



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

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

2014, №4 (85)
(июль – август)

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>
Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhya,
69035, UKRAINE
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34
med.jur@zsmu.zp.ua

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

РЕДАКЦИЯ:

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

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

Подписной индекс – **90253**

АТТЕСТОВАН ВАК Украины в области медицинских и фармацевтических наук –
постановление Президиума ВАК №1-05/4 от 14.10.2009 г.
Адрес редакции и издателя: Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
тел./факс: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
Веб-сайт журнала: <http://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 №11 от 20.06.2014 г.

Подписан в печать 15.08.2014 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. №7/14 АОО №198468 от 01.07.1999г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2014

Оригинальные исследования

Original researches

- Сиволап В. Д., Лаишкул Д. А.**
Особенности суточного профиля артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической болезни с дисфункцией почек
- Кисельов С. М.**
Влияние тромболитической терапии на состояние системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с Q-инфарктом миокарда
- Перев'язкіна М. В.**
Сравнительная оценка влияния ингибитора АПФ еналаприла малеата и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана на функцию почек, эндотелия, внутрисердечную гемодинамику и артериальное давление у больных с гипертонической болезнью
- Клименко В. Н., Сиволап Д. В., Кравченко Б. С., Захарчук А. В., Кравченко С. М., Вакуленко В. В.**
Предикторы осложнений и неблагоприятного течения послеоперационного периода после холецистэктомии из минимального лапаротомного и лапароскопического доступов
- Кресюн Н. В.**
Нейродегенеративные изменения сетчатки глаза крысы со стрептозотоциновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения
- Гайдаржи Т. П.**
Динамика коэффициента легкости оттока после ангулярно-супрачорoidalного дренирования у больных первичной глаукомой
- Цибульська Т. Є.**
Влияние зрительной нагрузки на функциональные, гидродинамические и биомеханические показатели глаза у детей с различными видами оптической коррекции близорукости
- Запороженченко А. Г.**
Оценка эффективности эндоскопических методов лечения гастродуоденальных кровотечений у детей
- Боярская Л. Н., Герасимчук Т. С., Котлова Ю. В., Давыдова А. Г.**
Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций
- Курочкин М. Ю., Давыдова А. Г., Городкова Ю. В.**
Оптимизация интенсивной терапии тяжелых бактериальных инфекций у детей в условиях отделения анестезиологии и интенсивной терапии
- Усачова О. В., Тарасенко Н. В.**
Место лактазной недостаточности в патогенезе ротавирусной инфекции и возможности ее коррекции
- Вишневский В. А.**
Причины, диагностические ошибки при повреждениях периферических нервов конечностей
- Козелкин А. А., Кузнецов А. А., Новикова Л. В.**
Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом
- Клименко В. И., Смирнова И. В.**
Факторы риска возникновения стоматологических заболеваний у населения трудоспособного возраста большого промышленного города
- 4 Syvolap V. D., Lashkul D. A.**
Features of the daily blood pressure in patients with ischemic chronic heart failure and renal dysfunction
- 8 Kyselov S. M.**
Influence of thrombolytic therapy on the condition of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with Q-wave myocardial infarction
- 12 Pereviashkina M. V.**
Efficiency assessment for antihypertensive, hemodynamic, renal effects of adenosine-converting enzyme inhibitors and irbesartan and impact on endothelial dysfunction in patients with stage II hypertension
- 16 Klimenko V. N., Syvolap D. V., Kravchenko B. S., Zakharchuk A. V., Kravchenko S. M., Vakulenko V. V.**
Predictors of adverse postoperative course of cholecystectomy in mini-incision access and laparoscopic cholecystectomy
- 21 Kresyun N. V.**
Neurodegenerative changes in retina of rats with streptozotocin diabetes under different conditions of experimental treatment
- 26 Gaidarzhi T. P.**
Dynamics of outflow easiness coefficient after angular-suprachoroidal drainage in patients with primary glaucoma
- 31 Tsybulska T. E.**
Influence of visual load on the functional, hydrodynamic and biomechanical indicators of eye in children with different types of optical correction of myopia
- 34 Zaporozhchenko A. G.**
Evaluating the effectiveness of endoscopic treatment of gastroduodenal bleeding in children
- 37 Boyarskaya L. N., Herasimchuk T. S., Kotlova Yu. V., Davydova A. H.**
Immunological and biochemical changes in young children with recurrent course of respiratory infections and cytomegaloviral infection
- 41 Kurochkin M. Yu., Davydova A. H., Horodkova Yu. V.**
Optimization of serious bacterial infections intensive therapy in children in Anesthesiology and Intensive Care Department
- 45 Usachova E. V., Tarasenko N. V.**
Place of lactase deficiency in the pathogenesis of rotavirus infection and possibilities of its correction
- 50 Vishnevskiy V. A.**
Reasons and diagnostic errors in cases of the peripheral nerves of extremities injuring
- 56 Kozyolkin A. A., Kuznetsov A. A., Novikova L. V.**
Characteristics and dynamics of cognitive impairment in patients with primary and recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke
- 60 Klimenko V. I., Smirnova I. V.**
Risk factors of dental disease in working age population of a large industrial city

Обзоры

Review

Авраменко Н. В.

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия

Никифоров О. А., Ломейко Е. А., Ломака С. В., Лавыш И. А.

Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин

Чугунов В. В., Пирогов И. Ф.

Сучасні уявлення про диференційну діагностику шизофреноподібного розладу внаслідок уживання психоактивних речовин

63 Avramenko N. V.

Inflammatory diseases of the pelvic organs in women as the leading factor of formation of tubal-peritoneal infertility

69 Nikiforov O. A., Lomeyko E. A., Lomaka S. V., Lavysh I. A.

Male infertility: actual questions of physiology, pathogenesis and diagnosis of disorders of the reproductive system in male

77 Chugunov V. V., Pirogov I. F.

Modern representations about differential diagnosis of schizophrenia-like psychosis disorders due to psychoactive substance use

Вопросы фармации

Problems of pharmacy

Щербак М. А., Каплаушенко А. Г., Малецкий Н. Н., Шарая Е. А.

Исследования по созданию лекарственной формы на основе 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин

Георгиянц В. А., Кушнирук В. Н., Гарная Н. В.

Обоснование выбора растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты

82 Shcherbak M. A., Kaplaushenko A. G., Maletskiy N. N., Sharaya Ye. A.

The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine

86 Georgiyants V. A., Kushniruk V. N., Garnaya N. V.

Justification of the solvent choice for the industrial amizon substance production

Наблюдение из практики

Practical observations

Сыволоп В. В., Курилец Л. О.

Случай синдрома Такаюсу в клинической практике

Савельев В. Г., Фірюліна О. М., Рябоконт О. В., Зарудна О. В., Добряк Т. Ю., Гостіщева О. І., Фурик О. О., Задирака Д. А.

Випадок завезеного шкірного лейшманіозу в Запоріжжі

90 Syvolap V. V., Kurilets L. O.

Case of Takayasu syndrome in clinical practice

95 Savelyev V. G., Firulina O. M., Ryabokon O. V., Zarudna O. V., Dobryak T. Yu., Gostisheva O. I., Furyk O. A., Zadiraka D. A.

The case of diagnosis of imported cutaneous leishmaniasis in Zaporozhye

Корпоративная информация

Corporate information

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 2)

Шпичак О. С., Тихонов О. І.

Експериментальне дослідження специфічної фармакологічної дії комбінованого гелю «Артпромент®»

Сертифікація системи управління якістю

99 Kosenko S. V., Balaban I. O., Hayoshko O. B., Ilynska 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 2)

103 Shpychak O. S., Tikhonov O. I.

The experimental study of the specific pharmacological action of «Artproment®» combined gel

107 Certificate of conformity of quality management system



УДК 616.12-008.33:616.12-008.46-036.1-06:616.61-008.6]“42”

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, добове моніторування артеріального тиску.

Незважаючи на велику клініко-прогностичну значущість порушення добового ритму артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, недостатньо вивченим є питання щодо його характеру в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Мета дослідження полягала у вивченні особливостей добового профілю артеріального тиску у 106 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу залежно від ступеня ниркової дисфункції. Встановили, що добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу дає змогу суттєво збільшити частоту виявлення артеріальної гіпертензії в порівнянні з офісним методом (21,7% проти 13,2%). У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу із ШКФ $\leq 70,1$ мл/хв/1,73 м² чи інші відхилення ступеня нічного зниження САТ виявили у 14 (53,8%) осіб, ДАТ – у 19 (73,1%). Крім того, відзначили нижчі показники стандартного відхилення та добового індексу для ДАТ як у денний, так і у нічний час, а рівень ШКФ корелює із віком, функціональним класом, рівнем глікемії та ступенем зниження артеріального тиску вночі.

Особенности суточного профиля артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Несмотря на большую прогностическую значимость нарушения суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией, недостаточно изученным остается вопрос о его характере у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Целью исследования было изучение особенностей суточного профиля артериального давления у 106 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, в зависимости от степени почечной дисфункции. Установлено, что суточное мониторирование артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза позволяет существенно увеличить частоту диагностирования артериальной гипертонии по сравнению с офисным методом (21,7% против 13,2%). У больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза со СКФ $\leq 70,1$ мл/мин/1,73 м² те или иные отклонения степени ночного снижения САД были обнаружены у 14 (53,8%) пациентов, ДАД – у 19 (73,1%). Кроме того, отмечены более низкие показатели стандартного отклонения и суточного индекса для ДАД как в дневное, так и в ночное время, а уровень СКФ коррелирует с возрастом, функциональным классом, уровнем гликемии и степенью снижения артериального давления в ночное время.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, суточное мониторирование артериального давления.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 4–7

Features of the daily blood pressure in patients with ischemic chronic heart failure and renal dysfunction

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul

Aim. The aim of the study was to investigate the characteristics of daily blood pressure in 106 patients with ischemic chronic heart failure, depending on the degree of renal dysfunction.

