтной системы психотерапии и психопрофилактики расстройств указанной нозологической принадлежности.

Список литературы

1. Eaton W.W. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder / W.W. Eaton, H. Shao, G. Nestadt // *Archives of General Psychiatry*. – 2008. – Vol. 65(5). – P. 513–520.
2. Bonde J.P. Psychosocial factors at work and risk of depression: A systematic review of the epidemiological evidence / J.P. Bonde // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2008. – Vol. 65(7). – P. 438–445.
3. Hirschfeld R.M.A. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care / R.M.A. Hirschfeld // *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 3(6). – P. 244–254.
4. Holma K.M. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable / K.M. Holma, I.A. Holma, T.K. Melartin // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69(2). – P. 196–205.
5. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67(6). – P. 361–370.
6. Bjelland I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2002. – Vol. 52(2). – P. 69–77.
7. Вассерман Л.И. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – СПб., 2005. – 86 с.
8. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия. – М., 2002. – 384 с.

References

1. Eaton, W. W., Shao, H., & Nestadt, G. (2008) Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513–520. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.513.
2. Bonde, J. P. (2008). Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(7), 438–445. doi: 10.1136/oem.2007.038430.
3. Hirschfeld, R. M. A. (2001) The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(6), 244–254.
4. Holma, K. M., Holma, I. A., & Melartin, T. K. (2008) Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 196–205.
5. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.
6. Bjelland, I. (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2), 69–77.
7. Vasserman, L. I., Iovlev, B. V., Karpova, E. B., & Vuks, A. Y. (2005) Psihologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni. Posobie dlya vrachej [Psychological diagnostics of attitude towards the disease. Manual for physicians]. Saint Petersburg. [in Russian].
8. Luriya, A. R. (2002) Osnovy nejropsikhologii [Basics of neuropsychology]. Moscow. [in Russian].

Сведения об авторах:

Чугунов В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Киреева Е.Н., врач-психиатр, КЛПУ «Городская психоневрологическая больница №2», E-mail: psychiatra@rambler.ru.

Поступила в редакцию 14.04.2014 г.



УДК 616.895.8-036.4:159

О. И. Осокина, В. А. Абрамов, Г. Г. Пулятин, С. Г. Пырков, Е. М. Выговская, Е. М. Денисов, О. Н. Голоденко

Исследование жизненных смыслов и ценностных ориентаций у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: депрессия, шизофрения, реабилитация.

Эмоциональный дистресс, душевное страдание и социальная стигма, которые сопровождают больных шизофренией, часто приводят к утрате смысла дальнейшей деятельности, а иногда и всей жизни, что связано с утратой значимых целей и духовных ценностных ориентиров. С целью оценки эффективности экзистенциально-личностной реабилитации у 237 больных с манифестным приступом шизофрении изучили показатели жизненных смыслов и ценностных ориентаций при помощи методики смысложизненных ориентаций (Д. А. Леонтьев, 2000). Установлено, что у больных шизофренией, прошедших курс реабилитации, показатели методики улучшались ($p < 0,05$) на протяжении 2 последующих лет и были выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, получавших только фармакотерапию. Это свидетельствовало об эффективности экзистенциально-личностной реабилитации в отношении формирования целей, ценностей и смыслов, повышая качество жизни больных и являясь профилактикой суицидального поведения.

Дослідження життєвих сенсів і ціннісних орієнтацій у хворих, які перенесли маніфестний напад шизофренії

О. І. Осокіна, В. А. Абрамов, Г. Г. Пулятин, С. Г. Пирков, О. М. Виговська, Є. М. Денисов, О. М. Голоденко

Емоційний дистрес, душевне страждання і соціальна стигма, які супроводжують хворих на шизофренію, часто призводять до втрати сенсу подальшої діяльності, а іноді й усього життя, що пов'язане із втратою значущих цілей і духовних ціннісних орієнтирів. З метою аналізу ефективності екзистенційно-особистісної реабілітації у 237 хворих, які перенесли маніфестний напад шизофренії, вивчили показники життєвих сенсів і ціннісних орієнтацій за допомогою методики сенсожиттєвих орієнтацій (Д.А. Леонтьєв, 2000). Встановили, що у хворих на шизофренію, які пройшли курс реабілітації, показники методики поліпшувались ($p < 0,05$) протягом 2 наступних років і були вище ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які отримували тільки фармакотерапію. Це свідчило про ефективність екзистенційно-особистісної реабілітації щодо формування цілей, цінностей і сенсів, підвищуючи якість життя хворих на шизофренію і будучи профілактикою суїцидальної поведінки.

Ключові слова: депресія, шизофренія, реабілітація.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 77–80

Meaning of life and value orientation in patients with manifestation of schizophrenia

O. I. Osokina, V. A. Abramov, G. G. Putyatin, S. G. Pyrkov, E. M. Vygovskaya, E. M. Denisov, O. N. Golodenko

Aim. The emotional distress, personal suffering and social stigma that occur in patients with schizophrenia, often lead to loss of meaning and significant purpose in their life. This may be due to the restructuring of spiritual value orientations. In order to analyze the effectiveness of the existential-personal rehabilitation of 237 patients with manifestation of schizophrenia there were studied indicators of vital meanings and values using psychodiagnostic tool «Meaning-of-life orientations» (D.A. Leontyev, 2000).

Methods and results. There was founded that patients with schizophrenia who have undergone rehabilitation, showed a significant increase ($p < 0,05$) in meaningfulness of life level over the next two years after the manifestation of the disease, that was higher ($p < 0,05$) than in patients treated with only pharmacotherapy.

Conclusion. This suggests that the existential-personal rehabilitation is effective for the formation of goals, values and meanings, which improves the quality of patient's life and contributes to the prevention of suicidal behavior.

Key words: Depression, Value orientation, Schizophrenia, Rehabilitation.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 77–80

Поиск смысла любой деятельности и жизни в целом представляет собой одну из главных ценностных ориентаций современного человека. Система ценностных ориентаций – комплекс социально заданных и усвоенных человеком установок, обеспечивающих целостность и устойчивость его личности. Она является осознаваемой частью системы его личностных смыслов, которая задает направление деятельности, определяет поведение и поступки. По мнению И. Ялома, человек нуждается в смысле. Отсутствие в жизни смысла, целей, ценностей и идеалов блокирует удовлетворение потребности в самоактуализации, вызывает душевные страдания, ощущение фрустрации или «экзистенциального вакуума», которые в острой форме могут привести человека к суициду [1,2].

Психологический дистресс и социальная стигма, которые сопровождают течение манифестного приступа шизофрении (МПШ), часто приводят к утрате пациентами смысла дальнейшей деятельности, а иногда и всей жизни, порождают экзистенциальную тревогу, создают повышенный риск суицидального поведения. У больных шизофренией экзистенциальная тревога смыслоутраты часто связана с уходом от вопроса о смысле [5]. Это объясняет психологический механизм нарушения критичности к своему заболеванию у данной категории пациентов, который заключается в активизации в ответ на психогенную ситуацию защитных механизмов отрицания, искажения, вытеснения, препятствующих полноценному осознанию и осмыслению связанной с болезнью ситуации. Ощущение бессмысленности психотического опыта или придание ему только



негативного, разрушающего смысла деструктивно влияют на выздоровление, дальнейшее функционирование и жизнь человека [3].

Опыт перенесенного психоза видоизменяет личность больного шизофренией и отражается на ее направленности. Последствиями этого являются кардинальные изменения у них мировоззренческих и экзистенциальных структур (ценностно-смысловой системы, отношения к свободе, ответственности, изоляции и смерти). У пациентов теряется ощущение своей значимости, снижается уровень мотивации к деятельности и пропадает стремление к достижению результата; возникает психологический дистресс, эмоциональные нарушения (депрессия, апатия, тревога, вина и др.), переживание фрустрации и отчаяния, потеря веры и оптимизма. Указанные составляющие личностной направленности требуют адекватной психотерапевтической коррекции, реконструкции и адаптации к изменившимся условиям жизни пациента – жизни с болезнью [4].

Разработанная модель экзистенциально-личностной реабилитации (ЭЛР) больных с МПШ решает важную задачу передачи пациенту «полномочий», приняв которые он начинает на основе собственной свободы осознанно и ответственно осуществлять выборы, касающиеся состояния своего здоровья и решения жизненных проблем в той степени, в которой позволяет его психическое состояние. Важная предпосылка такого осмысленного поведения пациента – его готовность к принятию «полномочий», которая подразумевает наличие у него сформированной системы ценностей, целей и смыслов, видение своих возможностей и альтернативных выборов, понимание своей свободы, мужество принимать решения и нести за них ответственность.

Цель работы

Оценка эффективности ЭЛР путем исследования двухлетней динамики жизненных смыслов и ценностных ориентаций у больных, перенесших МПШ.

Пациенты и методы исследования

Выборка исследуемых включала 237 пациентов с МПШ, среди них 139 (58,6±3,2%) мужчин и 98 (41,4±3,2%) женщин в возрасте 18–35 лет, поступивших впервые в жизни в отделения Областной клинической психиатрической больницы г. Донецка и дневные стационары Областного психоневрологического диспансера г. Донецка. Понятие МПШ объединяет синдромально схожие состояния нарушения психики, которые проявляются нарушением мышления, бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением, нарушенным аффектом и дезориентировкой.

С первого дня пребывания в стационаре всем пациентам назначали медикаментозное лечение. Предпочтение отдавали атипичным антипсихотикам в связи с их положительным влиянием на нейрокогнитивное и социальное функционирование больных, лучшей переносимостью и меньшим по сравнению с типичными нейролептиками количеством побочных эффектов.

Для достижения цели исследования из выборки пациентов сформировали две группы: основная – 122 пациента, которые после купирования психотического состояния в течение полугода получали курс ЭЛР на фоне поддерживающего медикаментозного лечения; группа сравнения – 115 больных, получавших только фармакотерапию; контрольная – 75 психически здоровых респондентов.

Распределение пациентов в соответствии с МКБ 10: шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (F20.09) – 61 (25,7±2,8%) больной, шизофрения кататоническая, период наблюдения менее года (F20.29) – 5 (2,1±0,9%), острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении (F23.0) – 25 (10,5±2,0%), острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – 75 (31,6±3,0%), шизоаффективное расстройство (F25) – 48 (20,3±2,6%); острое шизофреноподобное психотическое расстройство (F23.2) – 12 (5,2±1,4%), острое бредовое расстройство (F21) – 11 (4,6±1,4%) человек.

В ходе исследования использовали клинический, психодиагностический и статистический методы. Психический статус пациентов оценивали путем проведения клинического интервью. С целью исследования наличия у больных цели в жизни, степени экзистенциального вакуума и субъективного ощущения утраты смысла после перенесенного психоза использована методика смысложизненных ориентаций (СЖО), разработанная Д. Крамбо и Л. Махаликом (1968) в адаптации Д.А. Леонтьева (2000) [6], которая изучает смысложизненные ориентации личности, составляющие основу образа «Я». Показатели методики включают общий показатель осмысленности жизни, а также пять субшкал, отражающих три конкретные смысложизненные ориентации («цели в жизни», «интерес и эмоциональная насыщенность жизни», «результативность жизни или удовлетворенность самореализацией») и два аспекта локуса контроля («локус контроля – Я» (или «Я» – хозяин жизни) и «локус контроля – жизнь» (или управляемость жизни)). Данные, полученные в ходе исследования, подвергали клиническому анализу, а также статистической обработке с использованием персонального компьютера в статистическом пакете «MedStat» [7]. Во всех случаях проверки статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Первичное психодиагностическое обследование пациентов с МПШ, направленное на изучение смысложизненных ориентаций, проводили в обеих группах пациентов сразу после купирования продуктивной симптоматики психоза, перед выпиской из психиатрического стационара. После выписки из «острого» стационара пациенты основной группы продолжили получать курс ЭЛР на фоне поддерживающей медикаментозной терапии, а пациенты группы сравнения получали поддерживающую фармакотерапию амбулаторно и не вовлекались в реабилитационный процесс. Повторно больных обследовали через 6 месяцев, затем через 1 и 2 года.

Результаты и их обсуждение

Смысложизненные ориентации представляют собой результат осознания целей и смысла собственной жизни. Методика СЖО дает возможность оценить «источник» смысла жизни. Жизнь, наполненная смыслом, позволяет делать осознанные выборы и получать удовольствие от достижения целей, и только такая жизнь соотносится с высоким уровнем ее качества. Передача полномочий пациенту, жизнь которого воспринимается им субъективно как не имеющая смысла, целей и надежной ценностной системы, не может быть осуществлена в полной мере, кроме того, у пациента не будет смысла контролировать свое лечение и симптомы болезни.

Полученные в обеих группах результаты оказались значительно ниже по всем показателям субшкал, в том числе



по суммарному показателю методики СЖО по сравнению с данными, которые демонстрировали психически здоровые люди (исследование проведено Е.А. Петровой, А.А. Шестаковой, 2002, n=75). Анализ данных показателей в основной и сравниваемой группах в этот период времени показал отсутствие достоверных различий средних значений по всем показателям методики. Это дало возможность, наблюдая за динамикой смысложизненных ориентаций в течение двухлетнего периода в каждой из групп, оценить роль ЭЛР в изменении уровня осмысленности жизни больных шизофренией. Результаты анализа показателей методики СЖО у пациентов с МПШ в исследуемых группах представлены в *таблицах 1 и 2.*

В обеих группах пациентов отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение общего показателя осмысленности жизни в течение двухлетнего периода после выписки из стационара. В то же время среднее значение данного показателя было достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов основной группы: $149,7 \pm 2,26$ балла через 6 месяцев, $153,5 \pm 2,15$ – через 1 год, $158,4 \pm 2,05$ – через 2 года по

отношению к группе сравнения ($73,06 \pm 0,93$ балла через 6 месяцев, $72,3 \pm 0,8$ – через 1 год, $73,28 \pm 0,85$ – через 2 года).

Сравнительный анализ показал, что в основной группе средние значения показателей всех субшкал были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения в соответствующие временные периоды. Также в основной группе отмечена положительная динамика изменения всех показателей методики СЖО в течение 2 лет после МПШ, а в группе сравнения достоверных различий ($p > 0,05$) по большинству показателей СЖО за двухлетний период не обнаружили.

Пациенты основной группы после курса реабилитации характеризовались целеустремленностью и наличием целей в жизни, воспринимали свою жизнь как интересную, эмоционально насыщенную, наполненную смыслом, были способны использовать прошлый опыт, осознавая себя как личность, обладающую достаточной свободой выбора и способную контролировать свою жизнь и брать ответственность за сделанные выборы. Таким образом, пациенты основной группы в целом вели более осмысленную и содержательно наполненную жизнь после перенесенного психоза, чем пациента группы сравнения.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей методики смысложизненных ориентаций в основной группе

Показатель	До ЭЛР	Через 6 месяцев	Через 1 год	Через 2 года	Нормативные значения	p
Цели в жизни	$14,7 \pm 0,41$	$33,39 \pm 0,57^{*§}$	$33,97 \pm 0,5^{*§}$	$35,33 \pm 0,51^{*§}$	$38,91 \pm 3,20^*$	$< 0,001$
Процесс жизни / интерес и эмоциональная насыщенность жизни	$15,16 \pm 0,4$	$33,87 \pm 0,55^{*§}$	$34,61 \pm 0,5^{*§}$	$35,6 \pm 0,53^{*§}$	$35,95 \pm 4,06^*$	$< 0,001$
Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией	$16,5 \pm 0,31$	$27,11 \pm 0,43^{*§}$	$27,49 \pm 0,44^{*§}$	$27,57 \pm 0,44^{*§}$	$29,83 \pm 3,0^*$	$< 0,001$
Локус контроля – «Я» («Я» – хозяин жизни)	$12,61 \pm 0,3$	$21,98 \pm 0,4^{*§}$	$23,14 \pm 0,4^{*†§}$	$23,74 \pm 0,38^{*†§}$	$24,65 \pm 2,39^*$	$< 0,001$
Локус контроля – жизнь или управляемость жизни	$15,39 \pm 0,41$	$33,3 \pm 0,55^{*§}$	$34,3 \pm 0,52^{*§}$	$36,21 \pm 0,45^{*†§}$	$34,59 \pm 4,44^*$	$< 0,001$
∑ показатель осмысленности жизни	$74,37 \pm 0,79$	$149,7 \pm 2,26^{*§}$	$153,5 \pm 2,15^{*§}$	$158,4 \pm 2,05^{*†§}$	$120,3 \pm 10,2^{*†§}$	$< 0,001$

Примечание: * – отличие от показателей до реабилитации статистически значимо ($p < 0,05$); † – отличие от показателей через 6 месяцев статистически значимо ($p < 0,05$); ‡ – отличие от показателей через 1 год статистически значимо ($p < 0,05$); § – отличие от группы сравнения в соответствующий период времени статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей методики смысложизненных ориентаций в группе сравнения

Показатель	После купирования приступа	Через 6 месяцев	Через 1 год	Через 2 года	Нормативные значения	p
Цели в жизни	$14,35 \pm 0,33$	$14,24 \pm 0,28$	$14,05 \pm 0,25$	$13,87 \pm 0,23$	$38,91 \pm 3,20^{*†}$	0,763
Процесс жизни / интерес и эмоциональная насыщенность жизни	$14,17 \pm 0,31$	$14,66 \pm 0,31$	$13,55 \pm 0,22$	$14,15 \pm 0,21$	$35,95 \pm 4,06^{*†}$	0,071
Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией	$14,55 \pm 0,38$	$17,17 \pm 0,39^*$	$17,76 \pm 0,39^*$	$17,66 \pm 0,4^*$	$29,83 \pm 3,0^{*†}$	$< 0,001$
Локус контроля – «Я» («Я» – хозяин жизни)	$10,52 \pm 0,24$	$12,47 \pm 0,29^*$	$13,23 \pm 0,27^*$	$13,3 \pm 0,31^*$	$24,65 \pm 2,39^{*†}$	$< 0,001$
Локус контроля – жизнь или управляемость жизни	$14,29 \pm 0,31$	$14,52 \pm 0,3$	$13,72 \pm 0,23$	$14,3 \pm 0,23$	$34,59 \pm 4,44^{*†}$	0,293
∑ показатель осмысленности жизни	$67,88 \pm 0,72$	$73,06 \pm 0,93^*$	$72,3 \pm 0,8^*$	$73,28 \pm 0,85^*$	$120,3 \pm 10,2^{*†}$	$< 0,001$

Примечание: * – отличие от показателей первичного обследования статистически значимо ($p < 0,05$); † – отличие от показателей через 6 месяцев статистически значимо ($p < 0,05$); ‡ – отличие от показателей через 1 год статистически значимо ($p < 0,05$).



В группе сравнения значения субшкал методики СЖО при первичном обследовании значимо отличались от их значений в последующие временные периоды только по показателям «результативность жизни или удовлетворенность самореализацией» ($p < 0,001$) и «локус контроля – Я» ($p < 0,001$). По другим показателям методики не отметили достоверных различий. Это свидетельствовало, что у данных пациентов после перенесенного психоза существовали проблемы целеполагания и наличия намерений в достижении результата, которые придают жизни осмысленность ($p = 0,763$), отсутствовала удовлетворенность от жизни ($p = 0,071$), не было уверенности, что можно контролировать свою болезнь, жизнь, принимать и воплощать в жизнь свои осознанные решения ($p = 0,293$).

Сравнительный межгрупповой анализ показал наличие достоверных ($p < 0,05$) различий по всем показателям методики в сторону более высоких значений у пациентов основной группы.

Выводы

1. У пациентов с манифестным приступом шизофрении, прошедших курс ЭЛР, показатели методики СЖО значимо ($p < 0,05$) улучшались на протяжении двух последующих лет, и через 6 месяцев, 1 и 2 года после начала болезни были

выше ($p < 0,05$), чем у группы пациентов, получавших только медикаментозную терапию. То есть пациенты основной группы в целом вели более осмысленную и содержательно наполненную жизнь после перенесенного психоза, чем пациента группы сравнения.

2. ЭЛР доказала свою эффективность в отношении нахождения пациентами после МПШ новых целей, ценностей, смысла жизни и ее наполненности, готовности принимать самостоятельные решения и реализовывать их, что значительно повышало качество и осмысленность их жизни и служило профилактикой суицидального поведения.

Перспективы дальнейших научных исследований. Осознание пациентами с МПШ смысла перенесенного психотического опыта, интеграция его в общий жизненный опыт и умение его использовать способствуют формированию новой системы ценностных ориентаций, постановке значимых целей и обретению смыслов, что делает жизнь больных содержательной, экзистенциально исполненной, а личность человека – целостной, гармоничной и аутентичной. ЭЛР, которая решает данные задачи, представляется перспективной и требует широкого внедрения в деятельность психиатрических стационаров, специализирующихся на оказании помощи пациентам с начальными стадиями шизофрении.