Materials and methods. We found that daily monitoring of blood pressure in patients with ischemic chronic heart can significantly increase detectability hypertension compared with office method (21.7% vs. 13.2%).

Conclusions. In patients with ischemic heart failure with GFR $\leq 70,1$ ml/min/1.73 m² certain degree of deviation decrease in nocturnal SBP were detected in 14 (53.8%), DBP - 19 (73.1%) patients, and there are lower rates and the standard deviation of daily index for DBP in both day and at night, and the level of GFR correlated with age, functional class, blood glucose levels and the degree of blood pressure reduction at night.

The aim of the study was to investigate the characteristics of daily blood pressure in 106 patients with ischemic chronic heart failure, depending on the degree of renal dysfunction. We found that daily monitoring of blood pressure in patients with ischemic chronic heart can significantly increase detectability hypertension compared with office method (21.7% vs. 13.2%). In patients with ischemic heart failure with GFR $\leq 70,1$ ml/min/1.73 m² certain degree of deviation decrease in nocturnal SBP were detected in 14 (53.8%), DBP - 19 (73.1%) patients, and there are lower rates and the standard deviation of daily index for DBP in both day and at night, and the level of GFR correlated with age, functional class, blood glucose levels and the degree of blood pressure reduction at night.

Key words: Heart Failure, Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 4–7

Нині хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш поширених причин захворюваності та смертності у більшості країн світу, і в Україні зокрема [1]. У багатьох хворих ХСН асоційована з порушенням ниркової функції. Зниження швидкості клубочкової фільтрації нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м² виявили у 9,2–71,2% хворих на ХСН [2–4]. У дослідженні канадських учених, що включало 7,5 тис. пацієнтів, встановлено U-подібну залежність між рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) і смертністю пацієнтів із ХСН [5]. Зв'язок низького АТ і прогнозу хворих на ХСН підтверджено в найбільших епідеміологічних дослідженнях, але не деталізовано [6]. Тому ретельний аналіз впливу не тільки рівня офісного АТ, але й змін його добового профілю на прогноз хворих на ХСН має велике

значення. Як правило, ХСН не асоціюється з необхідністю проведення добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Ані українські [1], ані закордонні [7] рекомендації з діагностики та лікування ХСН не зазначають ДМАТ серед обов'язкових методів дослідження в пацієнтів із цією патологією. У такому аспекті метод добового моніторування АТ, який широко використовують у клінічній практиці у хворих на АГ, дає змогу вивчити добовий ритм АТ, показник індексу часу гіпотонії і, головне, добову варіабельність АТ, яка зумовлена змінами нейрогуморального дисбалансу.

Незважаючи на велику клініко-прогностичну значущість порушення добового ритму АТ у хворих на АГ, у доступній нам фаховій літературі є обмежена кількість даних про характер добового ритму АТ у пацієнтів із ХСН [8]. Ре-



зультати, що отримали в цих дослідженнях, неоднозначні і в ряді випадків суперечливі. Виявляли як змінений, так і збережений добовий профіль АТ, при цьому визначали різні добові ритми АТ залежно від тяжкості ХСН.

Мета роботи

Вивчення особливостей добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій і серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом. До включення в дослідження в усіх учасників отримали письмову інформовану згоду.

Обстежили 106 хворих на ХСН (90 чоловіків і 16 жінок), середній вік – $56,2 \pm 8,8$ року. У 35 (33,1%) пацієнтів діагностували ХСН II ФК, у 71 (66,9%) – III ФК. Причини ХСН: поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) й артеріальної гіпертензії (АГ) (в анамнезі) – у 96 (90,6%), ІХС – у 10 (9,4%) хворих. Перенесений інфаркт міокарда відзначили у 83 (78,3%) хворих. Фракція викиду ЛШ у середньому становила $55,1\%$ ($47,3-62,9$). Діагностику ХСН і лікування хворих здійснили відповідно до Національних рекомендацій [1]. Корекцію медикаментозної терапії перед проведенням ДМАТ не проводили. Добове моніторування артеріального тиску виконували із використанням апарата CardioTens («Meditech», Угорщина) реєстрували середні величини систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового артеріального тиску (ПАТ), добового індексу САТ (ДІСАТ), ДАТ (ДІДАТ), а також стандартного відхилення САТ (СВСАТ) і ДАТ (СВДАТ) протягом доби (24), вдень (д) і вночі (н). Добовий профіль АТ оцінювали за ступенем нічного зниження САТ і ДАТ із використанням традиційних критеріїв визначення двофазного ритму [9].

Артеріальну гіпертензію діагностували при офісному АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст., при проведенні ДМАТ: у денні години $\geq 135/85$ мм рт.ст., у нічні години $\geq 120/70$ мм рт.ст., індекс часу гіпертонії $\geq 15\%$. Артеріальну гіпотонію діагностували при офісному АТ $\leq 100/60$ мм рт.ст., при ДМАТ для денного АТ $\leq 100/60$ мм рт.ст., для нічного – $\leq 85/47$ мм рт.ст. Брали також до уваги індекс часу гіпотонії. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [10]. Допплер-ехокардіографічне дослідження виконували на апараті «VIVID 3 Expert», («General Electric», США) за стандартною методикою з визначенням систолічної (фракція викиду) та діастолічної функції лівого шлуночка. Варіаційний ряд ШКФ поділили на квартилі. Порівняльний аналіз здійснили між хворими на ХСН із ШКФ $\leq 70,1$ мл/хв/1,73 м² (нижній квартиль) і хворими ХСН із ШКФ $\geq 86,5$ мл/хв/1,73 м² (верхній квартиль).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc,

США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведено як середнє значення (М), стандартне відхилення ($\pm SD$), медіана (Me), міжквартильний інтервал (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Залежно від типу розподілу показників використали непарний t-критерій Стюдента або U-критерій Манна – Уїтні. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або χ^2 тест. Для виявлення зв'язку між показниками виконували багатофакторний регресійний аналіз і розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (В), які дають можливість порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клініко-демографічна характеристика хворих ХСН ішемічного генезу (залежно від ШКФ) наведена в таблиці 1. Зниження ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціювалось зі значно старшим віком ($p < 0,0001$), функціональним класом серцевої недостатності ($p = 0,02$). В анамнезі частіше виявляли артеріальну гіпертензію ($p = 0,04$). Встановили суттєво нижчу фракцію викиду ЛШ ($p = 0,02$). Не виявили різницю в частоті хворих зі зниженою ФВ ЛШ ($p = 0,22$).

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих залежно від ШКФ

Показник	Хворі на ХСН із ШКФ $\leq 70,1$ мл/хв/1,73 м ² – нижній квартиль (n=26)	Хворі на ХСН із ШКФ $\geq 86,5$ мл/хв/1,73 м ² – верхній квартиль (n=28)	χ^2 ; p
Вік, роки	$61,7 \pm 7$	$50,7 \pm 9,6$	$p < 0,0001$
Чоловіки, n (%)	18 (69,2)	27 (96,4)	$\chi^2 = 7,18$; $p = 0,007$
Середній ФК ХСН	$2,8 \pm 0,52$	$2,5 \pm 0,64$	$p = 0,02$
Інфаркт в анамнезі, n (%)	23 (88,5)	19 (67,9)	$\chi^2 = 3,31$; $p = 0,69$
Артеріальна гіпертензія, n (%)	26 (100)	24 (85,7)	$\chi^2 = 4,01$; $p = 0,04$
Цукровий діабет, n (%)	10 (38,5)	5 (17,9)	$\chi^2 = 2,85$; $p = 0,9$
ФВ, (%)	$49,3 \pm 12,6$	$56,7 \pm 9,6$	$p = 0,02$
ФВ $\leq 40\%$, n (%)	6 (23,1)	3 (10,7)	$\chi^2 = 1,48$; $p = 0,22$

Середні показники АТ, що отримали при офісному вимірюванні та ДМАТ, наведені в таблиці 2. При офісному вимірюванні АТ систоло-діастолічна АГ виявлена у 14 (13,2%) хворих на ХСН, ізольована систолічна АГ – у 6 (5,7%), ізольована діастолічна АГ – у 7 (6,6%) пацієнтів. При ДМАТ артеріальну гіпертензію діагностували у 23 (21,7%) хворих для середньодобового САТ і 19 (17,9%) для середньодобового ДАТ. Артеріальну гіпотонію виявили у 5 (4,7%) хворих для САТ24 й у 11 (10,4%) для ДАТ24. У ряді досліджень виявили, що на відміну від загальної популяції для хворих на ХСН підвищення САТ є сприятливим про-



Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність при офісному вимірюванні та ДМАТ

Показник АТ	Хворі на ХСН із ШКФ \leq 70,1 мл/хв/1,73 м ² – нижній квартиль (n=26)	Хворі на ХСН із ШКФ \geq 86,5 мл/хв/1,73 м ² – верхній квартиль (n=28)	p
САТ (офіс)	120,8 \pm 12,3	125,3 \pm 12,9	0,11
ДАТ (офіс)	77,9 \pm 8,8	80,8 \pm 8,7	0,21
САТ24	118,7 \pm 12,5	119,1 \pm 16,3	0,91
ДАТ24	67,5 [62; 74]	68,5 [64; 75]	0,53
ПАТ24	50 [44; 57]	47,5 [44; 54]	0,65
ЧСС24	60 [55; 65]	62 [59; 67,5]	0,66
ПД24	7403 [6475; 7818]	7176,5 [6644,5; 8302,5]	0,62
СВСАТ24	13,9 \pm 2,6	14,6 \pm 3,5	0,42
СВДАТ24	10,5 [9; 11]	11 [11; 13]	0,02
ДІСАТ24	9,4 \pm 6,9	10,4 \pm 6,2	0,57
ДІДАТ24	12,8 \pm 9,1	17,2 \pm 6,9	0,05
САТд	123,8 \pm 12,1	125 \pm 16,9	0,77
ДАТд	72,1 \pm 10,1	76,1 \pm 10,4	0,16
ПАТд	51,5 \pm 11,1	49,5 \pm 8,1	0,43
ЧССд	61,5 [57; 66,5]	67 [63; 71,5]	0,15
ПДд	7806 [6824; 8528,5]	8015 [7581; 9103,5]	0,28
СВСАТд	12,9 \pm 2,9	13,3 \pm 3,6	0,69
СВДАТд	9,2 \pm 2,9	10,7 \pm 2,7	0,05
САТн	111,9 \pm 14,9	111,8 \pm 15,2	0,97
ДАТн	59 [57; 70,5]	60 [57; 68]	0,72
ПАТн	49,5 \pm 11,9	49,3 \pm 7,9	0,95
ЧССн	55 [52; 61]	58 [54; 65]	0,78
ПДн	6489 [5534,5; 7253,5]	6141 [5525; 7817]	0,94
СВСАТн	11,5 [9; 13]	11 [10; 15]	0,19
СВДАТн	8,3 \pm 2,7	10 \pm 3	0,03

гностичним фактором [11]. Водночас у названому великому канадському дослідженні [5] залежність смертності хворих на ХСН від рівня САТ і ДАТ мала U-подібний характер. Мінімальну смертність спостерігали при рівні САТ 120–139 мм рт. ст. Отже, нині не можна заперечувати негативний вплив підвищення АТ на довгостроковий прогноз хворих на ХСН.

Істотний вплив на стан серцево-судинної системи може мати порушення циркадного ритму АТ. Аналізуючи показники АТ, виявили підвищену варіабельність для САТ24 у 44 (41,5%), для ДАТ24 – у 14 (13,2%) хворих. Недостатній ступінь нічного зниження («нондіппер») САТ спостерігали у 43 (40,6%), ДАТ – у 32 (30,2%) пацієнтів. Надмірне нічне зниження («овердіппер») САТ виявили у 6 (5,6%), ДАТ – у 29 (27,4%) хворих. Підвищення нічного («найтікер») САТ відзначили у 12 (11,3%), ДАТ – у 5 (4,7%) пацієнтів. Отже, ті чи інші відхилення ступеня нічного зниження САТ виявили у 61 (57,5%), ДАТ – у 66 (62,3%) хворих. Недостатнє нічне зниження АТ призводить до підвищення навантаження тиском, а значне зниження викликає гіперперфузію нирок, що спричиняє прогресування ураження органів серцево-судинної системи. У хворих на ХСН порушення циркадного ритму АТ є важливим предиктором ризику смерті та госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН [12].

У денний період АТ для САТ зареєстрували у 23 (21,7%), для ДАТ – у 14 (13,2%) хворих. Підвищену варіабельність у денний період спостерігали у 26 (24,5%) пацієнтів для САТ, у 9 (8,5%) – для ДАТ. Кількість випадків АГ у нічний період суттєво підвищується: для САТ – у 30 (28,3%), для ДАТ – у

28 (26,4%) хворих. Крім того, в нічний час виявили 3 (2,8%) хворих із гіпотонією для ДАТ, 29 (27,4%) – із підвищеною варіабельністю для САТ, 17 (16,1%) – для ДАТ.

У хворих на ХСН із ШКФ \leq 70,1 мл/хв/1,73 м² у порівнянні із групою хворих на ХСН із ШКФ \geq 86,5 мл/хв/1,73 м² виявили нижче середньодобове стандартне відхилення для ДАТ (p=0,02), добовий індекс ДАТ (p=0,05) і стандартне відхилення ДАТ у денний (p=0,05) і нічний (p=0,03) час. Встановили тенденцію до нижчих рівнів середньодобового САТ, ДАТ, ЧСС, стандартного відхилення САТ і добового індексу САТ.

Протягом аналізу добового ритму у хворих на ХСН із ШКФ \leq 70,1 мл/хв/1,73 м² виявили нормальний добовий індекс для САТ у 12 (46,2%) хворих й у 11 (39,3%) пацієнтів із ШКФ \geq 86,5 мл/хв/1,73 м² ($\chi^2=0,84$; p=0,36). Більш виражені зміни стосувались добового індексу для ДАТ, де зафіксовано, що тільки у 7 (26,9%) хворих при ШКФ \leq 70,1 мл/хв/1,73 м² і у 13 (46,4%) хворих при ШКФ \geq 86,5 мл/хв/1,73 м² нормальний ступінь зниження АТ у нічний час ($\chi^2=2,2$; p=0,14).

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу із ШКФ \leq 70,1 мл/хв/1,73 м² виявили зворотні кореляційні взаємозв'язки віку із ДАТд (r=-0,52; p=0,007), ПАТд (r=-0,42; p=0,04), ЧССн (r=-0,42; p=0,04), СВДАТн (r=-0,48; p=0,02), прями – між загальним холестерином і САТ24 (r=0,42; p=0,03), СВДАТ24 (r=0,39; p=0,04). Під час багатофакторного регресійного аналізу виявили, що ШКФ асоціюється з віком, ФК ХСН, ФВ, рівнем глікемії, ДІСАТ та ДІДАТ (R²=0,45; p=0,0001).



Результати дослідження засвідчили, що ДМАТ у хворих ХСН може істотно підвищити частоту виявлення потенційно небезпечних змін АТ: артеріальної гіпер- і гіпотензії, котрі в багатьох хворих на ХСН виявляють тільки в нічний час, і тому офісне вимірювання тиску є недостатньо інформативним. Моніторування АТ може дати інформацію про характер порушень циркадного ритму АТ, що асоційовані з ураженням органів-мішеней і збільшенням ризику серцево-судинних подій.

Висновки

Добове моніторування АТ у хворих на ХСН ішемічного генезу (II–III ФК) дає можливість суттєво збільшити частоту виявлення АГ у порівнянні з офісним методом (21,7% проти 13,2%).

Добовий профіль АТ у хворих на ХСН ішемічного генезу

(II–III ФК) характеризувався відсутністю достатнього зниження АТ уночі (тип «нондіппер») або його підвищенням (тип «найтпікер») більш ніж у половини хворих. У хворих на ХСН ішемічного генезу із ШКФ ≤ 70 , 1 мл/хв/1,73 м² ті чи інші відхилення ступеня нічного зниження САТ виявили у 14 (53,8%), ДАТ – у 19 (73,1%) осіб.

У хворих на ХСН із ШКФ ≤ 70 , 1 мл/хв/1,73 м² встановили нижчі показники стандартного відхилення та добового індексу для ДАТ як у денний, так і в нічний час, а рівень ШКФ корелює з віком, функціональним класом, рівнем глікемії та ступенем зниження АТ у нічний час.

Перспективи подальшого дослідження полягають у вивченні прогностичної значущості виявлених порушень добового профілю АТ, їх медикаментозної корекції у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Список літератури

1. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / [Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрії та ін.] // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
2. Chronic Kidney Disease as an Independent Risk for Long-Term Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan / [S. Hamaguchi, M. Tsuchihashi-Makaya, S. Kinugawa et al.] // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73(8). – P. 1442–1447.
3. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / [K. Dimopoulos, G.P. Diller, E. Koltsida et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117(18). – P. 2320–2328.
4. Лашкул Д.А. Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д.А. Лашкул // Запорозький медичинський журнал. – 2014. – № 1(82). – С. 26–29.
5. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure / [D.S. Lee, N. Ghosh, J.S. Floras et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2009. – № 2(6). – P. 616–623.
6. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93(9). – P. 1137–1146.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(8). – P. 803–869.
8. Low systolic blood pressure at admission predicts long-term mortality in heart failure with preserved ejection fraction / [O. Buiciuc, D. Rusinaru, F. Lévy et al.] // *J Card Fail.* – 2011. – Vol. 17(11). – P. 907–915.
9. Дзяк Г.В. Суточное монитирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
10. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (Suppl 1). – S1–S266.
11. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure / [C.E. Raphael, Z.I. Whinnett, J.E. Davies et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol. 95(1). – P. 56–62.
12. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure / [J. Shin, S. Kline, M. Moore et al.] // *J Card Fail.* – 2007. – Vol. 13(8). – P. 656–662.
1. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bagrii, A. E., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostanist*, 3, 60–96. [in Ukrainian].
2. Hamaguchi, S., Tsuchihashi-Makaya, M., Kinugawa, S., Yokota, T., Ide, T., Takeshita, A., & Tsutsui, H. (2009). Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circulation Journal: Official Journal Of The Japanese Circulation Society*, 73(8), 1442–1447.
3. Dimopoulos, K., Diller, G., Koltsida, E., Pijuan-Domenech, A., Papadopoulou, S., & Babu-Narayan, S. et al. (2008). Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 117(18), 2320–2328.
4. Lashkul, D. A. (2014). Poshyrenist i korelyatsiino-statystychni vzaiemozviazky dysfunktsii nirok u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist ishemichnogo henezu [Prevalence, correlative and statistical relationships of renal dysfunction in patients with chronic ischemic heart failure]. *Zaporozhskij medychnskij zhurnal*, 1(82), 26–29. [in Ukrainian].
5. Lee, D., Ghosh, N., Floras, J., Newton, G., Austin, P., Wang, X., et al. (2009). Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 2 (6), 616–623.
6. Mosterd, A., & Hoes, A. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137–1146.
7. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803–69.
8. Buiciuc, O., Rusinaru, D., Lévy, F., Peltier, M., Slama, M., Leborgne, L., & Tribouilloy, C. (2011). Low systolic blood pressure at admission predicts long-term mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal Of Cardiac Failure*, 17(11), 907–915.
9. Dzyak, G. V., Kolesnik, T. V., Pogoretskyi, Yu. N. (2005). *Sutochnoe monitorirovaniye arterialnogo davleniya [Ambulatory blood pressure monitoring]*. Dnepropetrovsk [in Ukrainian].
10. Eknoyan, G., Levin, N., et al. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(Suppl 1), 1–266.
11. Raphael, C., Whinnett, Z., Davies, J., Fontana, M., Ferenczi, E., Manisty, C., et al. (2009). Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*, 95(1), 56–62.
12. Shin, J., Kline, S., Moore, M., Gong, Y., Bhandari, V., Schmalfuss, C., et al. (2007). Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure. *Journal Of Cardiac Failure*, 13(8), 656–662.