Список литературы

1. Ялом И. Экзистенциальная психотерапия / И. Ялом. – М.: Класс, 1999. – 265 с.
2. Леонтьев Д.А. Лабиринт идентичностей: не человек для идентичности, а идентичность для человека / Д.А. Леонтьев // *Философские науки*. – 2009. – №10. – С. 5–10.
3. Сенс перенесеного психіатричного досвіду у хворих з першим психотичним епізодом: методичні рекомендації / [Н.О. Марута, В.А. Абрамов, О.І. Осокіна та ін.]. – Донецьк, 2013. – 24 с.
4. Абрамов В.А. Жизнь с психическим расстройством: экзистенциально-личностные аспекты выздоровления / В.А. Абрамов, О.И. Осокіна, Б.Б. Ивнев. – Донецк: Каштан, 2014. – 424 с.
5. Абрамов В.А. Личностно-ориентированная психиатрия: ценностно-гуманистические подходы / В.А. Абрамов, О.И. Осокіна, Г.Г. Путятин. – Донецк: Каштан, 2014. – 300 с.
6. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций / Д.А. Леонтьев. – [2-е изд.]. – М.: Смысл, 2000. – 18 с.
7. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологической исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. – 2004. – Т. 8. – № 1. – С. 155–167.
2. Leontev, D. A. (2009). Labirint identichnostej: ne chelovek dlya identichnosti, a identichnost' dlya cheloveka [Labyrinth of identities: not man for the identity but the identity of human]. *Filosofskie nauki*, (10), 5–10. [in Russian].
3. Maruta, N. A., Abramov, V. A., Osokina, O. I., Pyrkov, S. G., Vygovskaya, E. M., Ushenin S. G. (2013). *Sens perenesenoho psykiatrychnoho dosvidu u khvorykh z pershyim psykotychnym epizodom* [The sense of psychotic experience in patients with the first psychotic episode]. Donetsk. [in Ukrainian].
4. Abramov, V. A., Osokina, O. I., Ivnyev, B. B. (2014). *Zhizn' s psikhicheskim rasstrojstvom: e'kzistencial'no-lichnostnye aspekty vyzdorovleniya* [Living with mental illness: the existential and personal aspects of recovery]. Donetsk: Kashtan. [in Ukrainian].
5. Abramov, V. A., Osokina, O. I., Putyatin, G. G. (2014). *Lichnostno-orientirovannaya psikiatriya: cennostno-gumanisticheskie podkhody* [Personality-oriented psychiatry: value-humanistic approaches]. Donetsk: Kashtan. [in Ukrainian].
6. Leontev, D. A. (2000) *Test smyslozhiznennykh orientacij* [Test «Sense-of-life orientations»]. Moscow: Smysl. [in Russian].
7. Lyakh, Yu. E., Ghu'ryanov, V. G. (2004). *Analiz rezul'tatov mediko-biologicheskoy issledovaniy i klinicheskikh ispytaniy v specializirovannom statisticheskom pakete MEDSTAT* [Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in specialized statistical package MEDSTAT]. *Vestnik gigieny i epidemiologii*, 8(1), 155–167. [in Ukrainian].

References

1. Yalom, I. (1999). *E'kzistencial'naja psihoterapiya* [Existential psychotherapy]. Moscow: Klass. [in Russian].

Сведения об авторах:

Осокина О.И., к. мед. н., докторант каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, E-mail: oosokina@mail.ru.

Абрамов В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Путятин Г.Г., к. мед. н., доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Пырклов С.Г., к. мед. н., доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Выговская Е.М., к. мед. н., доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Денисов Е.М., к. мед. н., доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Голоденко О.Н., к. мед. н., доцент каф. психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Поступила в редакцию 15.05.2014 г.



УДК 618.131/138-007.43/44-036.87-092-07-089-036.83

Р. М. Банахевич¹, Д. Є. Барковський²**Результати оперативних втручань у жінок із рецидивом пролапсу заднього сегмента піхви**¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,²Запорізький державний медичний університет**Ключові слова:** матки пролапс, рецидив, лікування, післяопераційні ускладнення, профілактика.

Генітальний пролапс залишається доволі поширеним гінекологічним захворюванням. З метою оцінювання результатів хірургічного лікування рецидиву пролапсу заднього сегмента піхви і розробки способів профілактики ускладнень здійснили обстеження та лікування 44 жінок. Оцінювали результати використання різних видів синтетичних імплантів. 26 хворим виконали трансвагінальний неофасціогенез із використанням імпланту, форму якого ми запропонували, у 18 пацієнок використовували імплант Prolift posterior™. Визначили, що інтраопераційні кровотечі при встановленні системи Prolift posterior™ спостерігали у 5,6% хворих, у групі порівняння – у 7,7% ($p < 0,05$), великі підшкірні гематоми виявили у 88,7% і 15,4% пацієнок відповідно, поранення передньої стінки прямої кишки відзначено тільки в 1 (5,6%) випадку при використанні імпланту Prolift posterior™. Рецидивів після операцій із використанням синтетичних матеріалів в оперованому сегменті не було. Використання синтетичних імплантів запропонованої форми та систем Prolift posterior™ є ефективним методом для хірургічного лікування рецидиву пролапсу заднього сегмента піхви і може супроводжуватись рядом стандартних інтра- та післяопераційних ускладнень.

Результаты оперативных вмешательств у женщин с рецидивом пролапса заднего сегмента влагалища

Р. М. Банахевич, Д. Е. Барковский

Генитальный пролапс остается достаточно распространенным заболеванием. С целью оценки результатов хирургического лечения рецидива пролапса заднего сегмента влагалища и разработки способов профилактики осложнений провели обследование и лечение 44 женщин. Оценивали результаты использования различных видов синтетических имплантов. 26 больным проведен трансвагинальный неофасциогенез с использованием импланта предложенной нами формы, у 18 пациенток использовали имплант Prolift posterior™. Установили, что интраоперационные кровотечения при установке системы Prolift posterior™ наблюдали у 5,6% больных, в группе сравнения – у 7,7% ($p < 0,05$), обширные подкожные гематомы обнаружили у 88,7% и 15,4% больных соответственно, ранение передней стенки прямой кишки отмечено только в 1 (5,6%) случае при использовании импланта Prolift posterior™. Рецидивов после операций с использованием синтетических материалов в оперированном сегменте не было. Использование синтетических имплантов предложенной формы и систем Prolift posterior™ является эффективным методом для хирургического лечения рецидива пролапса заднего сегмента влагалища и может сопровождаться рядом стандартных интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: матки пролапс, рецидив, лечение, послеоперационные осложнения, профилактика.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 81–84***The result of surgical interventions in women with recurrent prolapse of the vagina posterior segment**

R. M. Banakhevich, D. E. Barkovsky

Aim. 44 women with recurrent genital prolapse of the posterior segment of the vagina were examined and treated. Results of different types of synthetic implants were evaluated.

Methods and results. 26 patients underwent transvaginal mesh with implant. In 18 patients implant Prolift posterior™ was used. The paper presents the features of the application and possible complications of the use of synthetic implants to correct the fascial defects of the posterior vaginal wall. Intraoperative bleeding after Prolift posterior™ installing were observed in 5.6 % of patients, that was lower than in the control group – 7.7% ($p < 0,05$). Extensive subcutaneous hematoma was observed in 88,7% of patients after installation of the Prolift posterior™, in the comparison group – in 15,4% of patients. Wounding anterior rectal wall was observed only in 1 (5,6%) case when Prolift posterior™ was installed.

Conclusion. The analysis of the causes of postoperative complications and their prevention methods proposed. Recurrence after surgery with the use of synthetic materials in the operated segment was not observed.

Key words: Uterine Prolapse, Recurrence, Treatment, Postoperative Complications, Prevention.*Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 81–84*

Генітальний пролапс (ГП) залишається доволі поширеним гінекологічним захворюванням. У європейських країнах його діагностують у 30,8% жінок у періоді менопаузи, у жінок Близького Сходу – в 19,9–49,6%. У США цю патологію діагностують лише у 2% жінок, в Індії – у 85% жінок після 55 років, у Сирії – у 12%. У північній, східній Африці ГП діагностують у 46–56% жінок старшої вікової групи, він посідає друге місце серед показань до гістеректомії [1]. ГП у жінок різних вікових і соціальних груп України, за даними ряду авторів, становить 31–76%. Дані про частоту рецидивів пролапсу (РП) у сучасній медичній літературі

відрізняються залежно від загального, зокрема і медичного рівня розвитку країни, а також деяких національних особливостей у межах від 1 до 50% [2].

Відомо понад 300 методів і тисячі методик, що пропонуються для лікування цієї патології, але єдиного методу, котрий може гарантувати мінімальний ризик розвитку ГП, не існує. В Україні використання синтетичних проленових імплантів різних форм [1], систем Prolift™, Prolift™+ (ETHICON «Women's Health & Urology», Johnson & Johnson Company, США) в хірургії тазового дна для корекції фасціально-лігаментарного апарату статевих органів (ФЛАСО)



повільно посідає своє місце серед сучасних методів лікування цієї патології [2]. Використання синтетичних матеріалів і сучасних технологій максимально зменшує ризик розвитку рецидиву захворювання. Особливо це стосується ГП, коли застосування сучасних технологій дає оптимальні функціональні та анатомічні результати [2,3].

Однак використання нових технологій і синтетичних матеріалів в оперативній гінекології закономірно призводить до збільшення ризику розвитку нових інтра- та післяопераційних ускладнень. Так, за даними Федерального Агентства США з нагляду за використанням харчових і лікарських засобів (FDA – US Food and Drug Administration, 2008), щорічно у світі виконують 300 000 операцій із використанням синтетичних імплантів. При цьому важкі ускладнення можуть розвинути у 3,4% випадків, легкі – в 14,8%, що в абсолютних цифрах становить приблизно 5500 ускладнень [1]. Використання проленових систем для хірургічного лікування ГП не є винятком.

Мета роботи

Оцінити результати хірургічного лікування рецидиву пролапсу заднього сегмента піхви (РПЗСП) із використанням синтетичних систем запропонованої форми та системи Prolift posterior™, розробити способи профілактики ускладнень.

Пацієнти і методи дослідження

На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», в міському центрі пластичної хірургії в гінекології КЗ «Дніпропетровська МКЛ №9 ДОР» з 2005 до 2013 р. здійснено обстеження і лікування 44 пацієнок із рецидивом пролапсу в задньому сегменті піхви II–IV стадій за класифікацією POP-Q (ICS, 1996 р.). Локалізацію та вид дефекту описували за класифікацією К.Ф. Славянського та Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ 10), клінічне оцінювання стадії пролапсу виконали за класифікацією POP-Q [2].

Першу групу (А) сформували 26 (62,0%) хворих, яким виконали трансвагінальний неофасціогенез із використанням імпланту форми, котру ми запропонували [4]. Другу групу (В) – 18 (33,9%) пацієнок, у яких при виконанні хірургічного втручання використали сітчастий імплант системи Prolift posterior™.

Конструктивні особливості сітчастого імпланту «лямбда posterior» запропонованої форми: імплант виготовляли безпосередньо при виконанні реконструктивно-пластичної операції; враховували анатомічні особливості пацієнтки та розміри дефекту фасції; для виготовлення імпланту застосовували м'яку проленову сітку, що частково розсмоктується, ULTRAPRO™ MESH (ETHICON, INC. США). Імплант розміщують без натягу між передньою стінкою прямої кишки і слизовою задньої стінки піхви. Якщо є показання, виконували супутні операції: піхвову гістеректомію, ампутацію шийки матки, перинеопластику.

Післяопераційне спостереження передбачало профілактичне місцеве використання вагінальних супозиторіїв, що містять 10 мг промєстриєну, 1 раз на добу, №30. У віддаленому післяопераційному періоді спостереження про-

водили через 3, 6, 12 місяців і надалі 1 раз на рік. Термін спостереження за віддаленими результатами операцій – від 6 місяців до 5 років.

Для порівняльного аналізу результатів дослідження та розробки прогностичних критеріїв ступеня ризику ускладнень та виникнення рецидиву ГП використали математичні та статистичні методи, які покладено в основу сучасних принципів доказової медицини: t-критерій, дисперсійний аналіз, методи непараметричного аналізу (χ -квадрат, точний метод Фішера), кореляційний аналіз (розрахунки коефіцієнтів Spearman (R) і Kendall (τ)). Для визначення прогностичних показників використовували дискримінантний аналіз, котрий дає можливість знаходити різницю між двома чи більше групами об'єктів одночасно за кількома величинами, що змінюються. Статистично вірогідними вважали різницю при $p < 0,05$. Аналіз виконано за допомогою програми «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc. 2001) [5].

Результати та їх обговорення

Із 1278 жінок, яких прооперували із приводу ГП, у 294 (22,9%) осіб виявили ознаки РПЗСП. Хірургічної корекції потребували 44 (14,9%) пацієнтки, у них діагностували симптоми значного ректоцеле (стадії II–IV за класифікацією POP-Q) та функціональну патологію, котра пов'язана з анатомічним дефектом задньої стінки піхви (порушення дефекації, ерозія слизової тощо). Середній вік жінок – 61,1 \pm 1,3 року, тривалість захворювання – від 1 до 7 років.

Жінки, яким виконали задню кольпорафію із посиленням системою Prolift posterior™ (група В), були молодшого віку та з більшою вагою (49,0 \pm 2,1 проти 63,1 \pm 2,0 року ($p < 0,05$) та 82,1 \pm 4,0 проти 71,0 \pm 3,8 кг ($p < 0,05$) відповідно).

За кількістю пологів групи жінок були подібні та статистично не відрізнялись ($p > 0,05$). Самостійно жінки звертались по допомогу з приводу значних змін анатомії задньої стінки піхви – 18,2%, проблем акту дефекації – 13,6%, поєднання цих проблем відзначили 66,2% жінок.

Структуру особливостей оперативних втручань при реконструкції РПЗСП і ускладнень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Особливості оперативних втручань у пацієнок із рецидивом ректоцеле

Показник	Група	
	А (n=26)	В (n=18)
Поранення прямої кишки, n (%)	0	1 (5,6)
Кровотеча, n (%)	2 (7,7%)	1 (5,6)
Формування гематом малого тазу, n (%)	0	0
Поранення судин і нервів, n (%)	0	0
Крововтрата інтраопераційна, (мл)	163,5 \pm 2,2	184,7 \pm 5,2*
Тривалість операції, хв (M \pm m)	33,9 \pm 17,1	35,1 \pm 11,3

Примітка: * – статистично вірогідна різниця між відповідними показниками у групах ($p < 0,05$).

Тривалість операції жінок групи А була меншою, бо «лямбда posterior» встановлювали при невеликих розмірах випинання піхви в задньому сегменті (33,9 \pm 17,1 хв проти 35,1 \pm 11,3 хв ($p > 0,05$)) за рахунок технічних особливостей підготовки місця для встановлення імпланту та



фіксації сітки під час процедури. Однак перебіг операції не супроводжувався збільшенням крововтрати, тому що в обох випадках використовували стандартну процедуру гідропрепарування тканин із додаванням вазоконстриктора.

Поранення передньої стінки прямої кишки під час виконання операції визначили в 1 (5,6%) випадку при встановленні системи Prolift posterior™. При встановленні імпланту запропонованої форми «лямбда posterior» таких ускладнень не спостерігали.

Причиною ускладнення була рубцева деформація тканин, а до складу рубця входила стінка прямої кишки після стандартної перинеолеваторопластики. Ушивання перфораційного отвору на прямій кишці виконали безпосередньо під час операції матеріалом поліглактин №2-0 у три ряди з наступною балонною пробою. Герметизацію швів провели матеріалом «Тахокомб». Від встановлення імпланту в цьому випадку відмовились. У післяопераційному періоді призначена дієта харчовою сумішшю для перорального застосування у термін до 7 діб. Ознак формування нориці не було.

Кровотеч у ранньому післяопераційному періоді з венозного сплетіння тазової клітковини в зоні ректо-вагінального заглиблення у групах жінок не спостерігали.

У післяопераційному періоді після застосування систем Prolift posterior™ у 16 (88,9%) жінок виявили значні підшкірні гематоми на ділянці проведення рукавів імпланту (табл. 2).

Таблиця 2

Перебіг післяопераційного періоду пацієнток із рецидивом ректоцеле

Показники	Група	
	A (n=26)	B (n=18)
Рецидив, n (%)	0	0
Формування підшкірних гематом, n (%)	4 (15,4)	16 (88,7)*
Формування ерозії слизової, n (%)	2 (7,7)	1 (5,6)
Формування грануляційних поліпів, n (%)	2 (7,7)	3 (16,7)*
Зсув імпланту, n (%)	-	-
Перебування у стаціонарі після операції, діб (M±m)	2,2±0,6	3,1±0,4*

Примітка: * – статистично вірогідна різниця між відповідними показниками у групах ($p < 0,05$).

При застосуванні системи «лямбда posterior» ризик розвитку підшкірних гематом зменшується в 5,8 раза, його спостерігали в 4 (15,4%) випадках. Ведення таких гематом було консервативним. Термін перебування у стаціонарі серед жінок груп спостереження статистично вірогідно відрізнявся і становив $3,1 \pm 0,4$ доби та $2,2 \pm 0,6$ доби у групах ($p < 0,05$).

Рецидивів після операції в задньому сегменті піхви не було. Аналіз даних, що показують результат збереження положення задньої стінки піхви у віддаленому післяопераційному періоді, підтвердив високу ефективність обох методів. Суттєвого погіршення результатів операції не визначили в обох випадках, однак встановлена лише тенденція до про-

лабування задньої стінки піхви у групі В через 12 місяців після операції. Визначаючи тип реконструктивної операції для заднього сегмента, необхідно встановити дефекти чи прогнозувати розвиток рецидиву, передусім у передньому сегменті піхви. Необхідність реконструкції апікального сегмента в комбінації із заднім сегментом безпосередньо не впливає на вибір методу реконструкції заднього сегмента через конструктивні особливості імплантів, які містять додаток в основі для фіксації до анатомічних структур апікального сегмента.

Рецидив захворювання в передньому сегменті піхви через 12 місяців після хірургічного лікування з використанням системи Prolift posterior™ рентгенологічно і за допомогою УЗД виявили у 4 (22,2%) пацієнток. Рецидивів захворювання в зоні імплантації систем не спостерігали.

Застосування запропонованої технології «лямбда posterior» рекомендовано при субкомпенсованих формах РПЗСП у задньому сегменті піхви (ступінь II–III за POP-Q). Систему Prolift posterior™ доцільно застосовувати у жінок із групи ризику розвитку РПЗСП та у жінок із РПЗСП (ступінь III–IV за POP-Q).

Використання імпланту «лямбда posterior» у жінок із РПЗСП забезпечує індивідуальний підхід для кожного клінічного випадку, виконання операції без застосування спеціального інструментарію та обладнання, низький відсоток інтраопераційних ускладнень та ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, незначний відсоток рецидивів. Такий спосіб лікування РПЗСП дає змогу зберегти еластичність стінки піхви та максимально відновити її фізіологічне положення, скорочує тривалість операції, зменшує терміни перебування у стаціонарі, поліпшує і скорочує реабілітаційний період. Досвід виконання оперативних втручань на органах малого таза дає можливість звести до мінімуму число післяопераційних ускладнень при використанні запропонованих методів хірургічного лікування РПЗСП.

Висновки

Рецидиви пролапсу заднього сегмента піхви виявили у 22,9% пацієнток, яких оперували з приводу генітального пролапсу; 14,9% цих жінок потребують повторного оперативного втручання.

Запропонована методика оперативного лікування дала змогу знизити ризик інтраопераційних ускладнень у 2,1 раза, формування ерозій слизової піхви – в 1,7 раза.

Використання синтетичних імплантів запропонованої форми та систем Prolift posterior™ є ефективним методом для хірургічного лікування рецидиву пролапсу заднього сегмента піхви і може супроводжуватись рядом стандартних інтра- та післяопераційних ускладнень.

Перспективи наукових досліджень. Надалі планується впровадження у практику матеріалів, що повністю розсмоктуються і запобігають розвитку післяопераційних ускладнень.

Список літератури

1. Эффективность применения системы «Prolift total» при хирургическом лечении декомпенсированных форм пролапса тазовых органов у женщин / [В.Ф. Беженарь, Э.К. Айламазян, В.В. Рулев, Е.В. Богатырева и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – № 1. – С. 21–30.
2. Клинический опыт использования имплантатов в реконструкции рецидива пролапса переднего сегмента влагалища / [Р.М. Банахевич, К.Б. Акимова, и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – Спец. вып. – С. 10–14.



3. Сравнительная характеристика эффективности реконструкции сегментов влагалища / [В.А. Потапов, Р.М. Банахевич, К.Б. Акимова и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. – № 5. – С. М40–М41.
4. Патент №83561 Україна, МПК А61F 2/00. Імплантат для хірургічного лікування ректоцеле / [Р.М. Банахевич, В.О. Потапов, К.Б. Акімова, А.В. Єчин, Д.Л. Золотарьов; власник Р.М. Банахевич]. – №u201307697; заявл.17.06.2013, опубл. 10.09.2013 // Бюл. №17.
5. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К. : Малий друк, 2006. – 558 с.
2. Banakhevich, R. M., & Akimova, K. B. (2011). Klinicheskij opyt ispol'zovaniya implantov v rekonstrukcii recidiva prolapsa perednego segmenta vlagalishha [Clinical experience of the use of implants in the reconstruction of relapse of prolapse of front segment of vagina]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 60, 10–14. [in Russian].
3. Potapov, V. O., Banakhevich, R. M., Akimova, K. B., Echin, A. V., & Dziuba, Yu. N. (2009). Sravnitel'naya kharakteristika e'ffektivnosti rekonstrukcii segmentov vlagalishha [Comparative description of efficiency of reconstruction of segments of vagina]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 58(5), 40–41. [in Russian].
4. (2013) Banakhevich, R. M., Potapov, V. O., Akimova, K. B., Echin, A. V., Zolotariv, D. L, inventor; Banakhevich R.M, assignee. Implant dlia kherurhicheskoho lecheniia rektotsele. Ukraina patent UA u201307697. 83561. 2013 sert. 10. Int. Cl. MPK A 61 F. Ukrainian. *Biulleten'*, 17. [in Russian].
5. Antomonov, M. Yu. (2006). *Matematicheskaya obrabotka i analisis mediko-biologicheskikh dannykh [Mathematical treatment and analysis of biomedical data]*. Kyiv: Malyy druk. [in Ukrainian].