Відомості про авторів:

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

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

Поступила в редакцію 19.06.2014 г.



С. М. Кисельов

Вплив тромболітичної терапії на стан системи матричних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на Q-інфаркт міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, матрична металопротеїназа, тромболізіс.

Інфаркт міокарда є однією із найважливіших проблем сучасної кардіології в усьому світі і в Україні зокрема. З метою вивчення рівнів матричної металопротеїнази-9, тканинного інгібітора металопротеїнази-1, стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоти виникнення гострої післяінфарктної аневризми серця у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізісу обстежили 116 пацієнтів. Усім хворим здійснили клініко-лабораторне обстеження, ехокардіографію, визначили сироваткові рівні матричної металопротеїнази-9 та тканинного інгібітора металопротеїнази-1. У пацієнтів, яким не виконували тромболізіс, встановлено надмірну активацію системи протеолізу на тлі відносного дефіциту тканинного інгібітора металопротеїнази-1, перевагу процесів дилатації та рестриктивний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, частіше виявляли аневризму серця, встановили більший тромбогенний потенціал.

Влияние тромболитической терапии на состояние системы матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных Q-инфарктом миокарда

С. М. Киселев

Инфаркт миокарда является одной из самых важных проблем современной кардиологии во всем мире и в Украине в частности. С целью изучения уровней матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, внутрисердечной гемодинамики, частоты возникновения острой постинфарктной аневризмы сердца у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитиса обследовали 116 пациентов. Всем больным проведено клинико-лабораторное обследование, эхокардиография, определены сывороточные уровни матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. У больных, которым не проводили тромболитис, установлена чрезмерная активация системы протеолиза на фоне относительного дефицита тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, преобладание дилатации и рестриктивный тип диастолической дисфункции левого желудочка, чаще отмечали аневризму сердца, определили больший тромбогенный потенциал.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, матричная металлопротеиназа, тромболитис.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 8–11

Influence of thrombolytic therapy on the condition of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with Q-wave myocardial infarction

S. M. Kyselov

Aim. To study the levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, intracardiac hemodynamics, frequency of acute cardiac aneurysm development in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolysis.

Methods and results. 116 patients were examined. All participants underwent clinical and laboratory examination, echocardiography, determination of serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1.

Conclusion. In patients, who haven't got thrombolysis, there were excessive activation of the proteolysis system on the background of relative deficit of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, the prevalence of dilatation and restrictive diastolic dysfunction, cardiac aneurysm was detected frequently and thrombogenic potential was higher.

Key words: Myocardial Infarction, Matrix Metalloproteinase, Thrombolytic Therapy.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 8–11

Інфаркт міокарда (ІМ) є однією з найважливіших проблем сучасної кардіології в усьому світі і в Україні зокрема [2–4]. Запровадження тромболітичної терапії в лікування хворих сприяло суттєвому зниженню смертності від ІМ [8]. Нині передовим методом лікування є перкутанні коронарні втручання, що доведено у численних рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях (DANAMI-2, PRAGUE-2, SIAM-III) [6]. Але у реаліях нашої країни далеко не всі центри для лікування хворих на ІМ оснащені цілодобовими катетеризаційними лабораторіями. Тому актуальним залишається проведення тромболітичної терапії.

Якою б не була тактика ведення хворого на ІМ, у міокарді відбуваються процеси післяінфарктного ремоделювання із залученням до процесу екстрацелюлярного морфологічного субстрату [3]. Патологічні зміни екстрацелюлярного матриксу в міокарді призводять до збільшення жорсткості й перебудови геометрії камер серця [7]. Це зумовлює трансформацію

просторової організації камер серця, порушення процесів наповнення та вигнання крові, спричиняючи систолічну і діастолічну дисфункції [5].

Синтез і деградацію міжклітинної субстанції контролює система MMP/TIMP, порушення рівноваги якої визначає характер перебудови екстрацелюлярного матриксу міокарда [8]. Вивчення ролі матричної металопротеїнази-9 (MMP-9) у хворих на ІМ виявило збільшення активності цієї желатинази у сироватці крові у порівнянні з пацієнтами із нестабільною стенокардією та перевагу протеолітичних процесів під час післяінфарктного ремоделювання [7–9]. Схожі ефекти виявили після експериментального інфаркту міокарда у мишей, які мали дефіцит тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (TIMP-1) [3].

Досі нез'ясованим залишається вплив тромболітичної терапії на стан системи MMP/TIMP та розвиток післяінфарктного ремоделювання.



Мета роботи

Вивчити вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів, внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 116 хворих (69 чоловіків і 47 жінок, середній вік – 65,7±5,8 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). Пацієнти надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих здійснювали згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)».

Хворі, які були доставлені у термін до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда та не мали протипоказань, отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) із включенням стрептокінази та базисну терапію. Хворі, яких госпіталізували у строк після 12 годин від початку захворювання або мали протипоказання до проведення тромболізу, отримали базисну терапію ІМ, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин і клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати за потреби. Залежно від проведення ТЛТ хворих розподілили на групи: перша – 74 пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, друга – 42 пацієнти, яких лікували без ТЛТ.

Групи порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам зробили клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функцію ЛШ серця. Сироваткові рівні ММР-9 та ТІМР-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорозького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов).

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc, США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика наведена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна – Уїтні та

Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Для визначення характеру та сили зв'язку між параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників, що характеризують систему ММР/ТІМР (табл. 1), виявив: рівень ММР-9 у пацієнтів першої групи був нижче, ніж у другій (на 26,7%, $p=0,02$). Сироватковий рівень ТІМР-1 у першій групі переважав такий у хворих другої групи (на 53,9%, $p=0,001$).

Таблиця 1

Характеристика системи ММР/ТІМР

Показник	1 група n=24	2 група n=32	p
ММР-9, нг/мл	94,2±3,8	128,5±2,4	0,02
ТІМР-1, пг/мл	89260,8±379,5	41128,2±241,9	0,001
ММР-9/ТІМР-1	1,06×10 ⁻³	3,12×10 ⁻³	0,001

Дані свідчать про надмірну активацію системи протеолізу на тлі відносного дефіциту ТІМР-1, який є інгібітором надлишкової активності ММР-9, під час лікування хворих на Q-ІМ без ТЛТ. Водночас у пацієнтів, яких лікували із включенням ТЛТ, визначено нижчий рівень ММР-9 на тлі підвищення активності ТІМР-1 і зниження співвідношення ММР-9/ТІМР-1 в 2,97 раза. Наші результати збігаються з даними Р. Ferroni і співавт. (2003), які свідчать, що висока активність системи протеолізу асоціюється із процесами дезінтеграції екстрацелюлярного матриксу [7].

Під час доплер-ехокардіографії (табл. 2) у хворих другої групи виявили більші, ніж у першій групі значення кінцево-діастолічного розміру ЛШ (на 12,9%, $p=0,04$), кінцево-систолічного розміру ЛШ (на 21,4%, $p=0,01$), індексу маси міокарда ЛШ (на 12,4%, $p=0,05$), ударного об'єму (на 13,6%, $p=0,04$), ударного індексу (на 22,1%, $p=0,04$), серцевого викиду (на 19,2%, $p=0,01$), швидкості потоку раннього діа-

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії

Показник	1 група n=24	2 група n=32	p
ЛП, см	4,03±0,34	4,32±0,27	0,3
МШП, см	1,02±0,12	1,23±0,07	0,08
КДР ЛШ, см	5,58±0,11	6,41±0,24	0,04
ЗС ЛШ, см	1,11±0,08	1,09±0,17	0,2
КСР ЛШ, см	3,52±0,21	4,48±0,14	0,01
ВТС, од.	0,43±0,04	0,39±0,08	0,8
ІММ ЛШ, г	127,8±5,0	145,9±3,2	0,05
ФВ, %	46,4±1,1	34,7±0,9	0,02
УО, мл	68,5±4,2	79,3±2,1	0,04
УІ, мл/м ²	37,9±3,0	48,7±2,2	0,04
СВ, л/хв	5,21±0,41	6,45±0,27	0,01
СІ, л/хв/м ²	3,48±0,22	3,59±0,34	0,7
VE, м/с	0,59 (0,47; 0,62)	0,68 (0,63; 0,71)	0,05
VA, м/с	0,71 (0,65; 0,74)	0,42 (0,37; 0,49)	0,02
VE/VA	0,82±0,09	1,47±0,12	0,007
DT, мс	142,3±1,8	110,9±1,4	0,01
IVRT, мс	105,9±8,1	68,6±9,9	0,01
СрТЛА, мм рт.ст.	34,3±4,7	47,5±2,1	0,04
Феномен спонт. контрастування	12,2%	23,8%	0,05
Аневризма ЛШ	13,5%	28,6%	0,05
Тромб ЛШ	10,8%	11,9%	0,8



столічного наповнення ЛШ (на 13,2%, $p=0,05$), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 44,2%, $p=0,007$), середнього тиску у легеневій артерії (на 27,8%, $p=0,04$), частоти виявлення феномена спонтанного контрастування (на 48,7%, $p=0,05$), аневризми ЛШ (на 25,2%, $p=0,05$) і менші, ніж у першій групі показники фракції викиду ЛШ (на 10,8%, $p=0,02$), швидкості потоку систоли передсердь (на 38,0%, $p=0,02$), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 22,1%, $p=0,01$) та ізовольмічного розслаблення (на 35,2%, $p=0,01$) ЛШ.