References

1. Bezhenar, V. F., Ailamazyan, E. K., Rulev, V. V., Bogatyreva, E. V., Rusina, E. I., Kvetnoi, I. M., et al. (2011). Effektivnost' primeneniya sistemy «Prolift total» pri khirurgicheskom lechenii dekompenirovanykh form prolapsa tazovykh organov u zhenshin [Efficiency of application of the system “Prolift total” at surgical treatment of the decompensated forms of prolapse of pelvic organs for women]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 60(1), 21–30. [in Russian].

Відомості про авторів:

Банахевич Р.М., к. мед. н., доцент каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: banahevich@yandex.ru.

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

Поступила в редакцію 19.05.2014 г.



УДК 611.637:[611.423+611.13/08:57.2

В. М. Евтушенко

Иммуногистохимические исследования микроциркуляторного русла предстательной железы человека в раннем постнатальном онтогенезе

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: простата, микроциркуляторное русло, CD34 антиген.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, хронический простатит и гиперплазия простаты являются весьма распространенными заболеваниями у мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Целью работы являлось комплексное исследование микроциркуляторного русла предстательной железы человека в раннем постнатальном онтогенезе. Исследование проведено на 30 предстательных железах человека от рождения до года иммуногистохимическим, морфометрическим, статистическим методами. Для изучения формирования сосудистого русла в раннем постнатальном онтогенезе использовали цитоспецифический маркер эндотелия CD-34, который накапливается на мембране эндотелиальных клеток. Установлено, что у новорожденных до года под влиянием цитоспецифического маркера эндотелия CD-34 в цитоплазме эндотелиальных клеток сосудов предстательной железы определяется положительная визуализация данного маркера. Полученные результаты свидетельствуют, что на состояние цитохимических и морфологических показателей простаты в этом возрасте существенное влияние оказывают половые гормоны организма матери.

Імуногістохімічні дослідження мікроциркуляторного русла передміхурової залози людини в ранньому постнатальному онтогенезі

В. М. Євтушенко

За результатами епідеміологічних досліджень, хронічний простатит і гіперплазія передміхурової залози є поширеними захворюваннями серед чоловіків середнього, літнього та старечого віку. Мета роботи полягала у комплексному дослідженні мікроциркуляторного русла передміхурової залози людини в ранньому постнатальному онтогенезі. Дослідження виконали на 30 передміхурових залозах людини від народження до року імуногістохімічним, морфометричним, статистичним методами. Для вивчення формування судинного русла в ранньому постнатальному онтогенезі використовували цитоспецифічний маркер ендотелію CD-34, який накопичується на мембрані ендотеліальних клітин. Встановили, що у немовлят після народження до року під впливом цитоспецифічного маркера ендотелію CD-34 в цитоплазмі ендотеліальних клітин судин передміхурової залози визначається позитивна візуалізація цього маркера. Результати свідчать, що на стан цитохімічних і морфологічних показників передміхурової залози в цьому віці значно впливають статеві гормони організму матері.

Ключові слова: простата, мікроциркуляторне русло, CD34 антиген.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 85–87

Immuno-histochemical research of microvasculature in human prostate gland in an early postnatal ontogenesis

V. M. Yevtushenko

Aim. According to epidemiological researches, chronic prostatitis and prostate hyperplasia are widespread diseases of middle age men, elderly and senile age.

Methods and results. The objective of the present work was a complex research of the microvasculature in human prostate gland in early postnatal ontogenesis. 30 human prostate gland from birth to one year old were studied. Materials were taken from persons, which death was a result of reasons that don't lead to changes in studied organs. For studying the formation of the vascular net in the early postnatal ontogenesis cytospecific endothelial marker CD-34 was used.

Conclusion. Results suggest that on the condition of cytochemical and morphological parameters of the prostate gland in this age significantly influence sex hormones of mother.

Key words: Prostate, Microcirculation, CD34 Antigen.

Запорожський медичний журнал 2014; №3 (84): 85–87

Согласно результатам эпидемиологических исследований, хронический простатит и гиперплазия простаты – весьма распространенные заболевания у мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Актуальность и важность проблемы подтверждает факт, что ее активно обсуждают практически на всех крупных научных урологических конгрессах как за рубежом, так и в нашей стране. Рассматривая проблематику заболеваний предстательной железы, необходимо акцентировать внимание на патогенетических механизмах. Основополагающим звеном любого воспаления является нарушение кровообращения (повышение периферического сопротивления, снижение эласто-

тонических свойств, спазм артериол, флебостаз, повышение проницаемости сосудов, перивазальный отек, образование микротромбов.

Цель работы

Комплексное исследование микроциркуляторного русла предстательной железы человека в раннем постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 предстательных железах человека от рождения до года. Материал брали у лиц, погибших в результате причин, не вызывающих изменений изучаемых органов. Использовали иммуногистохимические,



морфометрические методы исследования, методы математической статистики. Изучение звеньев микроциркуляторного русла осуществляли комплексными морфофункциональными методами путем подсчета диаметра кровеносных сосудов и их количества на послойно изготовленных серийных срезах каждого лимфоидного образования. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла классифицировали на артериолы, вены и капилляры [2–4,6,7].

Иммуногистохимически, используя для изучения процессов формирования сосудистого русла в раннем постнатальном онтогенезе, применяют цитоспецифический маркер эндотелия CD-34, который накапливается на мембране эндотелиальных клеток (Garlanda C. и др., 1997). Виментин использовали для определения мезенхимных клеток и их производных – эндотелиоцитов, гладких миоцитов, фибробластов, перицитов [Balsoni G., 2000].

Результаты и их обсуждение

Предстательная железа новорожденных, как и плодов последнего месяца беременности, построена сложно и проявляет функциональные признаки, присущие ей во взрослом организме. В период эмбриогенеза в прослойках соединительной ткани располагается множество сосудов. Количество их увеличивается до $12,30 \pm 0,11$. Капилляры располагаются на периферии органа, отмечают интенсивное разрастание, затем образуется капиллярное сплетение. При воздействии цитоспецифического маркера эндотелия CD-34 в цитоплазме эндотелиальных клеток сосудов предстательной железы человека в возрасте 24–26 недель определяется положительная визуализация данного маркера. На состояние цитохимических и морфологических показателей простаты в этом возрасте существенное влияние оказывают половые гормоны организма матери. Простата новорожденных и детей первых месяцев жизни состоит преимущественно из молодой соединительной ткани, пронизанной отдельными тяжами мышечных волокон; железистая ткань в ней развита слабо. Лимфатические капилляры в паренхиме железы образуют пространственную трехмерную крупнопетлистую сеть вокруг развивающихся желез. Сеть не сформирована, в ней видны тонкие и толстые капилляры, которые складываются в замкнутые и незамкнутые петли, что указывает на незаконченный процесс роста капилляров. Диаметр лимфатических капилляров у новорожденных колеблется от 0,009 до 0,03 мкм. Лимфатические сосуды формируются из слияния нескольких лимфатических капилляров, образующих лакуны в периферических отделах железы.

Образование почек роста происходит за счет увеличения размеров эндотелиоцитов в сторону аблюмальной поверхности. Затем на этой поверхности определяются псевдоподии, за счет которых осуществляется продвижение растущего сосуда в ткани. Постепенно формируется просвет между соседними эндотелиоцитами, появляются фигуры митоза в эндотелиоцитах почек роста, происходит последующее деление эндотелиальных клеток и удаление микрососудов. Направление роста капилляров и плотность в составе сетей лимфоидных образований определяются видом лимфоидных клеток и степенью дифференцирован-

ности цитоплазмы, а также наличием волокнистых структур и каркасных образований, которые создают предпосылки и во многом определяют ориентацию роста микрососудов. Рост новообразованных сосудов осуществляется косо или перпендикулярно сосудам соединительнотканной капсулы, где они локализуются в виде «корзиночек». Периферические отростки растущих капилляров направляются от капсулы в периферическую и центральную зоны.

Очевидно, что растущие капилляры своими слепыми концами анастомозируют. Однако неясно, каким образом это происходит. Единственное, что можно отметить, – рост капиллярной сети всегда сопряжен с дифференцировкой зон лимфоидных образований.

Вокруг лимфоидных образований рядом с кровеносными сосудами располагаются лимфокапилляры и лимфатические сосуды. Артериолу сопровождают 1–2 лимфокапилляра. Отмечали изменения пролиферативных процессов простаты: формирование микроциркуляторного русла и железистых отделов, созревание соединительной ткани. В этот период новообразование капилляров продолжается до конца первого года жизни путем отпочкования от предшествующих микрососудов. В частности, рост новых капилляров идет параллельно росту количества лимфоидных образований. Очевидно, что новообразование микрососудов присуще в большей степени вновь формирующимся лимфоидным структурам, ранее имеющимся и подвергающимся дифференцировке. Ростовые почки возникают на базальной поверхности микрососудов, преимущественно в тех участках, где не определяются перициты и адвентициальные клетки, в этом же месте отсутствует и базальная мембрана.

Формирование почек роста, очевидно, обусловлено высокой подвижностью эндотелиальных клеток.

В этом возрасте в предстательной железе проявляется извилистость артерий. Междольковые артерии дают ветви к мышечным, соединительным и железистым тканям. Капилляры, происходящие от железистых артерий, образуют вокруг секреторных камер мелкопетлистые сети в виде корзиночек. При изучении препаратов в перешейке железы капилляры непосредственно прилегают к разветвлениям железок. Между стенкой кровеносных капилляров и железистыми клетками всегда имеется в той или иной мере выраженная прослойка соединительной ткани. У детей первого года жизни не отметили таких хорошо выраженных сплетений капилляров вокруг секреторных камер, как у взрослых.

Выводы

1. Для изучения процессов формирования сосудистого русла в раннем постнатальном онтогенезе использовали цитоспецифический маркер эндотелия CD-34, который накапливается на мембране эндотелиальных клеток.

2. Новообразование микрососудов присуще в большей степени вновь формирующимся лимфоидным структурам, ранее имеющимся и подвергающимся дифференцировке.

3. На состояние цитохимических и морфологических показателей простаты в этом возрасте существенное влияние оказывают половые гормоны организма матери.



Список литературы

1. Развитие гемомикроциркуляторного русла половых органов желез человека в пренатальном периоде онтогенеза / [И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, А.И. Парахин, В.Г. Черкасов] // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – № 10. – С. 78–79.
 2. Гавриш А.С. Региональные структурно-метаболические особенности сосудистого эндотелия / А.С. Гавриш, Н.А. Ящук // Врачебное дело. – 1995. – № 3–4. – С. 118–121.
 3. Некоторые особенности гемомикроциркуляторного русла лимфоидных узелков / [В.М. Евтушенко, В.К. Сырцов, С.П. Ковальов, Г.П. Койгущская и др.] // Галицкий лікарський вісник. – 2000. – Т. 4. – С. 183–185.
 4. Евтушенко В.М. Морфофункциональные особенности предстательной железы новорожденных / В.М. Евтушенко // Буковинський медичний вісник. – 2002. – № 2. – С. 184–185.
 5. Лугин И.А. Эндотелий капилляров, тканевые базофилы и динамика изменчивости микроциркуляторного русла простаты в пренатальном онтогенезе / И.А. Лугин, Б.В. Троценко // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 8. – № 3. – С. 68–71.
 6. Лугин И.А. Органомодулирующая функция мезенхимы в формировании микроциркуляторного русла предстательной железы плодов человека / И.А. Лугин, Б.В. Троценко // Морфология. – 2007. – Т. 131. – № 3. – С. 79–80.
 7. Троценко Б.В. Эндотелий капилляров и динамика изменчивости микроциркуляторного русла простаты в пренатальном онтогенезе / Б.В. Троценко, И.А. Лугин // Від фундаментальних досліджень до прогресу в медицині : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету (17–18 січня 2005 р.). – Х., 2005. – С. 61–64.
- [Development of hemomicrovasculature river-bed of genital organs of glands of man is in the prenatal period of ontogenesis]. *Arxiv anatomii, gistologii i embriologii*, (10), 78–79. [in Russian].
2. Havrysh, A. S., Yaschuk, H. A. (1995). Regional'nye strukturalno-metabolicheskie osobennosti sosudistogo endoteliya [Regional structurally-metabolic features of vascular endothelia]. *Vrachebnoe delo*, 3–4, 118–121. [in Ukrainian].
 3. Evtushenko, V. M., Syrcov, V. K., Rovalov, S. P., Kojgushskaya, G. P., Gromokovskaya, T. S., Krivoruchko, O. G. (2000). Nekotorye osobennosti gemomikrocirkulyatornogo rusla limfoidnykh uzelkov [Some features of hemomicrovasculature river-bed of limfa knots]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, (4), 183–185. [in Ukrainian].
 4. Evtushenko, V. M. (2002). Morfofunkcionalnye osobennosti predstatelnoj zhelezy novorozhdenykh [Morphofunctional of feature of prostate gland new-born]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, (2), 184–185. [in Ukrainian].
 5. Lugin, Y. A., Trocenko, B. V. (2005). Endotelij kapillyarov, tkanevye bazofily i dinamika izmenchivosti mikrocirkulyatornogo rusla prostaty v prenatalnom ontogeneze [Endothelia of capillaries, tissue basophilies and dynamics of changeability of Microcirculatory river-bed of prostate in prenatal ontogenesis]. *Tavrisheskij medyko-biologicheskij vestnik*, 8 (3), 68–71. [in Ukrainian].
 6. Lugin, Y. A., Trocenko, B. V. (2007). Organomoduliruyushaya funkciya mezenximy v formirovanii mikrocirkulyatornogo rusla predstatelnoj zhelezy plodov cheloveka [Organomodulate function of mesenchyma in forming of Microcirculatory river-bed of the prostate gland of garden-stuffs of human fetuses]. *Morfologiya*, 131(3), 79–80. [in Ukrainian].
 7. Lugin, Y. A., Trocenko, B. V. (2005). Endotelij kapillyarov i dinamika izmenchivosti mikrocirkulyatornogo rusla prostaty v prenatalnom ontogeneze [The endothelium of the capillaries and changeability of the Microcirculatory bed of the prostate in the prenatal ontogenesis]. *Vid fundamentalnykh doslidzhen do progresu v medycyni; Proceedings of the Scientific and Practical Conference* (pp. 61–64). Kharkiv. [in Ukrainian].

References

1. Bobryk, Y. Y., Shevchenko, E. A., Parakhin, A. Y., Cherkasov, V. H. (1984). Razvitie gemomikrocirkulyatornogo rusla polovykh organov zhelez cheloveka v prenatalnom periode ontogeneza

Сведения об авторе:

Евтушенко В.М., д. мед. н., профессор каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: valentinamixai@mail.ru.

Поступила в редакцию 15.05.2014 г.



О. В. Яценко

Взаємозв'язок хронічної обструктивної хвороби легенів та ішемічної хвороби серця: питання патогенезу та стратегія лікування

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця.

Поглиблюється розуміння коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця, його клінічних проявів, але в міжнародних, національних рекомендаціях і терапевтичних посібниках цьому питанню приділено недостатньо уваги. З метою опису поширеності хронічного обструктивного захворювання легень і ішемічної хвороби серця, факторів ризику, можливих патогенетичних механізмів, основних симптомів і терапевтичних стратегій лікування зробили огляд спеціалізованої літератури. Проаналізували поширеність поєднання цих захворювань, що свідчить про важливість для клініциста своєчасної діагностики для поліпшення фармакотерапевтичного підходу, індивідуалізації тактики ведення хворого і зниження рівня смертності. Описали патогенетичний взаємозв'язок хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця. Встановили, що клінічні прояви цих захворювань схожі, мають спільні симптоми, призводячи до їх недооцінювання, а отже і до гіподіагностики супутніх захворювань.

Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: вопросы патогенеза и стратегия лечения

О. В. Яценко

Углубляется понимание коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца, его клинических проявлений, но в международных, национальных клинических рекомендациях и терапевтических руководствах этому вопросу уделено недостаточно внимания. С целью описания распространенности хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца, факторов риска, возможных патогенетических механизмов, основных симптомов и терапевтических стратегий лечения провели обзор специализированной литературы. Проанализировали распространенность объединения этих заболеваний, что свидетельствует о важности для клинициста своевременной диагностики для улучшения фармакотерапевтического подхода, индивидуализации тактики ведения больного и снижения уровня смертности. Описали патогенетическую взаимосвязь хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца. Установили, что клинические проявления этих заболеваний похожи, имеют общие симптомы, приводя к их недооценке, а значит и к гиподиагностике сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 88–94

The relationship of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: problems of pathogenesis and treatment strategy

O. V. Yatsenko

Aim. The article presents a review of the literature on comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease on the occurrence, pathogenetic connection with clinical manifestations.

Methods and results. This article analyzed the prevalence of the combination of these diseases, suggesting an important role of the clinician in a timely diagnosis to improve their pharmacotherapeutic approach, management of patients. Also provides an overview of the pathogenetic link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease.

Key words: Obstructive Pulmonary Disease, Myocardial Ischemia.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 88–94

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – патологія, котрій можна запобігти, і яка піддається лікуванню. ХОЗЛ характеризується стійким обмеженням швидкості повітряного потоку, зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною реакцією в дихальних шляхах і легенях у відповідь на шкідливі частинки або газу [1].

Переконливі епідеміологічні дані свідчать, що у пацієнтів із ХОЗЛ є різні супутні захворювання: серцево-судинні (СС), дисфункція скелетної мускулатури, депресія та рак легенів, але значну частку становлять хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) [1–3]. Хоча запропоновано багато пояснень такого коморбідного стану, більшість підтверджених гіпотез пов'язана із системним запаленням, що є загальною патогенетичною ланкою для ХОЗЛ і ІХС як результат спільних шкідливих подразників і старіння [4,5].

Асоціація цих розладів є актуальною переважно через негативний вплив на перебіг хвороби (тобто збільшення госпіталізацій, підвищення ризику гострих тяжких загострень і підвищення смертності) [6]. Розуміння коморбідності та її клінічних проявів поглиблюється, однак у міжнародних і національних рекомендаціях і терапевтичних посібниках цьому приділяють недостатню увагу [4,5].

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури надати огляд поширеності ХОЗЛ і ІХС, розглянути фактори ризику та останні результати, що стосуються можливих патогенетичних механізмів, описати основні симптоми та терапевтичні стратегії лікування.

Поширеність і асоціація ХОЗЛ та ІХС. ХОЗЛ є провідною причиною захворюваності та смертності у світі, котра призводить до суттєвої соціальної та економічної



завантаженості, що зростає [2]. Дослідження засвідчили, що і захворюваність, і смертність від хронічної обструктивної хвороби легень підвищуються [1]. Враховуючи, що методи визначення, дослідження та аналітичні підходи не однакові, говорити про поширеність ХОЗЛ складно [1,7]. За прогнозами, до 2020 р. ХОЗЛ стане третьою за важливістю причиною смертності у світі [1]. Останні дані свідчать: поширеність ХОЗЛ становить майже 9–10% серед пацієнтів віком 40 років і старше, і більше ніж 20% серед хворих старше за 70 років [8], а серед курців (> 20 пачок сигарет на рік) досягла 31% [2,9]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ішемічна хвороба серця, або хвороба коронарних артерій (САД) – хвороба кровоносних судин, що є суттєвою проблемою [11]. ІХС залишається основною причиною смерті наших співвітчизників старше за 18 років, її частка у структурі загальної смертності сягає 45% (2011), а поширеність захворювання становить 24% дорослого населення країни [12]. У жителів США кожні 34 секунди виникає коронарний синдром, кожну хвилину від ІХС помирає одна людина. Поширеність ІХС, як і ХОЗЛ, збільшується з віком: від 35 до 40% в 40–59 років, майже 70% – у віці 60–79 років [11,13].

Епідеміологічні дані вказують на тісний зв'язок між ХОЗЛ та ІХС. Автори відзначають, що у пацієнтів із ХОЗЛ вищий ризик розвитку ІХС, а у пацієнтів з ІХС – ХОЗЛ [2].

Справжню поширеність поєднання ХОЗЛ та ІХС у клінічній практиці оцінити доволі важко. Дані про поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з ІХС суперечливі (варіюються від 4–7 до 60%) [3], що визначається відмінностями характеру клінічних вибірок для такого аналізу. Так, у багатоцентрових дослідженнях частота ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ становить 7–13%, що не набагато перевищує популяційну, а серед осіб з ІХС хронічну обструктивну хворобу легень діагностують у 26–35% [2,4]. Поширеність ІХС зростає зі збільшенням важкості ХОЗЛ, досягаючи 60% у пацієнтів, які страждають на виражену ХОЗЛ [5], і значно збільшуються з віком [6].

Слід визнати, що часта наявність ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ до певної міри зумовлена несприятливим профілем ризику ІХС у них [15,14]. Не дивно, що прояви коморбідності призводять до гіршого прогнозу перебігу захворювання. ХОЗЛ є незалежним предиктором смертності пацієнтів, які страждають на ІХС [16].

Сапро G. і співавт. відзначають: у пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарі з приводу ІМ та ІХС із супутнім ХОЗЛ, збільшується ризик смерті протягом наступних 3 років на 50% у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ [17]. Ризик виникнення ІХС у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (за результатами 3-річного спостереження) зростає вчетверо [17]. З іншого боку, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією із провідних причин смерті пацієнтів із легким і середнім ступенями важкості ХОЗЛ, а наявність маніфестуючої ІХС пов'язана з підвищеним ризиком смерті для цієї групи хворих [18].

ХОЗЛ під час загострення може проявлятися і позалежними захворюваннями (такими як ІМ), призводячи до госпітальної смерті [19], особливо осіб літнього віку (≥ 65 років) [20]. У деяких дослідженнях встановлено, що загострення ХОЗЛ є головною причиною СС смертності не

тільки під час і відразу після гострих подій, але і в довгостроковій перспективі. Donaldson G.C. et al. показали, що ризик розвитку гострих серцево-судинних подій особливо високий у період загострень ХОЗЛ. Так, у хворих на ХОЗЛ, які мають 5 і більше загострень протягом року, ризик ІМ зростає приблизно у п'ятеро. Ризик гострого ІМ у період із 1 по 5 день після загострення збільшився у 2,3 раза (аналіз даних 25 857 пацієнтів із ХОЗЛ за 2-річний період) [21].

Аналіз огляду досліджень вказує, що прогностична значущість ХОЗЛ при несприятливих СС подіях у хворих на ІХС наближається або перевершує традиційні фактори, включаючи вік, частоту серцевих скорочень, фракції викиду лівого шлуночка, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та рівень креатиніну [22].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про очевидну тенденцію до збільшення частоти супутнього поєднання ІХС та ХОЗЛ і негативний взаємовплив цих коморбідних станів на перебіг захворювання (збільшення госпіталізації, підвищення смертності та ризику гострих важких ускладнень). Відношення між ХОЗЛ і ІХС є набагато складнішим, ніж просте співіснування обох захворювань у пацієнта, а тому і надалі потрібні дослідження для поглиблення розуміння цієї коморбідності.

Етіопатогенетичний взаємозв'язок ІХС і ХОЗЛ

Дослідження, що присвячені вивченню ХОЗЛ і ІХС, повною мірою не пояснюють загальний основний патогенний механізм розвитку поєднаної хвороби [2]. При цьому важливе місце в цьому механізмі, безсумнівно, посідає хронічне неспецифічне запалення. Нині припускають, що існують загальні фактори ризику, котрі викликають хронічне системне запалення [23], впливають як на ендотеліальні клітини судин, так і епітелій дихальних шляхів, паренхіму легень. Крім того, патофізіологічні зміни, що пов'язані з ХОЗЛ, можуть безпосередньо впливати на функцію серця і лежать в основі ІХС [24]. Розвиток хвороби – складніший процес взаємодії генотипу і довкілля. Насамперед на складному тлі генетичних детермінант багатofакторні біологічні процеси взаємодіють із віковими змінами тканин і шкідливих зовнішніх впливів, що лежать в основі клінічних проявів ХОЗЛ та ІХС [25].

Із загальних чинників ризику, які можуть викликати системне запалення, найбільш поширеним є куріння – ініціюючий чинник запальної реакції у багатьох сприйнятливих осіб, у яких розвивається ХОЗЛ, а також основний фактор ризику розвитку ССЗ [27]. Кожна цигарка містить понад 2000 ксенобіотичних сполук і 10 вільних радикалів. Ураження епітеліальних клітин легень і ендотеліальних клітин судин пропорційне їхній концентрації, ризик несприятливого результату захворювання у курців збільшується з кількістю «пачок/років» [29].

Куріння є основним фактором ризику ІХС, раннього розвитку атеросклерозу. Так, при обстеженні 1000 пацієнтів віком ≤ 50 років із клінічно значущими проявами атеросклерозу куріння було найбільш поширеним, але модифікованим фактором ризику [27]. Втім, сьогодні недостатньо даних про поширеність ХОЗЛ у цієї категорії пацієнтів.

Хоча куріння сигарет і ХОЗЛ є нині найбільш важливими і поширеними респіраторними факторами ризику серцево-судинних захворювань, однак є переконливі дані і про інші



фактори (забруднення повітря особливо дрібними твердими частками, пасивне куріння, гази дизельних вихлопів, гострі (вірусні) інфекції дихальних шляхів і бактеріальні пневмонії, захворювання порожнини рота) як гострих, так і хронічних тригерів серцево-судинної захворюваності та смертності [28,29]. Незважаючи на неоднорідність цих факторів довкілля, усі вони впливають на місцевому рівні у вигляді тканинного пошкодження від прямого впливу хімічних речовин і системно стимулюючи неспецифічні запальні реакції в організмі. Цікаво, що великі частинки (забрудненого повітря) і отруйні гази, які індукують запальні реакції передовсім у верхній і середній частині повітряноводних шляхів, менше пов'язані з серцево-судинними подіями у порівнянні з дрібнішими частинками, котрі проникають глибше до периферичної системи дихальних шляхів і альвеол. Ці дані дають можливість припустити, що запалення в цих відділах відіграє важливу роль у патогенетичному взаємозв'язку легенів із серцево-судинними захворюваннями.

Yanbaeva D.G. і співавт. вказують, що хронічний вплив хімічних речовин і вільних радикалів діє на низку гомеостатичних механізмів, викликаючи виснаження ендогенних антиоксидантів і порушуючи фізіологічний окисно-антиоксидантний баланс, а також стимулює кровотворну систему (збільшення кількості циркулюючих лейкоцитів і тромбоцитів), посилюючи окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) через вищу концентрацію активних форм кисню, що відіграє важливу роль у посиленні агрегації тромбоцитів/моноцитів та експресії молекул адгезії ендотеліальних [30].

Поряд із курінням такі фактори ризику, як сидячий спосіб життя, ожиріння та інсулінорезистентність, пов'язані з неспецифічним системним запаленням і окислювальним стресом. Їхня роль показана при ССЗ і атеросклерозі [31], але ці дані конфліктують у випадках пацієнтів із ХОЗЛ. У популяційних дослідженнях виявлено, що абдомінальне ожиріння пов'язане з порушеннями функції легенів, а резистентність до інсуліну і діабет мають високу поширеність у пацієнтів із ХОЗЛ [32]. Дискусія щодо цих асоціацій із ХОЗЛ триває.

Процесом, що пов'язує хронічне неспецифічне запалення з атеросклерозом і бронхіальною обструкцією, є окислювальний стрес, пошкодження тканин і ненормальна імунна активація [22]. У численних дослідженнях описано вплив імунних клітин і медіаторів запалення на атерому, мають на увазі ініціювання запалення, розвиток і руйнування бляшки [13]. Атеросклеротичний процес починається з пошкодження ендотелію, що викликаний різними подразниками: гіперхолестеринемією, курінням, гіпертензією, цукровим діабетом, вільними радикалами кисню тощо [14]. Надалі дисфункція ендотелію змінює гомеостатичні властивості ендотеліального бар'єра; ендотелій починає підвищену експресію молекул поверхневої адгезії і сприяє входу білих кров'яних клітин і окислених ЛПНЩ у стінки артерій. Цитокіни, фактори росту та інші медіатори запальної інтими індукують вхід у бляшку моноцитів і диференціюються спочатку в макрофаги, а потім у піністі клітини [25]. Згодом компоненти ліпопротеїнів плазми, окислених ЛПНЩ, визначених білків теплового шоку [33]

та інших частинок, служать як антигени, стимулюючи надалі захоплення запальних Т-клітин. Клоні активованих Т-клітин, що проліферують і підсилюють імунну відповідь, викликають ще більше запалення. Ця комбінаційна імунна реакція в межах атероми є ключовою подією у прогресуванні атеросклерозу і, можливо, зрештою може призвести до руйнування бляшки [13]. Пошкодження дихальних шляхів і руйнування легеневої паренхіми, можливо, може бути пов'язане з місцевим і системним запальним механізми, які спостерігають і при атеросклерозі. Після вивільнення численних цитокінів – фактора некрозу пухлини-альфа і інтерлейкінів – макрофаги, нейтрофіли й дендритні клітини збираються в пошкодженій ділянці, що призводить до початку пошкодження імунної системи [34]. Згодом запальна реакція викликає вивільнення різних протеолітичних ферментів і активних форм кисню, тим самим ще більше пошкоджуючи тканини. Частинки вивільнених, некротичних або апоптотичних клітин і чужорідних речовин можуть служити як антигени і бути представленими Т-клітинами, активуючи адаптивну відповідь. Цей складний процес підтримується як вродженою, так і адаптивною відповіддю, що пов'язана з місцевим збільшенням слизу, емфізематозним руйнуванням паренхіми, перибронхіальним фіброзом, потовщенням і зміною стінок дихальних шляхів, порушеннями мукоциліарного кліренсу й епітеліального бар'єра [34,35]. Пізня стадія зміни дихальних шляхів і легенів – протеоліз і деградація позаклітинного матриксу – має деякі спільні риси з атеросклерозом. У легенях протеоліз викликає руйнування паренхіми і в подальшому емфіземи, тоді як в артеріях спричиняє розрив бляшки атеросклеротичного ураження. Матричні металопротеїнази можуть бути потенційно загальними посередниками [34].

Отже, структурні зміни, що викликані хронічним запаленням і багатостадійним пошкодженням тканини і репарацією, були описані як у серцевих судинах, так і паренхіми легень. Цей процес призводить до утворення, розвитку та розриву бляшки при ІХС [13] та обмеження повітряного потоку і хронічного бронхіту при ХОЗЛ [36].

На підтвердження гіпотези наявності загального патологічного фону цих захворювань (ІБС і ХОЗЛ) у плазмі відзначається підвищення рівня гострофазових білків і маркерів запалення (лейкоцитів, С-реактивного білка, інтерлейкінів 6,7,8 і фібриногену) [23,33]. При атеросклерозі підвищення запальних медіаторів (особливо С-реактивного білка) докладно описані, що пов'язано зі збільшенням СС ризику і погіршенням довгострокового прогнозу життя [33].

Обговорення впливу маркерів запалення в пацієнтів із ХОЗЛ триває і досі, бо не зрозуміло, якою мірою підвищення маркерів запалення визначає рівень загальної смертності і частоту загострень у пацієнтів [37].

Хоча системне запалення є загальним при коморбідній патології (ССЗ і ХОЗЛ), нині описані й інші можливі механізми, що призводять до цієї патології. Так, дисбаланс тромботичних/анти тромботичних механізмів із підвищеною прокоагулянтною активністю був обов'язковою умовою при ХОЗЛ [25]. Відповідно супутні захворювання, що пов'язані зі зміною тромботичного статусу (СС захворювання, ІМ та емболія легеневої артерії), є доволі поширеними у хворих на ХОЗЛ [38]. Раннє старіння (в результаті хронічного не-



специфічного запалення і хронічного оксидативного стресу) описане як при ХОЗЛ, так і ІХС. Наслідки цього виявляються в надмірній втраті еластичності легень, збільшенні жорсткості артерій, ендотеліальній дисфункції і кальцифікації судин [25,39]. Аутоімунність постулюється як можливий єдиний механізм, але дискусія ще триває.

Отже, аналіз досліджень пояснює роль хронічного запалення і зміненої імунної реакції в розвитку ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ. Але залишається предметом дискусій питання про те, чому в деяких пацієнтів розвиваються ці супутні захворювання, а в інших – ні? Очевидно, що пацієнти із ХОЗЛ також мають певний ступінь патології з боку СС системи, і багато хто із хворобою серця матиме проблеми з органами дихання.

Клінічні прояви. Згідно з Глобальною ініціативою з хронічної обструктивної хвороби легень, клінічний діагноз ХОЗЛ слід розглядати у будь-якого пацієнта, який має хронічні респіраторні симптоми (наприклад, задишка з або без хронічного кашлю і харкотиння) та анамнез впливу факторів ризику на хворобу [36]. Як уже відзначали, анатомічний і функціональний взаємозв'язок, що існує між серцем і легенями, такий, що будь-яка дисфункція одного органу швидше за все матиме наслідки для іншого. Необхідно враховувати, що майже 50% осіб віком від 65 років і старше можуть мати полікоморбідний стан (до 3 хронічних захворювань), включаючи ІХС і ХОЗЛ [36,40]. Діагностика буде ускладнена через наявність спільних клінічних проявів супутніх захворювань, вводячи в оману клініциста, особливо в період загострення паралельних захворювань [41].

Встановити клінічно діагноз ІХС важко, коли мають місце симптоми, що імітують захворювання легень. Загострення ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ може бути представлене такими симптомами, як задишка і зменшення толерантності до фізичного навантаження, а також бути відстрочкою для встановлення правильного діагнозу. Задишка й відчуття стиснення у грудях (іноді й біль у грудях) є загальними в період загострення ХОЗЛ і можуть бути прийняті за симптоми прояву легеневої патології, навіть коли мають кардіальне походження [41]. Так, раптовий початок ішемії міокарда, що здебільшого виявляється як стенокардія, може проявлятися як синдром безбольової задишки, вводячи в оману лікаря. З іншого боку, толерантність до фізичного навантаження може бути обмежена порушеннями функції легень і невірно витлумачена як коронарний симптом. Але й задишка може бути розцінена як прояв застійної серцевої недостатності, і захворювання легень у кардіологічних хворих може бути недиагностоване [22]. Необхідно враховувати, що неінвазивні діагностичні методи на пізніх стадіях захворювання легень мають обмеження: знижена ехокардіографічна візуалізація (може бути утруднена у чверті хворих, бо ехокардіографічне вікно може бути прикрите легенею), погана переносимість фармакологічних проб під час стрес-тестування [5].

Отже, гіподіагностика або помилковий діагноз ІХС у хворих на ХОЗЛ є доволі поширеними. Brekke P.H. і співавт. відзначають, що у 20–30% пацієнтів із ХОЗЛ ЕКГ нагадує таку ж після інфаркту міокарда, тоді як лише половині з них встановлено діагноз ІХС. Поширеність ІХС довести ангіографічно ще складніше. Наприклад, серед важкохворих пацієнтів із ХОЗЛ, яким показана трансплантація легень,

стенозуючий коронаросклероз виявили у 53% випадків [5].

Відзначають суттєву гіподіагностику обмеження повітряного потоку в пацієнтів, які мають ІХС. Деякі дослідники повідомляють, що обструктивне порушення не підтверджене у 60–87% пацієнтів із ІХС; частіше трапляється гіподіагностика у колишніх курців, пацієнтів із незначними симптомами і з несуттєвим обмеженням повітряного потоку [42]. Однак обидва супутні захворювання треба діагностувати, бо це впливає на прогноз: у пацієнтів із ХОЗЛ і супутньою СС патологією частіше виникають епізоди загострення ХОЗЛ, більша частота госпіталізацій і значно вища СС смертність, що є причиною помітного зростання вартості медичної допомоги [42]. ХОЗЛ розглядається як сильний ризик смертності, рецидивуючого інфаркту, серцево-судинного шоку і кровотеч у пацієнтів з інфарктом міокарда [17].

Отже, клінічні дані підтверджують, що кожного пацієнта із ХОЗЛ треба обстежувати згідно із стандартами на наявність супутнього захворювання ІХС, а хворих на ІХС необхідно обстежувати на наявність ХОЗЛ.

Стратегія лікування. Незважаючи на загальні механізми становлення захворювань, є істотні відмінності у підходах до лікування ІХС та ХОЗЛ. Оптимальне медикаментозне лікування хворих на ІХС включає призначення антитромботичної терапії, бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину та статинів [43]. Сучасне лікування ХОЗЛ засноване насамперед на β_2 -агоністах, антихолінергічних засобах, інгаляційних кортикостероїдах та інгібіторах фосфодіестерази-4 [36,44]. Найважчим при цьому поєднанні захворювань у стратегії лікування є використання β_2 -агоністів при ХОЗЛ і бета-блокаторів при ІХС [45]. Однак у дослідженні TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) [46] показано, що препарати, які використовують для лікування ХОЗЛ, наприклад β_2 -агоністи пролонгованої дії, добре переносяться та мають прийнятний профіль безпеки при СС захворюваннях. З іншого боку, призначення β -блокаторів, що є необхідними при лікуванні ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ, залишається невизначеним. Головна проблема полягає у тому, що ці ліки можуть викликати бронхоспазм і погіршити функцію легень. Але селективні β_1 -блокатори не протидіють бронхолітичній дії β_2 -агоністів, до того ж вони необхідні і знижують смертність у пацієнтів із ХОЗЛ [45,47], за важких хворих, які потребують тривалої кисневої терапії [47].

Призначення ацетилсаліцилової кислоти потребує додаткового контролю клінічних і вентиляційних показників через місяць терапії. У разі наростання задишки і зниження показників функції зовнішнього дихання рекомендована заміна антиагреганта препаратом групи клопідогрелю. Ekstrom M.P. і співавт. відзначають: антитромбоцитарні препарати знижують смертність у пацієнтів віком 45 років і старше, які почали кисневу терапію, але дослідження в цій галузі тільки починаються.

Статини, які широко використовують при ІХС, мають плейотропну протизапальну дію, корисні пацієнтам як із ХОЗЛ, так і з ІХС. Низка обсерваційних досліджень показує: призначення статинів хворим на ХОЗЛ скоротило час госпіталізації, і в них зменшились показники смертності від загострень ХОЗЛ і загальної СС смертності [48]. Симвастатин пригнічує розвиток емфіземи, запалення і



легеневої гіпертензії, що доведено на тваринних моделях, особливо при пошкодженні легенів, індукованих курінням, і уповільнює легеневу гіпертензію при токсичному ураженні легеневих судин.

Результатів рандомізованих контрольованих досліджень, як і раніше, мало. Триває рандомізоване клінічне дослідження в США, що мало визначити вплив симвастатину на частоту загострень у хворих від помірної до важкої ХОЗЛ [49]. Вивчають також роль протизапальних препаратів при ХОЗЛ, результати стануть доступними незабаром. Клініцисти, чії пацієнти мають супутні захворювання (ХОЗЛ і ІХС), повинні збалансувати ризики і вигоди з рекомендованими методами лікування.

Висновки

Хронічне неспецифічне запалення і неадекватна імунна реакція, що викликана впливом шкідливих зовнішніх стиму-

лів, насамперед сигаретним димом, з ушкодженням епітелію легенів і судинного ендотелію є спільним у розвитку ІХС і ХОЗЛ із негативним впливом на перебіг цих захворювань.

Клінічні прояви ХОЗЛ і ІХС схожі, перекриваються симптомами, зумовлюючи надалі їх недооцінювання, що призводить до гіподіагностики супутніх захворювань. Для клініцистів дуже важливо виявити обидва супутніх захворювання на ранній стадії, використовуючи для об'єктивізації комплексний підхід для оптимізації комбінованого контролю дихальної та СС функцій у цієї категорії пацієнтів. Незважаючи на суттєвість доказів, що підтверджують зв'язок між ХОЗЛ і ІХС, терапевтичні можливості, котрі спрямовані на обидва захворювання, все ще недостатні. Необхідно продовжувати дослідження патогенезу і лікування пацієнтів з ІХС і ХОЗЛ, аби поліпшити якість життя, а також виживання пацієнтів.