Отже, при лікуванні Q-ІМ без застосування ТЛТ геометрія ЛШ змінюється переважно у бік дилатації та призводить до збільшення значень об'ємних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі зниження систолічної функції ЛШ. Наші дані не відрізняються від S. Blankenberg і співавт. (2003), які вказують, що перевага протеолітичних процесів призводить до розвитку прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ [7].

Порушення діастолічної функції ЛШ характерне для усіх хворих, але якщо при використанні ТЛТ реєстрували переважно порушення релаксацію, то у групі пацієнтів без використання ТЛТ частіше виявляли рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

На тлі цих порушень у групі хворих без застосування ТЛТ частіше виявляли аневризму ЛШ і феномен спонтанного контрастування ЛШ, однак кількість внутрішньощлуночкових тромбів суттєво не відрізнялась, що потребує додаткового вивчення. Наші спостереження підтверджені у роботах інших учених (О.Є. Березін і співавт., 2011), які довели наявність підвищеного ризику ускладненого перебігу Q-інфаркту міокарда у хворих із високим рівнем ММР-9 [1].

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки системи ММР/ТІМР із показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки

Показник	ММР-9	ТІМР-1
ЛП, см	0,22	0,16
МШП, см	0,18	0,21
КДР ЛШ, см	0,27*	-0,24*
ЗС ЛШ, см	0,12	0,08
КСР ЛШ, см	0,40*	-0,27
ВТС, од.	0,24	0,20
ІММ ЛШ, г	0,29*	-0,16
ФВ, %	0,44*	-0,27*
УО, мл	0,31*	0,20
УІ, мл/м ²	0,30*	0,24
СВ, л/хв	0,38*	-0,21*
СІ, л/хв/м ²	0,36	-0,14
VE, м/с	0,34*	-0,29*
VA, м/с	-0,41*	0,27
VE/VA	0,47*	-0,34*
DT, мс	-0,21*	0,24*
IVRT, мс	-0,36*	0,40*
СрТІА, мм рт.ст.	0,56*	-0,39*
Феномен спонт. контрастування	0,51*	-0,27*
Аневризма ЛШ	0,34*	-0,41*
Тромб ЛШ	-0,12	0,26

Примітка: * – коефіцієнт кореляції вірогідний ($p<0,05$).

Протягом кореляційного аналізу виявили (табл. 3) прямий вірогідний зв'язок сироваткового рівня ММР-9 із кінцево-діастолічним ($r=0,27$, $p<0,05$), кінцево-систоличним ($r=0,40$, $p<0,05$) розмірами, індексом маси міокарда ($r=0,29$, $p<0,05$), фракцією викиду ($r=0,44$, $p<0,05$), ударним об'ємом ($r=0,31$, $p<0,05$), ударним індексом ($r=0,30$, $p<0,05$) ЛШ, серцевим викидом ($r=0,38$, $p<0,05$), швидкістю потоку під час раннього діастолічного наповнення ($r=0,34$, $p<0,05$), співвідношенням потоків раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь ($r=0,47$, $p<0,05$), середнім тиском у легеневій артерії ($r=0,47$, $p<0,05$), феноменом спонтанного контрастування ЛШ ($r=0,51$, $p<0,05$), аневризмою ЛШ ($r=0,34$, $p<0,05$); зворотний вірогідний зв'язок визначили зі швидкістю потоку під час систоли передсердь ($r=-0,41$, $p<0,05$), часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ ($r=-0,21$, $p<0,05$), часом ізовольмічного розслаблення ЛШ ($r=-0,36$, $p<0,05$).

Під час кореляційного аналізу ТІМР-1 із показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки встановили (табл. 3) прямий вірогідний зв'язок із часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ ($r=0,24$, $p<0,05$), часом ізовольмічного розслаблення ЛШ ($r=0,40$, $p<0,05$); зворотний вірогідний зв'язок із кінцево-діастолічним розміром ($r=-0,24$, $p<0,05$), фракцією викиду ($r=-0,27$, $p<0,05$) ЛШ, серцевим викидом ($r=-0,21$, $p<0,05$), швидкістю потоку під час раннього діастолічного наповнення ($r=-0,29$, $p<0,05$), співвідношенням потоків раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь ($r=-0,34$, $p<0,05$), середнім тиском у легеневій артерії ($r=-0,39$, $p<0,05$), феноменом спонтанного контрастування ЛШ ($r=-0,27$, $p<0,05$), аневризмою ЛШ ($r=-0,41$, $p<0,05$).

Ці взаємозв'язки збігаються з результатами роботи Н.С. Гончарової і співавт. (2007), за даними яких перенавантаження об'ємом асоціюється з підвищенням співвідношення ММР-9/ТІМР-1 за рахунок ММР-9 [4].

Висновки

У хворих на Q-інфаркт міокарда, яким призначали тромболітичну терапію, зареєстровано в 1,36 раза нижчу активність ММР-9, в 2,17 раза більшу активність ТІМР-1, а також зниження їх співвідношення в 2,97 раза, ніж у пацієнтів, які не отримували ТЛТ.

При лікуванні ІМ за допомогою базисної терапії без застосування ТЛТ у хворих на Q-інфаркт міокарда ремоделювання ЛШ йде переважно шляхом дилатації.

Порушення діастолічної функції ЛШ характерне для всіх хворих на Q-інфаркт міокарда, але при лікуванні без застосування ТЛТ його тип із порушеної релаксації змінюється на рестриктивний.

У хворих на Q-інфаркт міокарда, при лікуванні яких не застосовували ТЛТ, частіше виявляли аневризму ЛШ і феномен спонтанного контрастування ЛШ, що засвідчує високий тромбогенний потенціал.

Існує тісний взаємозв'язок між основними регуляторами стану екстрацелюлярного матриксу та індикаторами процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні питання щодо відсутності суттєвих відмінностей у частоті виникнення тромбів лівого шлуночка після інфаркту міокарда, незважаючи на застосування тромболітичної терапії під час лікування.



Список літератури

1. Березин А.Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Український медичний часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 100–103.
 2. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q / [Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, А.П. Иванов, А.И. Шевцова] // Серце і судини. – К. : ВІТ-А-ПОЛ, 2007. – № 1(17). – 13 с.
 3. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / [М.Н. Калинин, В.А. Соловьев, Т.В. Шинкаренко и др.] // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». – 2011. – Вып. 22. – № 12. – С. 64–76.
 4. Особенности показателей гемодинамики и диастолической функции у больных с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка / [В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая, Д.А. Кныш, О.В. Дерновая] // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 6. – С. 35–43.
 5. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца / [Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева, Е.В. Шляхто, Г.М. Алешина] // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 49–52.
 6. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – e362-e425.
 7. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / [S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, O. Poirier et al] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–85.
 8. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation / [P. Ferroni, S. Basili, F. Martini et al] // *J Investig Med*. – 2003. – Vol. 51. – P. 295–300.
 9. O'Neill WW: Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? / CL. Grines, P. Serruys // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2538.
 10. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / [H. Kai, H. Ikeda, H. Yasukawa et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 32. – P. 368–72.
 11. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure / L.L. Mickleborough, S. Carson, J. Ivanov // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2001. – № 121. – P. 675–682.
- patients with Q-myocardial infarction. Results of prospective study]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 100–103. [in Ukrainian].
2. Dzyak, G. V., Koval', E. A., Ivanov, A. P., & Shevcova, A. I. (2005) Tip degradacii fibronektina kak novyj dopolnitel'nyj faktor riska tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij ostrogo infarkta miokarda s zubcom Q [Type of fibronectin degradation as new additional risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications of acute Q-wave myocardial infarction]. *Serce i sudyny*, 1(17), 13–18. [in Ukrainian].
 3. Kalinkin, M. N., Solovjov, V. A., Shinkarenko, T. V., Egorova, E. N., Masur, E. S. (2011) Matriksnye metalloproteinazy i ikh rol' v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevanij [Matrix metalloproteinases and their role in pathogenesis of cardio-vascular diseases]. *Vestnik TvGU. Seriya «Biologiya i ekologiya»*, 12(22), 64–76. [in Russian].
 4. Celujko, V. I., Losovaya, T. A., Knysh, D. A., & Dernovaya, O. V. (2012) Osobennosti pokazatelej gemodinamiki i diastolicheskoy funkcii u bol'nykh s infarktomyokarda zadnej stenki levogo zheludochka s vovlecheniem pravogo zheludochka [Peculiarities of hemodynamic and diastolic function indexes in patients with myocardial infarction of posterior wall of left ventricle with involvement of right ventricle]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 35–43. [in Ukrainian].
 5. Goncharova, N. S., Moiseeva, O. M., Shlyakhlo, E. V. & Aleshina, G. M. (2007) Matriksnye metalloproteinazy: znachenie v remodelirovanii miokarda pri klapannykh porokakh serdca [Matrix metalloproteinases: signification in myocardium remodeling in valvular heart defects]. *Kardiologiya*, 12, 49–52. [in Russian].
 6. (2013) ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 127, e362-e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
 7. Blankenberg, S. Rupprecht, H.J., Poirier, O., et al. (2003) Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*, 107, 1579–85.
 8. Ferroni, P., Basili, S., Martini F., et al. (2003) Serum metalloproteinase-9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med*, 51, 295–300.
 9. Grines, CL, & Serruys, P. (2003) O'Neill WW: Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? *Circulation*, 107, 2538. doi: 10.1161/01.CIR.0000075292.29458.BB.
 10. Kai, H., Ikeda, H., Yasukawa, H., et al. (1998) Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 32, 368–72.
 11. Mickleborough, L. L., Carson, S., & Ivanov, J. (2001) Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, 121, 675–682. doi: 10.1067/mtc.2001.112633.