Список літератури

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD Updated Feb 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.
2. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 / [K. Schnell, C.O. Weiss, T. Lee et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – № 12. – P. 26.
3. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review / [H. Mullerova, A. Agusti, S. Erqou et al.] // *Chest.* – 2013. – № 144. – P. 1163–1178.
4. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function—results from a population survey / [B. Eriksson, A. Lindberg, H. Mullerova et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – № 107. – P. 98–106.
5. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease / [R.M. Reed, M. Eberlein, R.E. Girgis et al.] // *Am. J. Med.* – 2012. – № 125. – P. 1228.
6. Patterns of comorbidity and multi morbidity in the olds told: the Octabaix study / [F. Formiga, A. Ferrer, H. Sanz et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – № 24. – P. 40–44.
7. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD / [A.C. Patel, G.C. Donaldson, A.J. Mackay et al.] // *Chest.* – 2012. – № 1414. – P. 851–857.
8. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / [A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer et al.] // *Lancet.* – 2007. – № 370. – P. 741–750.
9. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population / [M. Waatevik, T.D. Skorge, E. Omenaas et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – № 107. – P. 1037–1045.
10. Fact sheet № 317 / WHO, Media, centre. – 2013.
11. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association / [A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al.] // *Circulation.* – 2013. – № 127. – P. e6–245.
12. Корнацький В.М. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах: аналітично-статистичний посібник / В.М. Корнацький. – К., 2012. – 117 с.
13. Acute coronary events / [A. Arbab-Zadeh, M. Nakano, R. Virmani et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 125. – P. 1147–1156.
14. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort / [A.K. Johnston, D.M. Mannino, G.W. Hagan et al.] // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 599–605.
15. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population / [P. Lange, R. Mogelvang, J.L. Marott et al.] // *COPD.* – 2010. – № 7. – P. 5–10.
16. Chronic obstructive pulmonary disease – an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease / [K. Nishiyama, T. Morimoto, Y. Furukawa et al.] // *In.t J. Cardiol.* – 2010. – № 143. – P. 178–183.
17. Impact of COPD on long-term outcome after St-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention / [G. Campo, P. Guastaroba, A. Marzocchi et al.] // *Chest.* – 2013. – № 144. – P. 750–757.
18. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – № 186. – P. 155–161.
19. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD / [D.A. McAllister, J.D. Maclay, N.L. Mills et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 39. – P. 1097–1103.
20. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia / [O. Sibila, E.M. Mortensen, A. Anzueto et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – № 43. – P. 36–42.
21. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / [G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith et al.] // *Chest.* – 2010. – № 137. – P. 1091–1097.
22. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice / [P. Boschetto, B. Beghe, L.M. Fabri et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17. – P. 422–431.
23. Man S.F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators / S.F. Man, S. Van Eeden, D.D. Sin // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – № 28. – P. 653–661.
24. Kawut S.M. COPD: CardiOPulmonary disease? / S.M. Kawut // *Eur Respir J.* – 2013. – № 41. – P. 1241–1243.
25. Maclay J.D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J.D. Maclay, W. Macnee // *Chest.* – 2013. – № 143. – P. 798–807.
26. Donald B. Hunninghake «Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease» / B. Donald // *Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, Symposium: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Disorder of the cardiovascular and respiratory systems.* – 2005. – P. 44–49.
27. Distribution of risk factors in patients with premature coronary, supra-aortic branches and peripheral atherosclerotic disease / [D. Radak, S. Babic, M. Peric et al.] // *Med Princ. Pract.* – 2012. – № 21. – P. 228–233.
28. Long-term ozone exposure and mortality / [M. Jerrett, R.T. Burnett, C.A. Pope et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 1085–1095.
29. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality / [C.-V.F. Medina, D.M. Musher, G.A. Wells et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 125. – P. 773–781.
30. Systemic effects of smoking / D.G. Yanbaeva, M.A. Dentener, E.C. Creutzberg [et al.] // *Chest.* – 2007. – № 131. – P. 1557–1566.
31. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force



- of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / [J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – № 33. – P. 1635–1701.
32. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity / [H. Watz, B. Waschki, A. Kirsten et al.] // *Chest*. – 2009. – № 136. – P. 1039–1046.
 33. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / [S. Kaptoge, E. DiAngelantonio, L. Pennells et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 367. – P. 1310–1320.
 34. Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease / M. Decramer, W. Janssens, M. Miravittles // *Lancet*. – 2012. – № 379. – P. 1341–1351.
 35. Soriano J.B. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation / J.B. Soriano, R. Rodriguez-Roisin // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – № 8. – P. 363–367.
 36. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / [J. Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 83. – P. 347–365.
 37. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / [A. Agustí, L.D. Edwards, S.I. Rennard et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – № 7.
 38. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD / [L. Bertolotti, S. Quenet, P. Mismetti et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 39. – P. 862–868.
 39. Lee H.Y. Aging and arterial stiffness / H.Y. Lee, B.H. Oh // *Circ. J.* – 2010. – № 74. – P. 2257–2262.
 40. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M. Groenen et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 187. – P. 728–735.
 41. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease / [M. Roca, A. Verduri, L. Corbetta et al.] // *Eu. J. Clin. Invest.* – 2013. – № 43. – P. 510–521.
 42. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / [L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala et al.] // *BMC Fam Pract.* – 2013. – № 14. – P. 11.
 43. Fihn D.S. 2012 AHA/ACCF Guideline for the management stable ischemic heart disease / D.S. Fihn, M.J. Gardin // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 24.
 44. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/>.
 45. Treatment of COPD: moving beyond the lungs / [M.G. Matera, L. Calzetta, B. Rinaldi et al.] // *Curr Opin Pharmacol.* – 2012. – № 12. – P. 315–322.
 46. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results / [P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli et al.] // *Thorax*. – 2010. – № 65. – P. 719–725.
 47. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis / [M. Etminan, S. Jafari, B. Carleton et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – № 12. – P. 48.
 48. Ekstrom M.P. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Ekstrom, A.B. Hermansson, K.E. Strom // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 187. – P. 715–720.
 49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,953 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – № 361. – P. 2005–2016.

References

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD Updated Feb 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources>.
2. Schnell, K., Weiss, C. O., Lee, T., Krishnan, J. A., Leff, B., Wolff, J. L., et al. (2012). The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1), 26. doi:10.1186/1471-2466-12-26.
3. Müllerova, H., Agusti, A., Erqou, S., & Mapel, D. W. (2013). Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. *Chest*, 144(4), 1163–1178.
4. Eriksson, B., Lindberg, A., Müllerova, H., Rönmark, E., & Lundbäck, B. (2013). Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function – Results from a population survey. *Respiratory Medicine*, 107(1), 98–106. doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.011.
5. Reed, R. M., Eberlein, M., Girgis, R. E., Hashmi, S., Iacono, A., Jones, S., et al. (2012). Coronary Artery Disease Is Underdiagnosed and Under-treated in Advanced Lung Disease. *The American Journal of Medicine*, 125(12), 1228. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.018.
6. Formiga, F., Ferrer, A., Sanz, H., Marengoni, A., Alburquerque, J., & Pujol, R. (2013). Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The Octabaix study. *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 40–44. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.003.
7. Patel, A. R., Donaldson, G. C., Mackay, A. J., Wedzicha, J. A., & Hurst, J. R. (2012). The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*, 141(4), 851–857. doi: 10.1378/chest.11-0853.
8. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., et al. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370, 741–50.
9. Waatevik, M., Skorge, T. D., Omenaas, E., Bakke, P. S., Gulsvik, A., & Johannessen, A. (2013). Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respiratory Medicine*, 107(7), 1037–1045. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.008.
10. Fact sheet № 317 / WHO, Media, centre. – 2013.
11. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., & Borden, W. B. (2013). Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6–245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
12. Koronatskyi, V. M. (2012). *Sertsevo-sudyinna zakhvoriuvannist v Ukraini ta rekomendatsii shchodo pokrashchennia zdorovia v suchasnykh umovakh*. [Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations for improving health in modern conditions]. Kyiv. [in Ukrainian].
13. Arbab-Zadeh, A., Nakano, M., Virmani, R., & Fuster, V. (2012). Acute coronary events. *Circulation*, 125, 1147–1156. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431.
14. Johnston, A. K., Mannino, D. M., Hagan, G. W., Davis, K. J., & Kiri, V. A. (2008). Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*, 63(7), 599–605. doi: 10.1136/thx.2007.088112.
15. Lange, P., Mogelvang, R., Marott, J. L., Vestbo, J., & Jensen, J. S. (2010). Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7(1), 5–10. doi: 10.3109/15412550903499506.
16. Nishiyama, K., Kita, T., Ozasa, N., Taniguchi, R., Ehara, N., Nakagawa, Y., et al. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease—An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*, 143(2), 178–183.
17. Campo, G., Guastaroba, P., Marzocchi, A., Santarelli, A., Varani, E., & Vignali, L. (2013). Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest*, 144, 750–7. doi: 10.1378/chest.12-2313.



18. Divo, M., Hunninghake, G., Celli, B., Zagaceta, J., Cabrera, C., Zulueta, J., et al. (2012). Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), 155–161.
19. Mcallister, D. A., Macfarlane, P. W., Mills, N. L., Maclay, J. D., Macnee, W., Clark, E., et al. (2012). Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*, 39(5), 1097–1103.
20. Sibila, O., Mortensen, E. M., Anzueto, A., Laserna, E., Restrepo, M. I. (2013) Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. *Eur Respir J*, 43, 36–42. doi: 10.1183/09031936.00117312.
21. Donaldson, G. C., Hurst, J. R., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Wedzicha, J. A. (2010). Increased Risk Of Myocardial Infarction And Stroke Following Exacerbation Of COPD. *Chest*, 137(5), 1091–1097. doi: 10.1378/chest.09-2029.
22. Piera, B., Bianca, B., Fabbri, M., Claudio, C. (2012) Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. *Respirology*, 17(3), 422–431. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
23. Man, S. P., Eeden, S. V., & Sin, D. D. (2012). Vascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Inflammation and Other Mediators. *Canadian journal of cardiology*, 28(6), 653–661.
24. Kawut, S. M. (2013) COPD: CardiOPulmonary disease? *Eur Respir J* 2013, 41, 1241–3. doi:10.1183/09031936.00009413.
25. Maclay, J. D., & Macnee, W. (2013) Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*, 143, 798–807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
26. Donald, B. (2005) Hunninghake “Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”. *Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, Symposium: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a disorder of the cardiovascular and respiratory systems*, 44–49.
27. Radak, D., Babic, S., Peric, M., Popov, P., Tanaskovic, S., Babic, D., et al. (2012) Distribution of risk factors in patients with premature coronary, supra-aortic branches and peripheral atherosclerotic disease. *Med Princ Pract*, 21, 228–233. doi:10.1159/000334617.
28. Jerrett, M., Burnett, R. T., Pope, C. A., Ito, K., Thurston, G., Krewski, D., et al. (2009). Long-Term Ozone Exposure and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 360(11), 1085–1095. doi: 10.1056/NEJMoa0803894.
29. Corrales-Medina, V. F., Musher, D. M., Wells, G. A., Chirinos, J. A., Chen, L., & Fine, M. J. (2012). Cardiac Complications in Patients With Community-Acquired Pneumonia: Incidence, Timing, Risk Factors, and Association With Short-Term Mortality. *Circulation*, 125(6), 773–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
30. Yanbaeva, D. G., Dentener, M. A., Creutzberg, E. C., Wesseling, G., & Wouters, E. F. (2007). Systemic Effects Of Smoking. *Chest*, 131(5), 1557–1566.
31. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W. M., et al. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 33, 1635–1701.
32. Watz, H., Waschki, B., Kirsten, A., Muller, K., Kretschmar, G., Meyer, T., et al. (2009). The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD: Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity. *Chest*, 136(4), 1039–1046.
33. Kaptoge, S., DiAngelantonio, E., Pennells, L., Wood, A. M., White, I. R., & Gao P. (2012) C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*, 367, 1310–1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477.
34. Decramer, M., Janssens, W., & Miravitlles, M. (2012) Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 379, 1341–1351. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60968-9.
35. Soriano, J. B., & Rodriguez-Roisin, R. (2011). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overview: Epidemiology, Risk Factors, And Clinical Presentation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(4), 363–367. doi: 10.1513/pats.201102-017RM.
36. Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., et al. (2013) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 347–65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
37. Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., MacNee, W., Tal-Singer, R., Miller, B. E., et al. (2012) Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE*, 7, e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
38. Bertoletti, L., Todoli, J. A., Barron, M., Valdes, M., Tolosa, C., Martin-Villasclaras, J. J., et al. (2012). Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *European Respiratory Journal*, 39(4), 862–868. doi:10.1183/09031936.00058811.
39. Lee, H., & Oh, B. (2010). Aging and Arterial Stiffness. *Circulation Journal*, 74(11), 2257–2262.
40. Vanfleteren L.E, Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Bruijnzeel P.L., Rutten, E. P., Op 't Roodt, J., Wouters, E. F., & Franssen, F. M. (2013) Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 728–35. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
41. Roca, M., Verduri, A., Corbetta, L., Clini, E., Fabbri, L. M., & Beghè, B. (2013). Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(5), 510–521. doi: 10.1111/eci.12064.
42. García-Olmos, L., Alberquilla, A., Ayala, V., García-Sagredo, P., Morales, L., & Carmona, M. (2013) Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*, 14, 11. doi:10.1186/1471-2296-14-11.
43. Fihn, D. S. & Gardin, M. J. (2012) 2012 AHA/ACCF Guideline for the management stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(24). doi:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
44. (2013) MOH of Ukraine on 27 June 2013 № 555. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
45. Matera, M. G., Calzetta, L., Rinaldi, B., & Cazzola, M. (2012). Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(3), 315–322. doi: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
46. Calverley, P. M., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., et al. (2010) Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*, 65, 719–725. doi: 10.1136/thx.2010.136077.
47. Etminan, M., Jafari, S., Carleton, B., & Fitzgerald, J. (2012). Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1), 48. doi:10.1186/1471-2466-12-48.
48. Ekström, M. P., Hermansson, A. B., & Ström, K. E. (2013). Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(7), 715–720. doi: 10.1164/rccm.201208-1565OC.
49. (2003) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,953 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 361, 2005–2016.

Відомості про автора:

Яценко О.В., магістр каф. терапії, ендокринології та клінічної фармакології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: olyatsenko@yandex.ru.

Поступила в редакцію 07.04.2014 г.



УДК 618.177 – 089.888.11

Н. В. Авраменко

Вспомогательные репродуктивные технологии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, беременность.

Вспомогательные репродуктивные технологии – собирательное название медицинских технологий, методов лечения и процедур, направленных на достижение беременности, при которых отдельные или все этапы зачатия осуществляются вне организма будущей матери. С целью описания показаний, преимуществ и недостатков применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также показателей результативности метода провели обзор специализированной литературы. Основное применение вспомогательных репродуктивных технологий – лечение бесплодия, хотя уже сейчас методики широко применяются для исследовательских целей, генной инженерии, для производства стволовых клеток, клонирования. Обязательным компонентом таких технологий является контролируемая стимуляция яичников. В репродуктивной медицине вспомогательные репродуктивные технологии считаются наиболее эффективным методом лечения бесплодия на одну попытку по сравнению с популяционными характеристиками плодовитости. Существует большое количество процедур вспомогательных репродуктивных технологий, при этом выбор метода зависит от компетенции врача, хотя во многом определяется степенью оснащённости лаборатории.

Допоміжні репродуктивні технології

Н. В. Авраменко

Допоміжні репродуктивні технології – збірна назва медичних технологій, методів лікування і процедур, що спрямовані на досягнення вагітності, при яких окремі чи всі етапи зачаття відбуваються поза організмом матері. З метою опису показань, переваг і недоліків використання допоміжних репродуктивних технологій, а також показників результативності методу здійснили огляд фахової літератури. Головне використання допоміжних репродуктивних технологій – лікування безпліддя, хоча вже нині методики доволі широко використовують для дослідницьких цілей, генної інженерії, виробництва стовбурових клітин, клонування. Обов'язковим компонентом таких технологій є контрольована стимуляція яєчників. У репродуктивній медицині допоміжні репродуктивні технології є найефективнішим методом лікування безпліддя на одну спробу у порівнянні з популяційними характеристиками плідності. Існує велика кількість процедур допоміжних репродуктивних технологій, але вибір методу залежить від компетенції лікаря, хоча здебільшого визначається оснащёністю лабораторії.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, вагітність.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 95–100

Assisted reproductive technologies

N. V. Avramenko

Aim. Assisted reproductive technology (ART) means manipulation of sperm and egg for fertilization outside the woman to achieve pregnancy. The main application of ART is directed to the treatment of infertility, although the technique is already widely used for research purposes, genetic engineering, production of stem cells, cloning.

Conclusion. Necessary component of such technologies is controlled ovarian stimulation. In reproductive medicine ART are considered the most effective treatment for infertility on one attempt, compared with population characteristics fertility. There are many procedures of ART, the choice of the method is the responsibility of the physician, although much depends on the level of equipment of the laboratory.

Key words: Fertilization in vitro, Assisted Reproductive Techniques, Infertility, Pregnancy.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 95–100

Для большинства людей рождение и воспитание детей лежат в основе представления о полноценной жизни [1,6].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – собирательное название медицинских технологий, методов лечения и процедур, направленных на достижение беременности пациенткой, при которых отдельные или все этапы зачатия осуществляются вне организма будущей матери.

С медицинской точки зрения ВРТ включают набор процедур/манипуляций со сперматозоидами и яйцеклетками для оплодотворения вне организма женщины. Основное применение методов ВРТ направлено на лечение бесплодия, хотя уже сейчас методики широко применяются для исследовательских целей, генной инженерии, производства стволовых клеток, клонирования и т.д.

Цель работы

На основе анализа данных специализированной литературы описать показания, преимущества и недостатки применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также привести показатели результативности метода.

Большинство процедур ВРТ уже стандартизованы и упрощены до уровня, когда методы могут применяться в простых амбулаторных условиях [6,13]. Кроме стандартизации и обеспечения доступности методов ВРТ в настоящее время достигнуты значительные успехи в качестве оказываемой помощи, что обеспечивает значительное увеличение частоты наступления беременности после ВРТ [4,8,12,18].

Существует большое количество процедур ВРТ, при этом выбор метода находится в компетенции врача, хотя зависит

© Н. В. Авраменко, 2014



от степени оснащённости лаборатории ВРТ [2,14]. В частности, к ВРТ относят: перенос гамет в маточную трубу (GIFT); перенос зигот в маточную трубу (ZIFT), рутинное экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ЭКО; IVF), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI), тестикулярную экстракцию сперматозоидов (TESE) [3,13,17].

Экстракорпоральное оплодотворение (от лат. extra – снаружи, вне и лат. corpus – тело, ЭКО) – вспомогательная репродуктивная технология, ставшая выдающимся научным подходом к решению проблем бесплодия [4,14]. Первые разработки метода ЭКО у человека напрямую связаны с именами двух исследователей: Патрика Стептоя (Patrick Steptoe) и Роберта Эдвардса (Robert Edwards). В 1960-х гг. Р. Эдвардс работал с тканями человеческих яичников, удаленных во время операций, и в 1967 г. смог добиться первого в истории оплодотворения человеческой яйцеклетки в лабораторных условиях [2,9,17,18]. Рождение Луизы Браун в июле 1978 г. было началом новой вехи в успешном лечении бесплодия. Дальше были годы становления, развития и совершенствования методик ВРТ [1,3].

Суть процедуры ЭКО довольно проста: извлечь яйцеклетку из яичников, соединить их со спермой в сосуде, содержащем культуральную среду, и имплантировать оплодотворенную яйцеклетку в полости матки. Однако на разработку этого метода ушло более 100 лет. Благодаря данной технике повсеместно в мире уже родилось больше 100 000 детей. Обязательным компонентом ВРТ является контролируемая гиперстимуляция, в результате чего получают большое количество эмбрионов, что и обеспечивает достаточно высокую частоту наступления беременности, в несколько раз выше, чем при искусственной инсеминации [7,10,15].

Процедура ЭКО преследует цели и осуществляет то, что обычно происходит в организме женщины. В случаях неизменной фертильности оплодотворение обычно происходит в маточных трубах, при этом зрелая яйцеклетка захватывается маточной трубой. В это время в месте наиболее частого оплодотворения – в ампуле маточной трубы – скапливаются сперматозоиды. После оплодотворения яйцеклетки полученные эмбрионы транспортируются в полость матки для имплантации [5,11]. Все имеющиеся и известные факторы необходимы для первого дробления эмбрионов, поэтому даже функциональные нарушения со стороны маточных труб часто ассоциируются с бесплодием, не говоря об анатомических дефектах. В этих случаях проблема решается применением ЭКО.

Эффективность ЭКО приближается к тому, что каждая 3–5 женщина, подвергающаяся лечению с помощью ЭКО, беременеет. Поэтому в репродуктивной медицине ВРТ считаются наиболее эффективным методом лечения бесплодия на одну попытку, по сравнению с популяционными характеристиками плодовитости [6,9,16].

Абсолютными показаниями к ЭКО со стороны женщины является необратимая патология маточных труб или их отсутствие, что препятствует оплодотворению яйцеклетки/

яйцеклеток в пределах организма женщины. Со стороны мужчины абсолютными показаниями к ЭКО является азооспермия при нарушенном сперматогенезе. Все остальные показания являются относительными [7,15]. В частности, со стороны женщины: необъяснимое (идиопатическое бесплодие), эндометриоз, иммунологическое бесплодие; со стороны мужчины: снижение фертильности, астенозооспермия, олигозооспермия, олигоастенозооспермия, тератозооспермия и некрозооспермия [8,16].

К положительным свойствам ВРТ, несмотря на ряд теоретически возможных ятрогенных осложнений, относят то, что наряду с лечением бесплодия в ходе попытки ЭКО получают достаточно вескую диагностическую информацию, которая может повлиять на дальнейший ход лечения, и приводит в конечном итоге к положительному результату. К нежелательным спутникам ЭКО относят синдром гиперстимуляции яичников, многоплодные и супермногоплодные беременности, инфекционные осложнения, острую геморагию и т.д. [10,18].

Таким образом, ЭКО в первую очередь показано женщинам с полной обструкцией маточных труб или даже в случаях их отсутствия. Чаще речь идет о необратимых изменениях в маточных трубах: инфекции, эктопической беременности [1,6]. Метод ЭКО остается методом выбора лечения бесплодия с помощью индукции овуляции, внутриматочной инсеминации и так далее. Основным противопоказанием к проведению рутинного ЭКО является мужской фактор бесплодия, поскольку даже специально подготовленным эмбриологам в настоящее время не всегда удается провести удачную результативную попытку, поэтому все чаще обсуждается вопрос показаний к интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)) для увеличения результативности наступления беременности у пар с мужским фактором бесплодия [15,17].

ВРТ остаются методом выбора лечения особенно при бесплодии у «абсолютно здоровой женщины» с так называемым необъяснимым (неустановленным, идиопатическим) бесплодием [2].

Среди показаний для применения методов ВРТ для лечения бесплодия остается эндометриоз. При эндометриозе до конца определить патогенетическое звено, его обуславливающее, не удается. Например, при определении минимальных форм эндометриоза правомернее говорить об идиопатическом, чем о вызванном эндометриозом бесплодии. При средней стадии, особенно при выраженном эндометриозе, показанием для ЭКО является нарушение функционирования маточных труб [3,5]. При этом устранить дефект хирургическим путем удается редко. Перед проведением программ ВРТ обязательно лечить эндометриоз хирургическим, терапевтическим путем или их комбинированием.

Несколько реже показаниями к ЭКО являются многочисленные иммунологические нарушения и изменения в цервикальной слизи. Особое внимание заслуживают вопросы психологических (психосоматических) факторов бесплодия. Психологически восприятие бесплодия – процесс весьма мучительный и особенно для женщины. Известен целый ряд



патогенетических вариантов расстройства фертильности, которое вызвано психологическими нарушениями, хроническим стрессом и т.д., поэтому обоснованным является рекомендация консультации пары у психолога или психотерапевта, особенно это важно перед программой ЭКО.

Одним из основных показателей к лечению бесплодия методами ВРТ являются расстройства/снижение мужской фертильности. В настоящее время в мире примерно треть циклов ЭКО проводятся по показаниям со стороны мужчины. Это относится к сниженной фертильности эякулированной спермы (астенозооспермия, тератозооспермия и т.д.), так и к сперме, полученной методами хирургической экстракции из эпидидимуса или ткани яичка.

Все подобные нарушения, по общепризнанному мнению, являются абсолютными показаниями для ЭКО и ICSI, поскольку при ICSI необходим всего один сперматозоид в перерасчете на одну яйцеклетку [4,10,14].

Первая благополучная доношенная беременность при ЭКО у человека наступила после забора одного эндогенно выбранного ооцита в естественном менструальном цикле [7]. Последующий клинический опыт показал значительное повышение эффективности ЭКО при переносе нескольких эмбрионов и привел к стандартному применению препаратов для индукции овуляции с целью контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ). Тем не менее некоторые центры вспомогательных репродуктивных технологий продолжают предлагать нестимулированный, естественный цикл ЭКО как альтернативную стратегию, которая позволяет снизить издержки, связанные с приемом гонадотропинов, и практически устраняет риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и многоплодной беременности [8,11,13]. Нестимулированное ЭКО – это выход из положения в определенных клинических ситуациях, когда гиперэстрогенное состояние, вызванное экзогенной стимуляцией яичников, представляет несомненный риск, например, у пациенток с раком молочной железы или тромбозом в анамнезе.

Протоколы контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ) весьма разнообразны. Выбор протокола зависит от различных причин, а ход стимуляции – от характеристики ответа яичников на КГЯ [12].

Кломифена цитрат (КЦ) редко применяют в качестве единственного препарата для ВРТ по причине созревания только одного или двух ооцитов на цикл. КЦ назначают внутрь в дозе 100–150 мг в течение 5–7 дней, лечение начинается на 2–5 день цикла. Мониторинг цикла включает серийные ультразвуковые исследования и определение уровней эстрадиола и лютеинизирующего гормона (ЛГ) сыворотки крови, во многих случаях частые измерения ЛГ мочи при приближении созревания фолликула [5,10,18].

Тамоксифен, родственный оральный антиэстроген, предложен для КГЯ при ВРТ у лиц, излеченных от рака молочной железы, в связи с тем, что он может вызывать созревание многих фолликулов и считается безопасным и даже лечебным у таких пациенток [4,16].

Установлено, что назначение экзогенных гонадотропинов в сочетании с кломифена цитратом приводит к значительно

более сильному фолликулярному ответу, чем назначение одного КЦ. Такой подход к КГЯ был широко распространен до того, как были разработаны и внедрены в клиническую практику схемы КГЯ чистыми гонадотропинами. КЦ и гонадотропины можно вводить или одновременно, или последовательно. Схемы одновременного введения заключаются во введении КЦ (50–150 мг) в течение 5 дней в раннюю фолликулярную фазу и одновременном введении гонадотропинов (как правило, в дозах 75–300 МЕ/сут.). В схемах последовательного введения прием КЦ предшествует началу стимуляции гонадотропинами, часто с 1 или 2 днями перекрытия. Как и при схемах гиперстимуляции только КЦ, чХГ вводят, когда доминантные фолликулы достигают размера 18 мм или больше. До введения в практику антагонистов ГнРГ основным недостатком этого подхода был относительно частый несвоевременный выброс ЛГ [2,12,18].

Схемы КГЯ чистыми гонадотропинами для ВРТ были введены на основании предположения, что это более физиологичный подход, позволяющий избежать потенциально вредных эффектов КЦ на ооциты и эндометрий. В настоящее время коммерчески доступны несколько препаратов гонадотропинов, в т.ч. менотропины мочи (человеческий менопаузальный гонадотропин чМГ, очищенный фолликулостимулирующий гормон мочи ФСГ и рекомбинантные формы (например, рФСГ, рчХГ)). До внедрения в практику агонистов ГнРГ гонадотропины вводили изолированно, начиная со 2 или 3 дня цикла, с целью оптимизировать созревание фолликулов из гонадотропиночувствительного пула. Применяли чМГ и ФСГ либо отдельно, либо в комбинации; начальная суточная доза у большинства пациенток колебалась от 150 до 300 МЕ/сут. [3,7,12].

Агонисты ГнРГ (аГнРГ) блокируют секрецию гонадотропинов гипофизом. Его применение считается главным подходом при КГЯ [15,18].

Имеет недостатки схема «по принципу обратной связи аГнРГ»:

- повышенная продолжительность и необходимость общей дозы для гонадотропинов;
- риск избыточного подавления секреции гонадотропинов, которое приводит к слабому ответу на стимуляцию, особенно у пациенток с недиагностированным сниженным резервом яичников;
- «лютеиновая инициация» может также приводить к развитию кист яичника вследствие начальных эффектов аГнРГ. По этой причине в некоторых клиниках в плановом порядке проводится предварительное лечение оральными контрацептивами (ОК) с целью снижения частоты развития функциональных кист [2,6,10].

Во время КГЯ начальная суточная доза гонадотропинов может оказываться фиксированной, повышаться или снижаться («шаг вверх» или «шаг вниз») согласно схеме и индивидуальному ответу пациентки [16].

Стандартная лютеиновая поддержка экзогенными гормонами для ВРТ получила широкое распространение. Эта практика возникла отчасти вследствие того, что в стимулированных



гонадотропинами циклах лютеиновая фаза часто укорочена, и аспирация фолликулов во время сбора ооцитов может нарушать последующий стероидогенез лютеиновой фазы из-за механического повреждения гранулезных клеток [5,9,13].

Первая в истории аспирация ооцитов проведена под лапароскопическим контролем. С распространением применения ультразвука развилась стандартная методика аспирации ооцитов под ультразвуковым контролем. В начале аспирацию проводили трансабдоминальным доступом при полном мочевом пузыре, таким образом, игла проходила через стенки мочевого пузыря и его содержимое. С развитием метода трансвагинальной эхографии аспирацию проводят трансвагинальным доступом через боковые своды влагалища. Самое главное требование к аспирации ооцитов – строгое предупреждение контакта ооцитов с любыми токсическими веществами [11,14].

После получения ооцитов оценивают их качество. Следует отметить, что точно определить качество ооцитов при использовании рутинной методики ЭКО трудно, поэтому количество зрелых ооцитов косвенно оценивают на следующий день, поскольку только зрелые яйцеклетки могут быть оплодотворены. В случае оплодотворения незрелых яйцеклеток, качество полученных эмбрионов хуже, но тем не менее в практике рутинного ЭКО в настоящее время оплодотворяют все яйцеклетки, а отбор производят на стадии зигот [3,8,11].

Внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоида (Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). Обычно фертилизация успешна в случаях нормальной спермы. Считается, что для нормального оплодотворения достаточно более 100 000 морфологически нормальных подвижных сперматозоидов. В этих случаях преодоление барьера клеточной стенки ооцита с 1992 г. осуществляется с помощью ICSI [4,8,17].

Показания к ICSI, которая может выполняться свежими или замороженными/оттаянными сперматозоидами: тяжелые формы мужского бесплодия, неадекватные показатели оплодотворения в предыдущих циклах ЭКО, неожиданно малое количество сперматозоидов в эякуляте в день аспирации ооцитов, т.е. в день оплодотворения.

Показания для получения эпидидимальных сперматозоидов: врожденное отсутствие vas deferens, неудачная вазоэпидидиостомия, вазовазостомия, синдром Юнга, азооспермия из-за двустороннего грыжесечения, обструктивное мужское бесплодие, отсутствие эякуляции из-за травмы спинного мозга, диабета и лимфаденэктомии, ретроградная эякуляция, всевозможные сексуальные дисфункции [5,11,15].

В настоящее время частота оплодотворения, показатели дробления и качество эмбрионов после ICSI сходна с таковыми после рутинного ЭКО при бесплодии без мужского фактора. ICSI можно выполнять как свежими, так и замороженными/оттаянными эпидидимальными сперматозоидами, полученными методом микрохирургической эпидидимальной аспирации спермы (MESA) или эпидидимальной аспирации иглой или тестикулярной спермы (TESA) [4,6,12].

Очень важный вопрос о получении беременности у женщин с тяжелыми или некурабельными (необратимыми)

изменениями в яичниках. При этом функция яичников, хотя и частично, может быть сохранена или отсутствовать. Для лечения бесплодия, обусловленного перечисленными выше факторами, широко применяется программа донации ооцитов. Показания к донации ооцитов: первичное выпадение функции яичников из-за агенезии и/или дисгенезии гонад; преждевременное выпадение функции яичников – гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 35 лет; преждевременное ятрогенное выпадение функции яичников – гипергонадотропная аменорея у женщин в результате хирургического вмешательства или радиационного или химиотерапевтического поражения гонад; синдром резистентных яичников; поздний репродуктивный возраст женщины; носительство аутосомно-рецессивных болезней; менопауза [13,15,18].

Обязательным компонентом программ донации ооцитов является отбор доноров яйцеклеток [3,9]. Доноры должны быть в возрасте от 18 до 35 лет. Плодовитость доноров должна быть доказана [4].

Доноры яйцеклеток подвергаются КГЯ, как и в программах рутинного ЭКО, а также процедуре забора яйцеклеток, в это время реципиенты готовят к переносу эмбрионов, проводят т.н. гормонозаместительный цикл ремоделирования эндометрия. Самая важная задача, которую необходимо решить в программах донации ооцитов – это синхронизация полученных ооцитов/эмбрионов с эндометрием реципиента. Перенос эмбрионов осуществляется уже реципиенту. В случае возникновения беременности также нужно поддерживать ее развитие экзогенными стероидными гормонами до срока 7–12 недель [5,8,11].

Перенос эмбрионов – последний этап ЭКО, осуществляется достаточно легко. Вместе с тем перенос эмбрионов нужно проводить тщательнейшим образом, поскольку любые погрешности могут привести к безуспешному исходу, даже несмотря на блестяще проведенные предыдущие этапы лечения методами ВРТ. На этапе подготовки к переносу проводят оценку эмбрионов и селекцию наиболее качественных для переноса. При этом есть ряд требований к полости матки: она должна быть оценена клинически, ультразвуковыми или радиологическими методами, даже гистероскопически в менструальном цикле, предшествующем попытке ЭКО. Перед процедурой оценивают длину полости матки, нередко назначают селективные мышечные релаксанты, чтобы свести до минимума вероятность нежелательного спазма внутреннего зева матки.

Начальный этап собственно переноса эмбрионов – пробный перенос, который выполняется непосредственно перед переносом. Основное внимание при переносе эмбрионов уделяется тому, чтобы избежать касания дна матки, что провоцирует усиление сокращений матки и выталкиванию эмбрионов, а также следует избегать грубых манипуляций катетером или проводником во избежание травмирования эндометрия и кровотечения [13,14].

Обязательным компонентом лечения бесплодия методами ВРТ является поддержка лютеиновой фазы. Необходима поддержка лютеиновой фазы экзогенным введением про-



гестерона или препаратов, обладающих его действием, или ежедневным введением ХГ. Обычно его назначают по 1500 МЕ ежедневно внутримышечно. Такой подход возможен только у пациентов с низким риском синдрома гиперстимуляции. В случае использования для поддержки лютеиновой фазы прогестерона, который вообще считается методом выбора, особенно в случае противопоказания применения ХГ, обычно его назначают в виде внутримышечных инъекций в суточной дозе 50–75 мг. В настоящее время широко используют для этих целей микронизированные прогестины в дозе 300–600 мг в сутки, которые применяют в виде вагинальных таблеток. Эти препараты обладают выраженными свойствами проникновения в ткани, что обеспечивает местное насыщение ими ткани матки [16,18].

Диагностика беременности осуществляется через 12–14 дней после переноса эмбрионов. Применяются как мочевые тесты на ХГ, так и количественное определение ХГ в сыворотке крови. Диагностика клинической беременности после положительного теста на ХГ осуществляется спустя 14 дней. В случае положительного результата на ХГ, а также в случае наступления беременности, поддержка лютеиновой фазы продолжается до 7–12 недель беременности [1,4,13].

Необычайно важно определение эффективности процедуры вспомогательных репродуктивных технологий [3,6]. Интерес представляют следующие результаты: положительный тест на беременность, подтверждение беременности при УЗИ, появление сердечной деятельности плода, рождение жизнеспособного ребенка. Многих пациентов интересует «процент детей, уносимых домой» (то есть шансы получения здорового ребенка, которого они могут забрать домой после родов) [5,14]. Чаще всего учитывают все начатые циклы. Иногда статистика учитывает при подсчетах лишь циклы с забором яйцеклетки или трансплантацией эмбриона [3,12]. Менее 30% всех «свежих» циклов ЭКО (циклов с использованием собственных незамороженных эмбрионов пациентки) заканчиваются живорождением. Если женщина не забеременела при первой попытке ЭКО, но обладает нормальной реакцией на стимуляцию яичников, ее шансы зачатия снижаются на 2–5% в каждом последующем цикле ЭКО [1,2,4,18].

Процент успешных попыток ЭКО зависит от возраста женщины. Показатели живорождений колеблются от 40% на начатый цикл у женщин моложе 23 лет до 15% в возрасте 40 лет [7,14,16].

Около 30% детей, рожденных при помощи ВРТ, – «двойняшки», а 3% – «тройняшки» или еще более многочисленные близнецы [13,16,18].

Выводы

К вспомогательным репродуктивным технологиям относят: перенос гамет в маточную трубу (GIFT), перенос зигот в маточную трубу (ZIFT), рутинное экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ЭКО, IVF), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI), тестикулярную экстракцию сперматозоидов (TESE).

Абсолютными показаниями к ЭКО со стороны женщины является необратимая патология маточных труб или их отсутствие, со стороны мужчины – азооспермия при нарушенном сперматогенезе. Относительные показания: со стороны женщины – необъяснимое (идиопатическое бесплодие), эндометриоз, иммунологическое бесплодие; со стороны мужчины – снижение фертильности, астенозооспермия, олигозооспермия, олигоастенозооспермия, тератозооспермия и некрозооспермия.

К положительным свойствам ВРТ, несмотря на целый ряд теоретически возможных ятрогенных осложнений, относят то, что наряду с лечением бесплодия в ходе попытки ЭКО получают достаточно вескую диагностическую информацию, которая может повлиять на дальнейший ход лечения, и в конечном итоге приводит к положительному результату. К нежелательным спутникам ЭКО относят синдром гиперстимуляции яичников, многоплодные и супермногоплодные беременности, инфекционные осложнения, острую геморрагию.

Средний процент успешно завершенных циклов экстракорпорального оплодотворения вычислить достаточно сложно, поскольку вероятность беременности зависит прежде всего от диагноза пары. Разумеется, большое значение имеет индивидуальный подход к лечению, компетенция врача, оснащенность клиники. Средний показатель успешных программ ЭКО составляет примерно 35–40%.

Список литературы

1. Воробьева О.А. Зависимость частоты оплодотворения ооцитов в культуре от морфологических характеристик сперматозоидов человека / О.А. Воробьева, О.А. Леонтьева, В.В. Козлов // Цитология. – 2001. – Т. 43. – № 3. – С. 254–260.
2. Коханевич Е.В. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судома, О.А. Берестовой, В.П. Сильченко // Вісник акушерів-гінекологів України. – 2002. – № 2. – С. 12–20.
3. Луцевич Н.Е. Функциональное состояние нейроэндокринно-иммунной системы пациенток под влиянием экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.01 / Н.Е. Луцевич. – Минск, 1997. – 16 с.
4. Полумисков В.Е. Сравнительная оценка различных схем стимуляции суперовуляции / В.Е. Полумисков, В.Н. Локшин, Л.А. Бадельбаева // Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии 2000. Сборник научных трудов симпозиума с международным участием, (27–28 мая 1999 г.). – К., 1999. – С. 62.
5. Akande V.A. A cohort study of the prediction of Chlamydia infection causing subfertility, the value of treatment independent management and prognosis for pregnancy in 1119 women following laparoscopy / V.A. Akande, L.P. Hunt, D.J. Cahill, W.C.L. Ford, J.M. Jenkins // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P. 28–32.
6. Antinori S. Oocyte donation in menopausal women / [S. Antinori, C. Versaci, G. Hossein Gholami, C. Panci, B. Caffa] // Hum. Reprod. – 1993. – Vol. 8. – P. 1487.
7. Cahill D.J. Management of infertility. Clinical review / D.J. Cahill, P.G. Wardle // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P. 28–32.
8. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 1527–1535.
9. Fauser B.C. Manipulation of human ovarian function: physiological



- concepts and clinical consequences / B.C. Fauser, A.M. Van Heusden // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18. – P. 71–106.
10. Surrey E.S. Microendoscopy of the human fallopian tube / E.S. Surrey // *I. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1999. – Vol. 6. – P. 383–389.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 1302.
12. Induction of Ovulation with Human Menopausal Gonadotropins: Guideline for Practice / American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 90. – Iss. 5, Supplement. – P. S7–S12.
13. Cantineau A.E. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples / A.E. Cantineau, M.J. Heineman, B.J. Cohlen // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – Vol. 1. – CD003854.
14. Ness RB Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer. A pooled analysis of case-control studies / [R.B. Ness, D.W. Cramer, M.T. Godman et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – P. 217–224.
15. Barmat L.I. Human preembryo development on autologous endometrial coculture versus conventional medium / [L.I. Barmat, H.C. Liu, S.D. Spandorfer et al.] // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 70. – P. 1109–1113.
16. Kligman I. Differentiating clinical profiles: Predicting good responders, poor responders, and hyperresponders / I. Kligman, Z. Rosenwaks // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol. 76. – P. 1185–1190.
17. Palermo G.D. Application of intracytoplasmic sperm injection in assisted reproductive technologies / [G.D. Palermo, T. Takeuchi, Q.V. Neri et al.] // *Reprod Biomed.* – 2002. – Vol. 6. – P. 456–463.
18. Spandorfer S.D. An analysis of the effect of age on implantation rates / [S.D. Spandorfer, P.H. Chung, L. Kligman et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2000. – Vol. 17(6). – P. 303–306.
19. Spandorfer S.D. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization / [S.D. Spandorfer, J. Goldstein, J. Navarro et al.] // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 654–655.
4. Polumiskov, V. E., Lokshin, V. N., & Badel'baeva, L. A. (1999) Sravnitel'naya ocenka razlichnykh skhem stimulyacii superovulyacii [Comparative assessment of different patterns of stimulation superovulation]. *Besplodie. Vspomogatel'nye reprodukativnye tehnologii 2000. Sbornik nauchnykh trudov simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*, (p. 62.). Kiev. [in Ukrainian].
5. Akande, V. A., Hunt, L. P., Cahill, D. J., Ford, W. C. L., & Jenkins, J. M. (2002) A cohort study of the prediction of Chlamydia infection causing subfertility, the value of treatment independent management and prognosis for pregnancy in 1119 women following laparoscopy. *BMJ*, 325, 28–32.
6. Antinori, S., Versaci, C., Hossein Gholami, G., Panci, C., & Caffa, B. (1993) Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod*, 8, 1487.
7. Cahill, D., J., & Wardle, P. G. (2002) Management of infertility. Clinical review. *BMJ*, 325, 28–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7354.28>.
8. (2001) Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum. Reprod.*, 16, 1527–1535. doi: 10.1093/humrep/16.7.1527.
9. Fauser, B. C., & Van Heusden, A. M. (1997) Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr. Rev.*, 18, 71–106.
10. Surrey, E. S. (1999) Microendoscopy of the human fallopian tube. *I. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 6, 383–389.
11. (2003) American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*, 80, 1302.
12. American Society for Reproductive Medicine (2008) Induction of Ovulation with Human Menopausal Gonadotropins: Guideline for Practice. *Fertil Steril.*, 90(5), Supplement, S7–S12.
13. Cantineau, A. E., Heineman, M. J., & Cohlen, B. J. (2003) Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1, CD003854.
14. Ness, R. B., Cramer, D. W., Godman, M. T., et al. (2002) Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer. A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*, 155, 217–224. doi: 10.1093/aje/155.3.217.
15. Barmat, L. I., Liu, H. C., Spandorfer, S. D., et al (1998) Human preembryo development on autologous endometrial coculture versus conventional medium. *Fertil Steril.*, 70, 1109–1113.
16. Kligman, I., Rosenwaks, Z. (2001) Differentiating clinical profiles: Predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril.*, 76, 1185–1190.
17. Palermo, G. D., Takeuchi, T., Neri, Q. V., et al (2002) Application of intracytoplasmic sperm injection in assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed.* 6, 456–463.
18. Spandorfer, S. D., Chung, P. H., Kligman, L, et al (2000) An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet.*, 17(6), 303–306. doi: 10.1023/A:1009422725434.
19. Spandorfer, S. D., Goldstein, J, Navarro, J, et al (2003) Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.*, (79), 654–655.

Сведения об авторе:

Авраменко Н.В., д. н. по гос. упр., зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, заслуженный врач Украины, врач акушер-гинеколог высшей категории, E-mail: zocrfs@mail.ru.

Поступила в редакцию 15.05.2014 г.



УДК 616.127-005.8-036.1-06:616.132.2-007

В. Д. Сыволап¹, Е. В. Назаренко¹, С. М. Киселев¹, А. П. Бондаренко¹, Е. В. Попович², А. В. Брик², И. Г. Балашова²**Острый инфаркт миокарда у пациента с миокардиальным мостиком**¹Запорожский государственный медицинский университет,²Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи,

г. Запорожье

Ключевые слова: миокардиальный «мостик», инфаркт миокарда.

Описан клинический случай развития острого инфаркта миокарда у пациента 22 лет в результате преходящей систолической компрессии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, обусловленной миокардиальным «мостиком». Диагноз инфаркт миокарда поставлен на основании клинических симптомов ишемии, динамики ишемических изменений на ЭКГ и маркеров некроза миокарда. Наличие миокардиального «мостика» над средней третью передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с 70% систолической компрессией подтверждено ангиографически. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность развития острого инфаркта миокарда у лиц молодого возраста с миокардиальным «мостиком» на фоне тяжелой физической нагрузки, приведшей к значимой систолической компрессии коронарной артерии.