References

1. Berezin, A. E., & Samura, T. A. (2011) Prognosticheskiy potencial markerov biomekhanicheskogo stressa u pacientov, perenesshikh Q-infarkt miokarda. Rezul'taty prospektivnogo odnogodichnogo issledovaniya [Prognostic value of biochemical stress markers in

Відомості про автора:

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцію 13.06.2014 г.



УДК 616.61-039.11+616-018.74]-06:616.12-008.331.1]-085

*М. В. Перев'язкіна***Порівняльне оцінювання впливу інгібітора АПФ еналаприлу малеату та блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу***ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»***Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ендотелін I, метаболіти оксиду азоту, мікроальбумінурія, ірбесартан.

Міцний взаємозв'язок патології нирок із різними серцево-судинними ускладненнями засвідчує факт, що основною причиною смерті нефрологічних пацієнтів є не хронічна ниркова недостатність, а серцево-судинні ускладнення. З метою порівняльного оцінювання впливу еналаприлу малеату та ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск обстежили 60 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та мікроальбумінурією (до лікування та після 12-тижневої терапії). Оцінили внутрішньосерцеву гемодинаміку, виконали ультразвукову діагностику нирок, визначили мікроальбумінурію, метаболіти оксиду азоту та рівень ендотеліну I. Виявили, що у процесі лікування відбулись позитивні та достовірні зміни співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих, які отримували АРА II, і вони були суттєвіші, ніж у пацієнтів, яким призначили іАПФ. Терапія ірбесартаном призводить до вираженого нефропротекторного ефекту у хворих на гіпертонічну хворобу. Це свідчить, що приймання ірбесартану сприяє збільшенню функціонального ниркового резерву та має позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

Сравнительная оценка влияния ингибитора АПФ эналаприла малеата и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана на функцию почек, эндотелия, внутрисердечную гемодинамику и артериальное давление у больных гипертонической болезнью*М. В. Перев'язкіна*

Тесную взаимосвязь патологии почек с разными сердечно-сосудистыми осложнениями доказывает факт, что основной причиной смерти нефрологических пациентов является не хроническая почечная недостаточность, а именно сердечно-сосудистые осложнения. С целью предоставления сравнительной оценки влияния эналаприла малеата и ирбесартана на функцию почек, эндотелия, внутрисердечную гемодинамику и артериальное давление обследовали 60 больных гипертонической болезнью II стадии с микроальбуминурией (до лечения и после 12-недельной терапии). Оценили внутрисердечную гемодинамику, провели ультразвуковую диагностику почек, определили микроальбуминурию, метаболиты оксида азота и уровень эндотелина I. Установлено, что в процессе лечения произошли положительные и достоверные изменения соотношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка у больных, которые получали АРА II, и они были более существенны, чем у пациентов, которым назначили иАПФ. Терапия ирбесартаном имеет выраженный нефропротекторный эффект у пациентов с гипертонической болезнью. Это свидетельствует, что прием ирбесартана способствует увеличению функционального почечного резерва и положительно влияет на эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелин II, метаболиты оксида азота, микроальбуминурия, ирбесартан.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 12–15***Efficiency assessment for antihypertensive, hemodynamic, renal effects of adenosine-converting enzyme inhibitors and irbesartan and impact on endothelial dysfunction in patients with stage II hypertension***М. В. Перев'язкіна*

Aim. To provide a comparative assessment of the impact of enalapril maleate and Irbesartanum on renal function, endothelium, hemodynamic and blood pressure in patients with essential hypertension stage II.

Methods and results. 60 patients with essential hypertension stage II with microalbuminuria were examined, before treatment and after 12-week therapy. We evaluated the hemodynamic, renal ultrasound data, microalbuminuria, metabolites of nitric oxide and endothelin level II. It was established that in the Irbesartanum group a significant decrease in albuminuria by 44% was observed, while in the group of ACE inhibitors by 20%. In the group that received Irbesartanum endothelin levels decline and was 12% lower. At the level of NO₂ group and increased by 35%, NO₃ – by 21%, NOx – 28% in group II, 42.5%, 29% and 33%, respectively.

Conclusion. This suggests that treatment with Irbesartanum increases renal functional reserve and has a positive effect on endothelial function.

Key words: Hypertension, Endothelin-2, Nitric Oxide, Proteinuria, Irbesartan.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 12–15*

Результати більшості метааналізів доводять зіставну ефективність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів реніну до ангіотензину II (БРА) щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі летальних [1,2]. Крім того, слід звернути увагу, що БРА в порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів виявляють значно вищу ефективність за силою нефропротекторної ефективності, особливо у випадку гальмування прогресування діабетичної

або гіпертензивної нефропатії [3]. Також іАПФ і БРА мають різні механізми фармакологічного впливу на ренін-ангіотензинову систему (РАС), відрізняючись за плеiotропними ефектами. Не варто забувати, що БРА мають «ідеальний» профіль фармакологічної безпеки, котрий значно перевищує такий всіх інших класів антигіпертензивних препаратів, що суттєво підвищує прихильність хворих до лікування [4]. Саме останньому чиннику нині приділяють значну увагу під час лікування пацієнтів із серцево-судинними за-



хворюваннями, які тривало вимушені застосовувати різні фармакологічні препарати. Слід пам'ятати, що саме структурні відмінності хімічної будови зумовлюють тропність БРА до АТ-рецепторів I типу та їхні препаратоспецифічні органопротекторні властивості [5]. У практичному аспекті це демонструє різну силу БРА щодо запобігання різним серцево-судинним ускладненням. Активация РАС є одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), прогресування кардіоваскулярних захворювань і розвитку серцево-судинних катастроф [6]. Основний гормон РАС – ангіотензин II (АТ II) має велике самостійне значення в ушкодженні органів-мішеней при АГ. АТ II призводить до вазоконстрикції, гіпертрофії, фіброзу і структурного ремоделювання серця і судин, розвитку ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу та інших асоційованих з АГ порушень, у тому числі метаболічних [7,8]. Серед негативних ефектів АТ II на особливу увагу заслуговує ураження нирок. При цьому розвиток нефропатії, у свою чергу, значно погіршує перебіг АГ і сприяє її переходу в резистентну форму [9]. Міцний взаємозв'язок патології нирок із різними серцево-судинними ускладненнями засвідчує факт, що основною причиною смерті нефрологічних пацієнтів є не хронічна ниркова недостатність, а саме серцево-судинні ускладнення.

Мета роботи

Порівняльне оцінювання впливу інгібітора АПФ еналаприлу малеату та БРА ірбесартану на функцію нирок, ендотелію, внутрішньосерцеву гемодинаміку та артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 60 хворих на ГХ II стадії 1, 2 та 3 ступенів (за класифікацією ВООЗ і Українського наукового товариства кардіологів) до лікування та після 12-тижневої терапії. Головний критерій відбору – наявність мікроальбумінурії (МАУ) у пацієнтів цієї групи. Хворих із ГХ II стадії та МАУ поділили на: 30 осіб отримували інгібітор АПФ еналаприлу малеат «Еналаприл» 10–20 мг на добу (I група), 30 пацієнтів – ірбесартан «Апровель» 150–300 мг на добу (II група).

Внутрішньосерцеву гемодинаміку оцінювали за допомогою апарата «ULTIMA Pro-30» у M- і V-режимах за стандартною методикою з частотою локації 7 Мгц, а також із використанням доплер-приставки. Гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали з використанням ЕКГ-індекса Соколова – Лайона та Корнельського вольтажного індексу. Усім пацієнтам виконували ультразвукову діагностику нирок. Мікроальбумінурію (МАУ, мг/24 год) визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою набору «Мікраль-Тест-II» (Roche Diagnostics GmbH, ФРН), тест-смужки для виявлення мікроальбумінурії в сечі. Здійснили загальноклінічні дослідження (у тому числі специфічні аналізи для виключення функціональних порушень нирок). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою Кокрофта: $ШКФ (мл/хв) = (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / \text{креатинін крові (мг/дл)} \times 72$ [для жінок результат помножується на 0,85]. Визначали метаболіти оксиду азоту та рівень ендотеліну I.

Усі обстеження виконували до та після 12-тижневої терапії.