Гострий інфаркт міокарда в пацієнта з міокардіальним містком

В. Д. Сиволап, О. В. Назаренко, С. М. Кисельов, О. П. Бондаренко, О. В. Попович, А. В. Брик, І. Г. Балашова

Наведено клінічний випадок розвитку гострого інфаркту міокарда у пацієнта 22 років у результаті систолічної компресії, що минає, передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, котра зумовлена міокардіальним «містком». Діагноз інфаркту міокарда встановили на підставі клінічних симптомів ішемії, динаміки ішемічних змін на ЕКГ і маркерів некрозу міокарда. Наявність міокардіального «містка» над середньою третиною передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії з 70% систолічною компресією підтверджується ангиографічно. Клінічний випадок, який наводимо, показує можливості розвитку гострого інфаркту міокарда в молодих осіб із міокардіальним «містком» на тлі важкого фізичного навантаження, що призвело до значущої систолічної компресії коронарної артерії.

Ключові слова: міокардіальний «місток», інфаркт міокарда.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 101–104

Acute myocardial infarction in patient with myocardial bridging

V. D. Syvolap, E. V. Nazarenko, S. M. Kiselev, A. P. Bondarenko, E. V. Popovich, A. V. Brik, I. G. Balashova

Aim. Clinical event of acute myocardial infarction in patient of 22 as a result of intermittent compression of anterior interventricular branch of left coronary artery caused by myocardial bridging was described.

Methods and results. Diagnosis of myocardial infarction was taken for reasons given clinical signs, dynamics of ischemic ECG changes and markers of myocardial necrosis. Presence of myocardial bridging in middle one-third of anterior interventricular branch of left coronary artery was confirmed by coronarography.

Conclusion. This clinical event shows possibility of development of acute myocardial infarction in younger patients with myocardial bridging in physical overload leads to significant systolic compression of coronary artery.

Key words: Pathologic Processes, Myocardial Bridging, Myocardial Infarction.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 101–104

Одной из причин нарушения коронарного кровотока с развитием ишемии миокарда вплоть до некроза вследствие сдавливания просвета коронарных артерий в систолу могут быть миокардиальные «мостики» (ММ) над коронарными артериями [1]. ММ появляются в эмбриональный период развития параллельно с формированием коронарных артерий и представляют собой вариант нормы или врожденную анатомическую аномалию развития и формирования сосудистой системы сердца и миокарда [2]. По данным морфологических исследований, длина ММ колеблется от 4 до 40 мм, толщина в среднем составляет 2,8 мм [5]. ММ на аутопсии определяются в от 5,4 до 85,7% случаев [2]. Гемодинамически значимые ММ клинически проявляются симптомами нарушения перфузии сердца и обнаруживаются во время коронарографии у 0,5–4,9% больных [17]. После использования провокационных тестов, увеличивающих силу и частоту сердечных сокращений, частота обнаружения ММ при ангиографии может возрастать до 40% [17]. В большинстве случаев их обнаруживают в бассейне левой

коронарной артерии (ЛКА), в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) чаще у молодых мужчин [3]. Наличие систолического сужения просвета артерии в месте ММ может вызвать нарушение коронарного кровотока, несмотря на то, что для кровоснабжения миокарда определяющее значение имеет кровоток в диастолу [6]. Установлена связь наличия ММ с приступами стенокардии, инфарктом миокарда и внезапной смертью после значительной физической нагрузки, особенно при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка и тахикардии [9]. Ишемия миокарда, инфаркт, внезапная сердечная смерть у детей, подростков и молодых людей очень редко вызываются атеросклерозом, зачастую причиной такой патологии в детском и юном возрасте становятся аномалии коронарных артерий, в том числе и их интрамуральное расположение [14]. Факторами, способствующими развитию ишемии миокарда, являются коронарный спазм, тахикардия, возникающая при физических нагрузках и уменьшающая продолжительность диастолического наполнения коронарных артерий, тромбоз в месте

ММ. Клинически наличие глубоко расположенных ММ может проявляться болями стенокардического характера, инфарктом миокарда, желудочковыми нарушениями ритма, преходящей атриовентрикулярной блокадой, внезапной остановкой сердца [4]. Эти осложнения, вероятно, связаны с выраженной компрессией коронарных сосудов при глубоком залегании в толще миокарда [17]. Нагрузочные тесты могут индуцировать появление на электрокардиограмме неспецифических признаков ишемии миокарда, нарушения внутрижелудочковой проводимости или аритмии, которые на ЭКГ покоя не регистрировали [5]. Типичными ангиографическими проявлениями ММ считают «milking effect» и «step down-step up» феномены, обусловленные систолической компрессией туннелированного сегмента коронарной артерии. Феномен «milking» характеризуется сужением коронарной артерии в фазу систолы и полным или частичным расправлением в фазу диастолы. Феномен «step down-step up» заключается в фазовом «пошаговом» заполнении контрастом туннелированной артерии [3,7].

Повышает частоту обнаружения ММ при ангиографически неизмененных коронарных сосудах использование провокационных тестов – внутрикоронарное введение ацетилхолина или эргометрина, способствующих систолическому сжатию туннелированной артерии [18]. При возникновении сужения более 50%, появлении загрудинной боли и изменений сегмента ST на ЭКГ проба считается положительной. Применение нитроглицерина у больных с «ныряющими» артериями сопровождается уменьшением диаметра коронарной артерии в систолу [16,18.]. С помощью внутрикоронарного ультразвукового исследования в сочетании с доплерофлуометрией у больных с ММ обнаружено значительное снижение или полное прекращение антеградного систолического кровотока в туннелированном сегменте ПМЖВ ЛКА [16]. У 77% больных зарегистрирован ретроградный кровоток на стадии поздней систолы, усиливающийся после внутрикоронарного введения нитроглицерина.

На сегодня вопросы лечения пациентов с наличием ММ остаются дискуссионными. Предложено три направления в лечении больных с симптоматическими ММ.

В симптоматических случаях ММ требуется медикаментозное лечение, при неэффективности которого показано стентирование систолически суженной коронарной артерии или даже хирургическое освобождение ее от мышечного сдавливания.

Медикаментозное лечение симптоматических больных с ММ полностью не может устранить причину сдавливания просвета артерии в систолу и направлено на предупреждение действия ишемических факторов с помощью β -блокаторов, антагонистов кальция и антиагрегантов. Нитроглицерин не используется для лечения данной группы больных, так как увеличивает степень систолического сужения артерии в области мостика [13]. В последние годы для лечения резистентных к медикаментозной терапии больных чаще используют ангиопластику и стентирование коронарных артерий [11].

Клинический случай

Пациент 22 лет поступил 28.05.2013 г. в инфарктное отделение ГКБЭиСМП г. Запорожья в связи с жалобами на интенсивные пекущие загрудинные боли, общую слабость, потливость.

Анамнез болезни: за 10 дней до госпитализации отмечал повышение температуры до 38°C, озноб, катаральные явления. Самостоятельно принимал 1–2 раза парацетамол, состояние улучшалось. Через 2–3 дня после физической нагрузки (подъем тяжестей) беспокоили слабость, одышка, умеренные давящие боли за грудиной, длительность приступов – до 0,5–1 часа. За медицинской помощью не обращался. Ухудшение состояния накануне госпитализации: проснулся от интенсивной пекущей боли за грудиной, почувствовал резкую слабость, покрылся холодным потом. Болевой приступ продолжался около 30–40 минут, лекарственные препараты пациент не принимал. Через 2 часа боли рецидивировали, пациент вызвал СМП. После купирования болевого синдрома (кеталонг, 1,0, в/в) пациент доставлен в ГКБЭиСМП г. Запорожья и госпитализирован с диагнозом ИБС: впервые возникшая стенокардия.

Анамнез жизни: ранее проблем со стороны органов сердечно-сосудистой системы не отмечал. АД – 120–130/80 мм рт. ст. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции, вредные привычки отрицает. Учится в Запорожском национальном университете, в свободное время работает грузчиком.

Объективно: сознание ясное. Нормостеник. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета и влажности, чистые. Над легкими дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. ЧДД – 16/мин. Границы сердца: правая по правому краю грудины, левая – на 1,5 см кнутри от левой среднеключичной линии, верхняя – III межреберье. Деятельность сердца ритмичная, тоны сохранены. АД – 80/50 мм рт. ст., ЧСС – 65/мин. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

ЭКГ от 28.05.2013 (рис. 1): ритм синусовый, единичные желудочковые экстрасистолы, неполная БПНПГ, вольтаж сохранен, угол α – 90°. В отведениях I, II, III, avL, avF отмечена элевация сегмента ST до 1,5–2 мм, V3-V6 – элевация сегмента ST до 4–5 мм, зубец T (+).

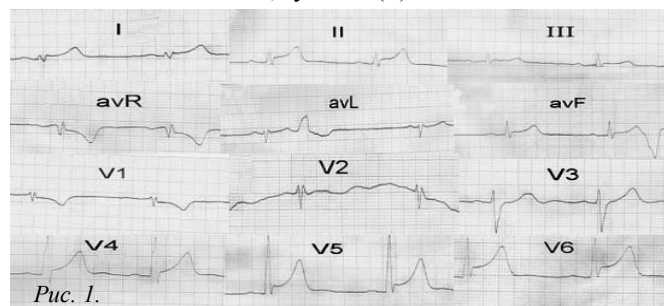


Рис. 1.

ЭКГ от 30.05.2013 (рис. 2): приближение ST к изолинии и формирование отрицательного зубца T в отведениях I, II, avL, avF, V4-V6; в отведениях V1-V3 отмечена элевация сегмента ST до 3 мм, появился высокий «коронарный» зубец T.

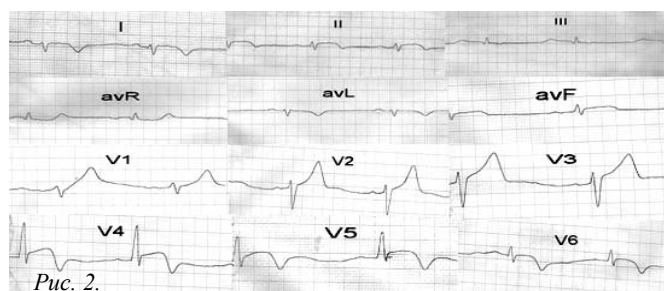


Рис. 2.



Данные Эхо-КГ от 29.05.2013: гипокинезия задней стенки левого желудочка, апикально-перегородочного сегмента МЖП, открытое овальное окно (до 0,31 см), ложная хорда ЛЖ, умеренное снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ 43%).

Результаты лабораторных исследований (табл. 1, 2): повышение уровня тропонина I (сохраняющееся в динамике), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, умеренное повышение СОЭ, повышение уровня АлАТ, АсАТ, фибриногена. Показатели глюкозы крови, липидограммы – в пределах нормы.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у пациента

Показатели	1 сутки	3 сутки
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	128	165
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,0	4,68
Лейкоциты, *10 ¹² /л	8,4	6,8
Палочкоядерные, %	12	2
Сегментоядерные, %	62	60
Лимфоциты, %	22	32
Моноциты, %	4	4
СОЭ, мм/ч	17	16
Маркеры некроза миокарда		
Тропонин I, нг/мл	7,6	4,9

Таблица 2

Биохимические показатели крови у пациента

Показатели	Значения	Показатели	Значения
Глюкоза, ммоль/л	6,1	Коагулограмма	
Креатинин, мкмоль/л	86	ПТИ, %	83
Общий билирубин, мкмоль/л	18	Фибриноген, г/л	4,44
АсАТ, мм/ч*л	2,3	Гематокрит	0,46
АлАТ, мм/ч*л	1,1	Фибринолиз, %	15
Общий белок, г/л	61,5	Липидограмма	
Калий, ммоль/л	4,61	Общий холестерин, ммоль/л	4,06
Натрий, ммоль/л	139	Триглицериды, ммоль/л	0,77
Кальций, ммоль/л	2,64	ЛПВП, ммоль/л	0,9
Хлор, ммоль/л	103	ЛПНП, ммоль/л	2,64

В ходе коронароангиографии (от 04.06.2013) (рис. 3, 4) отмечено наличие в средней трети ПМЖВ ЛКА миокардиального «мостика» с сужением просвета сосуда до 70%.

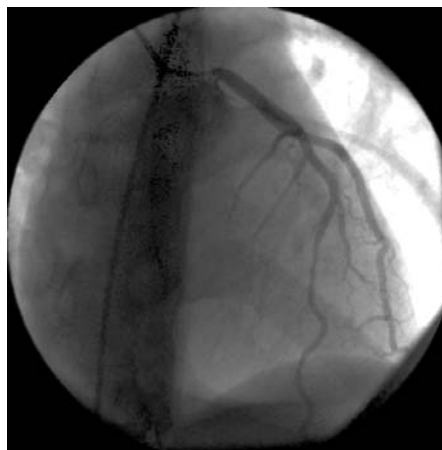


Рис. 3.



Рис. 4.

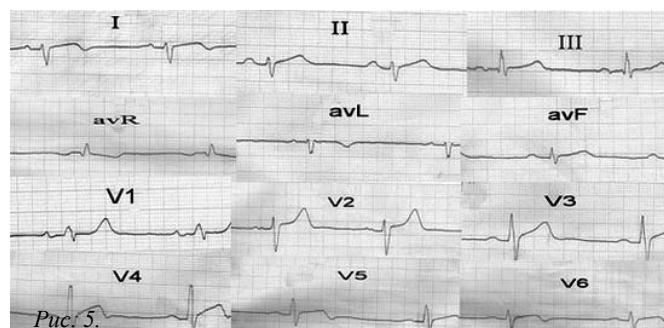
Ствол, диагональная и огибающая ветви, ветвь тупого края ЛКА и правая коронарная артерия интактны.

С учетом клинических данных, динамики ЭКГ, повышения маркеров некроза миокарда, данных Эхо-КГ и КАГ больному поставлен окончательный клинический диагноз: ИБС: не-Q-инфаркт миокарда, II тип (ММ в ПМЖВ ЛКА, стеноз до 70%). СН0. Врожденный порок сердца: открытое овальное окно.

Назначено лечение: бисопролол, небиволол, триметазидин, клопидогрель, пантопразол.

Состояние пациента улучшилось – исчезли общая слабость, одышка, боли за грудиной, восстановилась толерантность к физической нагрузке.

На ЭКГ от 03.06.2013 (рис. 5): ритм синусовый, правильный, вольтаж сохранен, угол α – 90°. В отведениях V4-V6 – ST приблизился к изолинии, зубец Т двухфазный.



По данным Эхо-КГ от 13.06.2013 (при выписке) отмечено полное восстановление сократительной способности миокарда: исчезновение зон гипокинезии и увеличение ФВ до 59%.

Пациенту рекомендован длительный прием антиагрегантов, β -адреноблокаторов и ИАПФ, контроль цифр АД.

Выводы

Приведенный клинический случай демонстрирует реальную возможность развития у лиц молодого возраста острого коронарного синдрома, обусловленного туннелированием сегмента коронарной артерии, с развитием острого инфаркта миокарда, что указывает на необходимость пристального внимания кардиологов и кардиохирургов к данной проблеме, учитывая непредсказуемость прогноза при наличии миокардиальных «мостиков».



Список литературы

1. Белов Ю.В. Миокардиальный мостик – врожденная аномалия коронарного русла / Ю.В. Белов, О.М. Богопольская // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 89–94.
2. Бокерия Л.А. Хирургическая анатомия венечных артерий / Л.А. Бокерия, И.И. Бершвили. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. – 297 с.
3. Бокерия Л.А. Миокардиальные мышечные мостики. Эмбриология, анатомия, патофизиология. Литературный обзор / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.В. Тетвадзе // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2010. – Т. 6. – № 1. – С. 62–79.
4. Ныряющие артерии – норма или патология? / [Г.В. Кнышов, Е.К. Гогаева, А.В. Руденко и др.] // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 52–59.
5. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging / [J. Escaned, J. Cortés, A. Flores et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 42. – P. 226–233.
6. Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery / [I. Lozano, J.A. Baz, R. Lopez-Palop et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2002. – Vol. 55. – P. 359–364.
7. Myocardial bridges: A review / [M. Loukas, K. Kriegenbergh, M. Gil et al.] // Clinical Anatomy. – 2011. – Vol. 24. – P. 675–683.
8. Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis / [H. Duygu, M. Zoghi, et al.] // Anadolu Kardiyol Derg. – 2007. – Vol. 7. – P. 6–12.
9. Myocardial bridging of coronary arteries: A risk factor for myocardial fibrosis? / [S.V. Brodsky, L. Roh, K. Ashar et al.] // J. Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 124. – P. 391–392.
10. Myocardial bridging of left circumflex coronary artery associated with acute myocardial infarction / [H. Arjomand, J. Salman, J. Azain et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2000. – Vol. 12. – P. 431–434.
11. Myocardial bridge: description, significance, treatment / [C. Bourmayan, M. Desnos, C. Guérot et al.] // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2001. – Vol. 94. – P. 681–684.
12. Myocardial infarction in young adults / [M. Egred, G. Viswanathan, G. Davis et al.] // Postgrad. Med. J. – 2005. – Vol. 81. – P. 741–745.
13. Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients with symptomatic myocardial bridge / [P. Kunamneni, S. Rajdev, P. Krishnan et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2008. – Vol. 71. – P. 185–190.
14. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease / [Y. Ishikawa, Y. Kawawa, E. Kohda et al.] // Circulation Journal. – 2011. – Vol. 75. – P. 1559–1566.
15. Sharleen F. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death / F. Sharleen, M. Sheppard // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1119–1125.
16. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies / [M. Bourassa, A. Butnaru, J. Lespérance et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 351–359.
17. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries a coronary computed tomography angiographic study / [E. Konen, O. Goitein, L. Sternik et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 587–593.
18. Togoyamagata M. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm / M. Togoyamagata // Clin. Cardiol. – 2003. – Vol. 26. – P. 377–383.
2. Bokeriya, L. A., & Berishvili, I. I. (2003) *Khirurgicheskaya anatomiya venechnykh arteriy [Surgical anatomy of coronary arteries]*. Moscow, NCSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. [in Russian].
3. Bokeriya, L. A., Bokeriya, O. L., & Tetvazde, I. V. (2010) *Miokardial'nye myshechnye mostiki. E'mbriologiya, anatomiya, patofiziologiya. Literaturnyj obzor [Myocardial muscle bridging. Embryology, anatomy, pathophysiology. Literary review]*. *Bulleten' Nauchnogo Centra serdechno-sosudistoj khirurgii im. A. N. Bakuleva RAMN*, 6(1), 62–79. [in Russian].
4. Knyshev, G. V., Gogayeva, E. K., Rudenko, A. V., Dzakhoyeva, L. S., Lazorishinec, V. V., Panichkin, Yu. V., & Salo, S. V. (2006) *Nyryayushhie arterii – norma ili patologiya? [Diving arteries – norm or pathology?]* *Mezhdunarodnyj medicinskij jurnal*, 1, 52–59. [in Russian].
5. Escaned, J., Bañuelos, C., Sabaté, M., Fernández-Ortiz, A., Hernández, R., Alfonso, F., et al. (2003). Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(2), 226–233. doi:10.1016/S0735-1097(03)00588-6.
6. Lozano, I., Bazb, J. A., Palopa, R. L., Pinara, E., Picó, F., Valdés, M., et al. (2002) Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery. *Rev. Esp. Cardiol.*, 55(4), 359–364.
7. Loukas, M., Kriegenbergh, K. V., Gilkes, M., Tubbs, R. S., Walker, C., Malaiyandi, D., et al. (2011). Myocardial bridges: A review. *Clinical Anatomy*, 24(6), 675–683. doi: 10.1002/ca.21150.
8. Duygu, H., Zoghi, M., Nalbantgil, S., Kirilmaz, B., Türk, U., Ozerkan, F. et al. (2007) Myocardial bridge: a bridge to atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg*, 7(1), 6–12.
9. Brodsky, S. V., Roh, L., Ashar, K., Braun, A., & Ramaswamy, G. (2008). Myocardial bridging of coronary arteries: A risk factor for myocardial fibrosis? *International Journal of Cardiology*, 124(3), 391–392.
10. Arjomand, H., AlSalman, J., Azain, J., & Amin, D. (2000) Myocardial bridging of left circumflex coronary artery associated with acute myocardial infarction. *J. Invasive Cardiology*, 12(8), 431–434.
11. Bourmayan, C., Desnos, M., Guérot, C. (2001) Myocardial bridge: description, significance, treatment. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 94(7), 681–684.
12. Egred, M., Viswanathan, G., & Davis, G. (2005) Myocardial infarction in young adults. *Postgrad. Med. J.*, 81(962), 741–745.
13. Kunamneni, P. B., Rajdev, S., Krishnan, P., Moreno, P. R., Kim, M. C., Sharma, S. K., et al. (2008). Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients with symptomatic myocardial bridge. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 71(2), 185–190.
14. Ishikawa, Y., Kawawa, Y., Kohda, E., Shimada, K., & Ishii, T. (2011). Significance of the Anatomical Properties of a Myocardial Bridge in Coronary Heart Disease. *Circulation Journal*, 75(7), 1559–1566.
15. Hill, S. F., & Sheppard, M. N. (2010). Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart*, 96(14), 1119–1125. doi: 10.1136/hrt.2009.185157.
16. Bourassa, M. G., Butnaru, A., Lespérance, J., & Tardif, J. (2003). Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(3), 351–359. doi:10.1016/S0735-1097(02)02768-7.
17. Konen, E., Goitein, O., Sternik, L., Eshet, Y., Shemesh, J., Di Segni, E. (2007) The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries a coronary computed tomography angiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49(5), 587–593. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.039.
18. Teragawa, H., Fukuda, Y., Matsuda, K., Hirao, H., Higashi, Y., Yamagata, T., et al. (2003). Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. *Clinical Cardiology*, 26(8), 377–383.

Сведения об авторах:

Сыволоп В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
Назаренко Е.В., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: lenan2708@gmail.com.
Киселев С.М., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
Бондаренко А.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
Попович Е.В., зав. отделением интенсивной терапии для лечения больных острой коронарной недостаточностью, городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья.
Брик А.В., зав. кардиологическим отделением, городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья.
Балашова И.Г., зав. отделением физиотерапии, городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья.

Поступила в редакцию 06.03.2014 г.



УДК 547.458.88+616.379-008.64+616-08+616.341.18-002.4

С. В. Косенко¹, І. О. Балабан², О. Б. Гайошко¹, О. М. Ільницька¹, Н. М. Яцинович¹, С. О. Іванов¹, Н. І. Музиченко¹**Використання пектинових речовин у хворих на цукровий діабет 2 типу в комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта (повідомлення 1)**¹Івано-Франківський національний медичний університет,²«Вітадент Січ» стоматологічна поліклініка, м. Запоріжжя**Ключові слова:** реабілітація, захворювання тканин пародонта, лікування, цукровий діабет, альтернатива антибіотикам.

Протягом лікування захворювань тканин пародонта у хворих на цукровий діабет лікар-стоматолог не може використати весь арсенал необхідних фармацевтичних засобів. З метою пошуку сучасних лікувально-профілактичних технологій у підході до комплексного лікування важких захворювань тканин пародонта у хворих на цукровий діабет 2 типу, що здатні пролонгувати період ремісії та зменшувати агресивність перебігу цих патологій, протягом 12 місяців здійснили обстеження, лікування та диспансерний нагляд за 45 такими хворими. Протягом цитологічних і клінічних досліджень довели, що ендо- та екзогенне застосування пектинових речовин препарату «Пектодент» (Україна) у вигляді гігієнічно-профілактичного засобу «Пектодент» (зубний порошок-гель), формують засобу для утримання лікарських речовин «Пектодент» (для пов'язок) та засобу для вживання всередину здатне значно зменшувати агресивність перебігу як пародонтиту, так і цукрового діабету. Науково обґрунтований підхід до комплексного лікування цих тяжких захворювань, що поєднані в одного хворого, дає можливість позитивно вирішити проблемну ситуацію.

Использование пектиновых веществ у больных сахарным диабетом 2 типа в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта (сообщение 1)

С. В. Косенко, И. А. Балабан, Е. Б. Гайошко, А. М. Ильницкая, Н. М. Яцинович, С. А. Иванов, Н. И. Музыченко

При лечении заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом врач-стоматолог не может использовать весь арсенал необходимых фармацевтических средств. С целью поиска современных лечебно-профилактических технологий в подходе к комплексному лечению тяжелых заболеваний ткани пародонта у больных сахарным диабетом 2 типа, способных пролонгировать период ремиссии и уменьшать агрессивность течения этих патологий, на протяжении 12 месяцев проводили обследование, лечение и диспансерное наблюдение за 45 такими больными. В ходе цитологических и клинических исследований доказали, что эндо- и экзогенное применение пектиновых веществ препарата «Пектодент» (Украина) в виде гигиенически-профилактического средства «Пектодент» (зубной порошок-гель), формообразующего средства «Пектодент» (для повязок) и средства для употребления внутрь, способно значительно уменьшать агрессивность течения как пародонтита, так и сахарного диабета. Ближайшие результаты лечения заболеваний тканей пародонта при сахарном диабете зависят от технологий комплексного лечения. Научно обоснованный подход к комплексному лечению этих тяжелых заболеваний, проявляющихся одновременно у одного пациента, позволяет позитивно разрешить проблемную ситуацию.

Ключевые слова: реабилитация, заболевания тканей пародонта, лечение, сахарный диабет, альтернатива антибиотикам.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 105–108***Use of pectin in patients with diabetes mellitus type 2 in the complex treatment of the periodontal disease (report 1)**

S. V. Kosenko, I. O. Balaban, O. B. Hayoshko, O. M. Ilyitska, N. M. Yatsynovych, S. O. Ivanov, N. I. Muzichenko

Aim. This study submits technology of treatment the chronic generalized periodontitis of II–III degree in patients with diabetes mellitus type II. **Methods and results.** The results demonstrate that endogenous and exogenous application of pectin preparation «Pektodent» (Ukraine) as a hygienic and preventive medication «Pektodent» (dentifrice), the shape-forming recipe for retention of «Pektodent» (for bandages) and a recipe for oral use can reduce the aggressiveness periodontitis at diabetes in the period of rehabilitation.

Conclusion. Evidence-based approach allows positively resolve problematic situation. Result of rehabilitation period depends on patient discipline.

Key words: Rehabilitation, Periodontal Diseases, Treatment, Diabetes Mellitus, Alternative Therapies.*Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 105–108*

На амбулаторний прийом до клініцистів-стоматологів все частіше приходять пацієнти, які хворіють на цукровий діабет. Частота пародонтиту у хворих на діабет досягає 90% [5]. При цьому не тільки діабет впливає на стан зубів і ясен, але й пародонтальна інфекція може негативно впливати на рівень глюкози крові [6].

Протягом лікування захворювань тканин пародонта (ЗТП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) лікар-стоматолог повною мірою не може використати весь арсенал необхідних фармацевтичних засобів [3]. Тривале застосування антисептиків та антибіотиків може призвести до ризику підвищення ві-

рулентності мікрофлори порожнини рота, що призводить до численних ускладнень у перебігу не тільки хвороб тканин пародонта, але й соматичних захворювань [1]. Крім того, скорочення періодів реабілітації у хворих із пародонтитом сприяє підвищенню агресивності перебігу ЦД [2].

Ендокринологи, враховуючи властивості пектинів, радять у комплексному лікуванні ЦД 2 типу використовувати пектинвмісні препарати та пектинвмісні харчові продукти як допоміжні засоби при лікуванні [1,2]. Пектини належать до біофлавоноїдів, полісахаридів, їх можна тривалий час використовувати як допоміжний лікарський засіб. Завдяки

своїм властивостям вони здатні блокувати рівень глюкози, не порушуючи дії інсуліну в організмі людини, тому їх застосування при ЗТП, що ускладнені ЦД, цілком доцільне.

Мета роботи

Пошук сучасних лікувально-профілактичних технологій у підході до комплексного лікування важких ЗТП у хворих на ЦД 2 типу, що здатні пролонгувати період ремісії та зменшувати агресивність перебігу як ЗТП, так і ЦД.

Пацієнти і методи дослідження

В амбулаторній клініці ІФНМУ (м. Івано-Франківськ) та стоматологічній поліклініці «Вітадент Січ» (м. Запоріжжя) протягом 12 місяців здійснили обстеження, лікування та диспансерний нагляд за 45 хворими (віком від 40 до 50 років, середній вік – 45,2 року, SD 1,5) із ЦД 2 типу, які мали хронічний генералізований пародонтит II–III ступенів важкості (Данилевський М.Ф., 1994). Пацієнти із ЦД 2 типу поділили на дві групи: контрольну (КГ) – 22 пацієнти, основну (ОГ) – 23 хворих.

Пацієнти неодноразово лікували захворювання тканин пародонта як у приватних, так і державних клініках, а також користувались послугами лікарів-стоматологів курортів України.

Термін від моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу становив 9,4 року (SD 2,6), мінімальний – 5,8 року, максимальний – 19,8 року.

Групи сформовані з вибірки історій хвороб пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікували ЗТП і протягом року залишались на диспансерному обліку.

Клінічними методами оцінювали ступінь рухомості зубів, колір, консистенцію, контури ясенного краю, наявність грануляційної тканини, наявність і глибину пародонтальних кишень, наявність та кількість м'якого зубного нальоту, наявність і кількість над- та під'ясенного зубного каменю, кровотечі з ясен, гноетечі з пародонтальних кишень, інтенсивність і поширення запального процесу.

Лабораторними методами оцінювали дані клінічного аналізу периферійної крові на вміст цукру, загального клінічного аналізу крові, бактеріоскопічного аналізу мікрофлори з порожнини рота, яку взято у вигляді мазків із ділянок язика, щоки, пародонтальних кишень. Клінічні лабораторні дослідження під час лікування здійснювали в перше відвідування (до початку лікування), на 7 та 14–16 день лікувального процесу. У разі видалення зубів враховували дані аналізу мікрофлори, яку взято із лунки видаленого зуба під час першого відвідування (до початку лікування), на 2 та 7 дні досліджень.

Рентгенологічними методами оцінювали стан кісткової тканини, резорбцію кісткової тканини, наявність кісткових кишень, стан періодонтальної щілини щодо тканин зуба. Аналізували як панорамні, так і прицільні знімки.

У контрольній групі всі хворі отримали базове лікування, що полягало в усуненні зубного нальоту, знятті над- і під'ясенних зубних відкладань шляхом застосування механічного та апаратного методів утручань із наступним місцевим і загальним терапевтичним лікуванням, враховуючи мікробну флору згідно з протоколами надання медичної

допомоги [4]. Тривалість курсу лікування – 14–16 днів. Екстракцію зубів проводили за показаннями до видалення. В обох групах хворим пропонували лікування зубів і виконання протезних робіт. Дієтотерапія ґрунтувалась на рекомендаціях ендокринологів щодо вживання вуглеводів, котрі всмоктуються повільно або не всмоктуються: крохмаль, харчові волокна та пектини.

Технологія лікування

Використання «Пектоденту» (зубний порошок-гель) як гігієнічно-профілактичного засобу. В ОГ усунення м'якого зубного нальоту хворі проводили самостійно в домашніх умовах протягом 3 днів. Їм пропонували чистити зуби двічі на день гігієнічно-профілактичним засобом «Пектодент» (зубний порошок-гель) вранці та ввечері. Під час чищення зубів рекомендували орієнтуватись на утворення в порожнині рота стійкої піни. Після першого мануального втручання лікаря-стоматолога рекомендували щотижня змінювати зубні щітки протягом місяця і протягом 12 місяців користуватись для чищення зубів тільки «Пектодентом» як гігієнічно-профілактичним засобом.

Використання «Пектоденту» (яблучного пектину) всередину. Одночасно хворим пропонували застосовувати «Пектодент» (яблучний пектин) усередину в дозі 3–5 г на день за 30 хв перед вживанням їжі шляхом затримки порції в порожнині рота. Курс приймання всередину – 30 днів, двічі на рік. Рекомендації з дієтотерапії в основній системі харчування не відрізнялись від контрольної групи.

Використання «Пектоденту» (для пов'язок) як формуючого засобу для пов'язок. Для застосування в порожнині рота лікарських засобів створена лікарська форма у вигляді стоматологічної пов'язки, що не твердне, на основі пектину. Така пов'язка для лікування і профілактики патологічних процесів порожнини рота та в лунках після видалення зубів містить полісахарид природного походження «Пектодент» (яблучний пектин), антибіотик, вітаміни, дистильовану воду у співвідношенні компонентів, мас. %: «Пектодент» – 45,0–48,0, левоміцетин (або лінкоміцин) – 1,0–1,2, вітамін С – 0,5–1,0, вода дистильована – решта (патенти на корисну модель № 16836, 2006 р. та № 20911, 2007 р.).

Методика виготовлення запропонованої стоматологічної пов'язки. Пов'язку готують екстемпорально шляхом змішування всіх компонентів. На стоматологічне скло наносять «Пектодент» (для пов'язок), додають вітамін С. Надалі вносять один з антибіотиків залежно від локалізації запального процесу. Якщо запальний процес перебігає в кістковій тканині, доцільно додавати лінкоміцин, якщо в м'яких тканинах – левоміцетин. Названі інгредієнти змішують протягом 10–20 секунд. До суміші при постійному її перемішуванні додають дистильовану воду у кількості до 100 мас. %. Результатом змішування є утворення однорідної маси в'язкої консистенції, що подібна до пасти. Вона легко наноситься на слизову оболонку порожнини рота і відіграє роль пов'язки в ділянках ясен видалених і відпрепарованих зубів. Стоматологічна пов'язка – це однорідна маса, котра є комбінованою сумішшю густої консистенції, світло-жовтого кольору, без вираженого запаху.



Попередньо здійснили оцінювання якості пов'язки за вимогами ДФ України (ДФУ 1.3 від 1 січня 2010 р.). За органолептичними та фізико-хімічними показниками пов'язка для лікування патологічних процесів у порожнині рота відповідає вимогам нормативно-технічної документації: маса світло-жовтого кольору без ознак фізичної нестабільності (без розшарування, агрегації частинок, опалесценції), однорідної консистенції, характерний колір і запах пов'язки (не має згірлого запаху), рН=3,5–4,0.

Пов'язка не потребує зняття, самостійно розсмоктується, і протягом певного часу пацієнт її ковтає. Відбувається екзотенногенний вплив. Експозиція утримання пов'язки залежить від кількості водного розчину. Чим більша мас.% води, тим м'якша пов'язка (у межах рецептури). Стоматологічна пов'язка, що не твердне, в порожнині рота може триматись протягом від 0,5 до 10 годин. Курс лікування становив 14–16 днів. У процесі лікування кожне відвідування закінчувалось накладанням пов'язки.

Запропоновані технології лікування та реабілітації прості і використанні для лікаря і доступні для пацієнта.

У пов'язку вводили й інші антибактеріальні препарати залежно від лабораторних показників диференційованої мікрофлори.

Підрахунки результатів здійснили за методом Стьюдента [4].

Результати та їх обговорення

Клінічно у хворих із ЦД слизова оболонка ясен при ЗТП втрачає одну з ознак запалення – color – за рахунок ущільнення поверхневого шару епітелію, сухості в порожнині рота та сформованому дисбіозу. Візуально лікар-стоматолог не може об'єктивно оцінити важкість захворювання. Рентгенологічно визначають остеопороз. Найбільш об'єктивною картиною для діагностики та оцінювання лікування є бактеріоскопічні дослідження. Гриби роду *Candida* є кількісним маркером, що вірогідно покаже якість лікувального процесу у хворих на пародонтит важких ступенів при ЦД.

Дані, що наведені в таблиці (табл. 1), свідчать про ефективність лікування в обох групах, на що вказують показники зниження кількості цукру крові, АТ, нормалізації рівня мікрофлори в порожнині рота.

Таблиця 1

Динаміка кількісних показників аналізу мікрофлори порожнини рота у хворих на цукровий діабет 2 типу контрольної та основної груп під впливом комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II–III ступенів у порівнянні із кількісними показниками рівнів артеріального тиску та глюкози капілярної крові

Аналіз мікрофлори порожнини рота (M±m), p* < 0,05					
Групи КГ (n=22) ОГ (n=23)	Ділянка досліджень	Мікрофлора	1 день, кількість у полі зору	7–8 день, кількість у полі зору	14–16 день, кількість у полі зору
КГ ОГ	Ясна	Коки**	густо в ПЗ густо в ПЗ	помірно в ПЗ помірно в ПЗ	помірно в ПЗ помірно в ПЗ
КГ ОГ		Ацидофільні лакто бактерії	- -	- 3,1±2,7	6,5±4,4 37,1±5,7
КГ ОГ		Гриби роду <i>Candida</i>	густо в ПЗ густо в ПЗ	2,5±0,9 22,5±6,9	26,5±4,4 12,1±5,7
КГ ОГ		Міцелій дріжджового гриба	густо в ПЗ густо в ПЗ	4,5±0,9 37,5±6,8	22,2±7,7 18,1±5,3
КГ ОГ		Фузобактерії Венсана	густо на 1/4 ПЗ густо на 1/4 ПЗ	4,5±0,9 0,5±0,2	1,5±1,1 0,5±0,2
КГ ОГ		Спірохети Венсана	густо на 1/4 ПЗ густо на 1/4 ПЗ	0,5 ±0,2 2,8 ±0,6	0,5±0,1 0,5±0,2
КГ ОГ		Ротова амеба	0,5±0,1 0,5±0,2	- 0,5±0,2	- 0,5±0,2
КГ ОГ		Ротова трихомонада	8,5±3,1 8,5±2,2	- 4,5±0,2	- 0,5±0,2
КГ ОГ		Щока	Гриби роду <i>Candida</i>	густо в ПЗ густо в ПЗ	- 26,5±5,4
КГ ОГ	Язик	Гриби роду <i>Candida</i>	густо в ПЗ густо в ПЗ	- 22,5±6,9	35,5±4,7 7,1±0,7
КГ ОГ	Рівень глюкози капілярної плазми крові у хворих на ЦД із хронічним пародонтитом, (ммоль/л)		7,8±2,1 8,0±3,4	6,8±1,5, p*** < 0,05 7,0±2,8, p < 0,05	6,3±2,1, p < 0,05 6,3±1,6, p < 0,05
КГ ОГ		АТ систолічний/ діастолічний, мм рт. ст.	147±13,3 89±11,4 145±23,4 87±13,4	122,0±10,4, p < 0,05 87,0±5,4, p < 0,05 127,0±9,4, p < 0,05 78,0±4,4, p < 0,05	136,0±8,4, p < 0,05 78,0±13,0, p < 0,05 124,0±6,4, p < 0,05 75,0±13,4, p < 0,05

Примітки: ПЗ – поле зору, * p – вірогідність різниці показників у порівнянні із величинами, що отримали на 7–8 день лікування; **у цьому дослідженні кокову мікрофлору не ідентифікували; ***p – вірогідність різниці показників у порівнянні із величинами, що отримали до лікування.

Однак результати, які отримали протягом лікування обох груп, різнилися. Так, у КГ протягом 7–8 днів від початку лікування відбувалось різке зниження мікробної флори, що в майбутньому може стати проблемою для пацієнтів, оскільки життєздатними залишаються найбільш стійкі штами. Надалі підвищення вірулентності мікрофлори потребуватиме додаткових і потужніших антимікробних засобів [1].

При видаленні зубів у хворих контрольної групи кількість грибів збільшувалась удвічі. Це пояснюється тим, що при хірургічних та ортопедичних втручаннях порушується гомеостаз порожнини рота. На 14–16 день лікування грибкова мікрофлора у пацієнтів контрольної групи відреагувала збільшенням кількості, а для хворих основної властиве її поступове кількісне зменшення. Поява лактобактерій з

одночасним зменшенням найпростіших є показником нормалізації мікрофлори в порожнині рота.

Висновки

1. При комплексному лікуванні важких ЗТП у хворих на ЦД 2 типу доцільно застосовувати пектинові речовини у вигляді засобу для вживання всередину, гігієнічно-профілактичного засобу та засобу, що утворює лікарську форму із тривалою експозицією в порожнині рота.

2. Лікування ЗТП у тяжких проявах здатне корегувати рівень глюкози капілярної плазми крові та АГ у пацієнтів із ЦД 2 типу.

3. Найближчі результати лікування важких ЗТП залежать від технологій комплексного лікування, значно зменшуючи агресивність перебігу як пародонтиту, так і цукрового діабету.

Список літератури

1. Доскіна Е.В. Причины неудач в компенсации пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Роль постпрандиальной гликемии / Е.В. Доскіна // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 70–73.
2. Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа: рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 87–103.
3. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Терапевтична стоматологія». – К.: МНІАЦ медичної статистики; Медінформ, 2007. – 236 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
5. Marigo I. Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease / [I. Marigo, R. Ctrreto, M. Giuhani et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15. – № 7. – P. 751–758.
6. Sims T.J. Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis / T.J. Sims, A. Lernmark, L.A. Mancl // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 13. – P. 55–58.

References

1. Doskina, E. V (2012) Prichiny neudach v kompensacii pacientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Rol' postprandial'noj glikemii [Reasons for failure to compensate patients with diabetes mellitus type 2. The role of postprandial hyperglycemia]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 2, 70–73. [in Ukrainian].
2. (2012) Individual'nyj podkhod k vedeniyu pacientov s giper-glikemiej na fone sakharnogo diabeta 2-go tipa: rekomendacii Amerikanskoj diabeticheskoy asociacii i Evropejskoj asociacii po izucheniyu sakharnogo diabeta [Individual approach to the management of patients with hyperglycemia and diabetes mellitus type 2. Recommendations of the American and the European Diabetes Association]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 3, 87–103.
3. (2007) *Protokoly nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu «Terapevtychna stomatolohiia»*. [Protocols of care in the specialty Therapeutic dentistry]. Kyiv: MNIATS; Medinform. [in Ukrainian].
4. Rebrova, O. Yu. (2003) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh [Statistical analysis of medical data]*. Moscow: Media Sfera [in Russian].
5. Marigo, I., Ctrreto, R., Giuhani, M., et al. (2011) Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 15(7), 751–758.
6. Sims, T. J., Lernmark, A., & Mancl, L. A. (2002) Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 13, 55–58.

Відомості про авторів:

Косенко С.В., к. мед. н., доцент каф. стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: pektodent@i.ua.

Балабан І.О., головний лікар, клініка «Вітадент Січ».

Музиченко Н.І., к. мед. н., доцент каф. стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет.

Ільницька О.М., к. мед. н., асистент каф. стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет.

Яцинович Н.М., асистент каф. стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет.

Гайошко О.Б., асистент каф. хірургічної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет.

Іванов С.О., асистент каф. терапевтичної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет.

Поступила в редакцію 11.03.2014 г.