Результати опрацювали статистично на персональному комп'ютері, використовуючи пакет прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою спеціалізованої програми «STATGRAPHICS Plus версія 2.1», MedStat. Опрацьовуючи результати, міжгрупові розбіжності оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента, зв'язки між показниками – за лінійним кореляційним аналізом Пірсона, порівнюючи частоти змін, використовували критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів 12-тижневої терапії показав: темп зниження системного АТ у хворих обох груп був вираженим, стійким і цілком порівняним. У хворих I та II груп показники АТ при «офісному» вимірюванні досягли цільового рівня (<140/90 мм рт. ст.) у 76% та 81% відповідно.

Під впливом ірбесартану зафіксували вірогідні зміни ЗПОС на 19,3% ($p < 0,05$), а у групі зіставлення ці зміни були невірогідні.

У всіх обстежених, у яких визначили наявність гіпертрофії міокарда ЛШ, після приймання препаратів виявили позитивне зрушення діастолічної функції ЛШ за рахунок прискорення його раннього діастолічного наповнення, що свідчить про поліпшення процесів розслаблення міокарда ЛШ (табл. 1).

Таблиця 1

Типи діастолічної дисфункції у хворих на ГХ до та після лікування

Тип діастолічної дисфункції ЛШ	іАПФ		АРА II	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I тип	30%	63%	32%	66%
II тип	47%	17%	45%	14%
III тип	3%	0%	3%	0%

Так, у пацієнтів I групи під впливом терапії спостерігали збільшення показника пікової швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ на 18,3%, а в II групі – на 19,2% у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$) (рис. 1).

Зміни діастолічної функції ЛШ охоплювали як швидкісні, так і часові параметри діастолі. У хворих зареєстрували вірогідне покращення показників IVRT (до лікування – $95,3 \pm 9,2$ і $98,2 \pm 7,2$; після лікування – $75,2 \pm 7,1$ і $71,6 \pm 6,2$ ($p < 0,05$) відповідно) та DT (до лікування – $155,84 \pm 7,04$ і $156,1 \pm 7,11$; після лікування – $143,08 \pm 7,92$ і $139,1 \pm 6,2$ ($p < 0,01$ та $p < 0,02$) відповідно) на тлі терапії. При порівнянні цих показників у хворих I та II груп спостерігається тенденція до кращих результатів у групі пацієнтів, які отримували ірбесартан, але ці дані не є вірогідними ($p > 0,05$).

Зниження рівня МАУ різного ступеня вираженості за 12 тижнів терапії спостерігали в усіх хворих, однак суттєвішими ці зміни були у II групі. Наприкінці терапії інгібітором АПФ виявили не таку суттєву динаміку МАУ, незважаючи

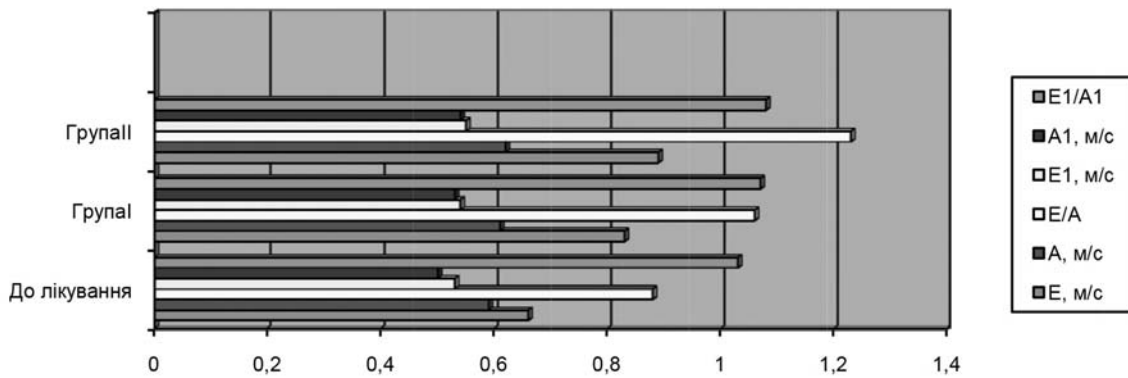


Рис. 1. Динаміка діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після лікування.

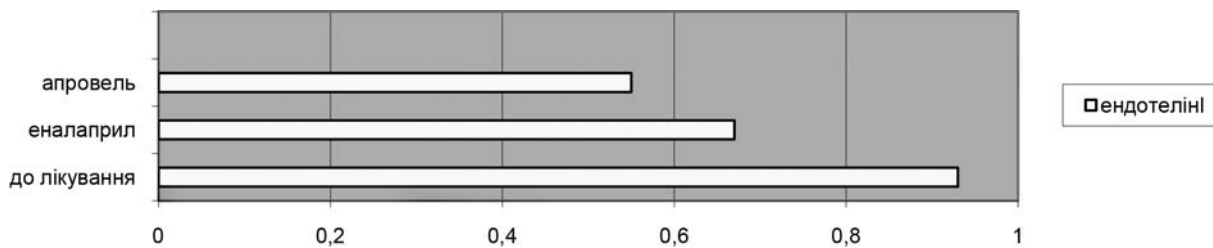


Рис. 2. Рівень ендотеліну I у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після терапії.

на адекватний і задовільний антигіпертензивний ефект зазначеної групи препаратів. Рівень нормоальбумінурії досягли приблизно 60% хворих II групи, а в групі хворих, які отримували інгібітор АПФ – тільки майже 30%. У II групі хворих, які приймали ірбесартан, визначили вірогідне зниження рівня альбумінурії з $127,1 \pm 26,3$ мкг/мл до $56,2 \pm 21,8$ мкг/мл (на 44%, $p < 0,05$), а в I групі рівень альбумінурії зменшувався менше: з $125,3 \pm 21,5$ мкг/мл до $101,3 \pm 19,6$ (на 18,4%, $p < 0,05$). Показник МАУ в усіх хворих II групи був нижчим ніж 50 мкг/мл (табл. 2).

Аналіз засвідчив, що після терапії в обох групах пацієнтів спостерігали достовірне зниження рівня ендотеліну I (E-I), що вказує на поліпшення загального стану ендотеліальної функції. Порівнюючи рівень E-1 у хворих на ГХ II стадії

обох груп виявили, що у групі пацієнтів, які отримували ірбесартан, зниження E-I було на 12% більшим ($p < 0,02$), ніж у осіб, які отримували еналаприл (рис. 2).

Протягом вивчення змін показників метаболітів оксиду азоту виявили вірогідне підвищення рівня оксиду азоту та його метаболітів після терапії в обох групах пацієнтів, що вказувало на поліпшення загального стану ендотеліальної функції. Так, рівень NO_2 підвищився на 35% ($p < 0,001$) при лікуванні еналаприлом малеатом та на 42,5% ($p < 0,0001$) при терапії ірбесартаном у порівнянні з початковими даними. Рівень NO^3 – на 21% ($p < 0,01$) та 29% ($p < 0,001$) відповідно, а рівень NOx – на 28% ($p < 0,001$) та 33% ($p < 0,001$) відповідно. Порівнюючи рівень NO у хворих на ГХ II стадії обох груп виявили, що у осіб, які отримували ірбесартан, рівень підвищення метаболітів оксиду азоту був вищим, ніж у I групі, однак ці дані не досягли рівня вірогідності ($p > 0,05$) (рис. 3).

Таблиця 2

Рівень мікроальбумінурії у хворих на ГХ II стадії до та після 12 тижнів лікування (M±m)

Показник	іАПФ		p	АРАІІ		p
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
МАУ, мкг/мл	$125,3 \pm 21,5$	$101,3 \pm 19,6$	$< 0,05$	$127,1 \pm 26,3$	$56,2 \pm 31,8$	$< 0,05$

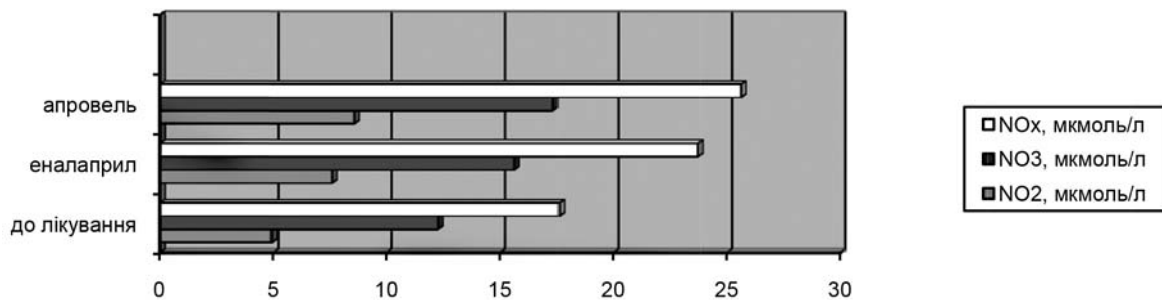


Рис. 3. Рівень NO у хворих на ГХ II стадії з МАУ до та після терапії.



Клінічна симптоматика на тлі терапії інгібітором АПФ та ірбесартаном у всіх пацієнтів в обох групах зазнала позитивних змін. Однак встановили, що у групі пацієнтів, які отримували еналаприл, у 4 (13%) осіб спостерігали запаморочення, у 3 (10%) – постійний кашель, у 1 (3%) хворого сталась ортостатична гіпотензія, а у 2 (7%) зафіксували алергічну реакцію (висипи на шкірі), що пов'язані з прийманням інгібіторів АПФ. У групі хворих, які отримували ірбесартан, не виявили жодного випадку побічних ефектів.

Висновки

У процесі лікування відбулись позитивні та вірогідні зміни співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього

діастолічного наповнення ЛШ у хворих II групи (АРА II), вони були суттєвішими, ніж у пацієнтів I групи (іАПФ).

Терапія ірбесартаном має виражений нефропротекторний ефект у хворих на ГХ, що виявляється у вірогідному зменшенні рівня мікроальбумінурії і пов'язано зі збільшенням функціонального ниркового резерву.

У групі хворих на ГХ, які отримували ірбесартан, рівень підвищення метаболітів оксиду азоту був вищим, ніж у пацієнтів, які приймали еналаприл.

У групі хворих, які отримували ірбесартан, рівень зниження ендотеліну I був на 12% нижчий, ніж у групі пацієнтів, які приймали еналаприл.

Список літератури

1. Очеретяная Н. Сартаны в практике врача-кардиолога: альтернатива и АПФ или оптимальный выбор? / Н. Очеретяная // *Здоров'я України XXI сторіччя*. – 2012. – № 1(21). – С. 62–63.
2. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study / [H. Makino, M. Haneda, T. Babazono et al.] // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31(4). – P. 657–664.
3. Ruilope L.M. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme / L.M. Ruilope, J. Redón, R. Schmieder // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2007. – Vol.3(1). – P. 1–9.
4. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / [D.B. Matchar, D.C. Mc Crory, R.A. Orlando et al.] // *Ann.Int.Med.* 2008. – Vol. 148. – P. 16–29.
5. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease / [R. Kunz, C. Friedricy, M. Wolbers et al.] // *Ann. Int.Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 30–48.
6. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin / [M.I. Yilmaz, M. Saglam, A.R. Qureshi et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1621–7.
7. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks. KYOTO HEART Study / [T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlof, H. Matsubara] // *Eur Heart J*, Oct. – 2009. – Vol. 30(20). – P. 2461–9.
8. Baumhake M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome / M. Baumhake, N. Schlimmer // *Int J Impot Res.* – 2008. – Vol. 20(5). – P. 493–500.
9. Bramlage P. The value of irbesartan in the management of hypertension / P. Bramlage, I. Durand-Zaleski, O. Pirk // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10(11). – P. 1817–31.
10. cardiologist: an alternative to ACE inhibitors or the optimal choice?]. *Zdorovia Ukrainy XXI storichcha*, (21), 62–63. [in Ukrainian].
11. Makino, H., Haneda, M., Babazono, T., et al. (2008) Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens. Res.*, 31(4), 657–664. doi: 10.1291/hypres.31.657.
12. Ruilope, L.M., Redón, J., & Schmieder, R. (2007) Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc. Health Risk. Manag.*, 3(1), 1–9.
13. Matchar, D. B., Mc Crory, D. C., Orlando, R. A. (2008) Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann.Int.Med.*, 148, 16–29.
14. Kunz, R., Friedricy, C., Wolbers, M., et al. (2008) Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann.Int.Med.*, 148, 30–48.
15. Yilmaz, M. I., Saglam, M., Qureshi, A. R., et al. (2008) Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol. Dial. Transplant*, 23(5), 1621–7. doi: 10.1093/ndt/gfm828.
16. Sawada, T., Yamada, H., Dahlof, B., & Matsubara, H. (2009). Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *European Heart Journal*, 30(20), 2461–2469. doi:10.1093/eurheartj/ehp363.
17. Baumhake, M., & Schlimmer, N. (2008) Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int J Impot Res.*, 20(5), 493–500. doi: 10.1038/ijir.2008.28.
18. Bramlage, P., Durand-Zaleski, I., & Pirk, O. (2009) The value of irbesartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.*, 10(11), 1817–31. doi: 10.1517/14656560903103820.

References

1. Ocheretyanaya, N. (2012) Sartany v praktike vracha-kardiologa: al'ternativa i APF ili optimal'nyj vybor? [Sartana in practice

Відомості про автора:

Перев'язкіна М.В., очний аспірант каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», E-mail: Mariya_Guzenko@mail.ru.

Поступила в редакцію 03.06.2014 г.



УДК 616.366-003.7-089.87-089.168-089.17

*В. Н. Клименко¹, Д. В. Сыволап¹, Б. С. Кравченко¹, А. В. Захарчук¹, С. М. Кравченко^{1,2}, В. В. Вакуленко¹***Предикторы осложнений и неблагоприятного течения послеоперационного периода после холецистэктомии из минимального лапаротомного и лапароскопического доступов***Запорожский государственный медицинский университет,
Многопрофильная больница «ВитаЦентр», г. Запорожье***Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, послеоперационный период, послеоперационные осложнения.

Переход от лапаротомии к лапароскопии качественно изменил агрессивность хирургических вмешательств, позволил снизить число и тяжесть послеоперационных осложнений. С целью определения наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода после холецистэктомии провели ретроспективное исследование. Обследовали 102 пациентов с желчнокаменной болезнью, которым в плановом порядке проведена холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа и лапароскопическим способом. По результатам ROC-анализа, негативной предикторной способностью обладают такие исходные показатели: уровень гемоглобина >131 г/л, лейкоцитоз >11×10⁹/л, размеры конкрементов желчного пузыря >2 мм, фибриноген >4,44 г/л, повышение прямого билирубина >12,7 мкмоль/л; позитивные предикторы: СОЭ <20 мм/час, общий билирубин <18,2 мкмоль/л, активность АЛТ <64 усл. ед., активность амилазы <38 г/л·час, диаметр холедоха <6,2 мм, продолжительность операции <35 мин. Это дает возможность снизить риски послеоперационных осложнений в клинической практике.

Предиктори ускладнень і несприятливого перебігу післяопераційного періоду після холецистектомії з мінімального лапаротомного і лапароскопічного доступів*В. М. Клименко, Д. В. Сыволап, Б. С. Кравченко, А. В. Захарчук, С. М. Кравченко, В. В. Вакуленко*

Перехід від лапаротомії до лапароскопії якісно змінив агресивність хірургічних втручань, дав змогу знизити кількість і важкість післяопераційних ускладнень. З метою визначення найбільш значущих предикторів несприятливого перебігу післяопераційного періоду після холецистектомії здійснили ретроспективне дослідження. Обстежили 102 пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою, яким у плановому порядку виконано холецистектомію з мінімального лапаротомного доступу і лапароскопічним способом. За результатами ROC-аналізу, негативною предикативною здатністю характеризуються такі вихідні показники: рівень гемоглобіну >131 г/л, лейкоцитоз >11×10⁹/л, розміри конкрементів жовчного міхура >2 мм, фібриноген >4,44 г/л, підвищення прямого білірубину >12,7 мкмоль/л; позитивні предиктори: ШОЕ <20 мм/год, загальний білірубин <18,2 мкмоль/л, активність АЛТ <64 ум. од., активність амілази <38 г/л·год, діаметр холедоха <6,2 мм, тривалість операції <35 хв. Це дає можливість знизити ризики післяопераційних ускладнень у клінічній практиці.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холецистектомія, післяопераційний період, післяопераційні ускладнення.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 16–20***Predictors of adverse postoperative course of cholecystectomy in mini-incision access and laparoscopic cholecystectomy***V. N. Klimenko, D. V. Syvolap, B. S. Kravchenko, A. V. Zakharchuk, S. M. Kravchenko, V. V. Vakulenko*

Aim. To identify the most significant predictors of adverse postoperative course of the laparoscopic cholecystectomy and laparotomy cholecystectomy from the minimum access.

Materials and methods. 102 patients with cholelithiasis who routinely performed cholecystectomy were included in retrospective study.

Results. Positive prognostic indicators ability have the follow: initial ESR 20 mm/hr, total bilirubin of less than 18.2 mkMol/L, ALT activity at least 64 conventional units, amylase less than 38 g/l·hr, choledoch diameter 6.2 mm less than the common bile duct and the surgery duration less than 35 minutes. Negative predictor ability have the follow: baseline hemoglobin more than 131 g/l, leukocytosis more 11 109/L, gallbladder stones size greater than 2 mm, fibrinogen more than 4.44 g/l, increased direct bilirubin more than 12.7 mmol/l.

Conclusion. Results of the study allowed to identify predictors of favorable and unfavorable postoperative course in patients with cholelithiasis, allowing in clinical practice to reduce the risk of postoperative complications of laparoscopic cholecystectomy as well as of minilaparotomy cholecystectomy access.

Key words: Cholelithiasis, Cholecystectomy, The Postoperative Period, Postoperative Complications.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 16–20*

Лапароскопическая холецистэктомия стала общепризнанным стандартом в хирургическом лечении желчнокаменной болезни. Переход от лапаротомии к минимальному лапаротомному и лапароскопическому доступам качественно изменил агрессивность хирургических вмешательств. Лапароскопическая холецистэктомия традиционно проводится через 3 или 4 троакарных доступа [1–3]. Продолжается дальнейшая минимизация доступа путем уменьшения количества используемых троакаров или разработки новых подходов к желчному пузырю [3]. Внедрение новых методов минимально-инвазивных вмешательств вы-

звало ряд вопросов, касающихся безопасности, возможного спектра применения, эффективности, и, особенно, целесообразности вмешательств. Все же в специализированной литературе, несмотря на огромный опыт подобных оперативных вмешательств, отсутствуют работы, посвященные разработке прогнозирования вероятных осложнений и неблагоприятного течения послеоперационного периода.

Цель работы

Установить наиболее значимые предикторы неблагоприятного течения послеоперационного периода лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа.

© В. Н. Клименко, Д. В. Сыволап, Б. С. Кравченко, А. В. Захарчук, С. М. Кравченко, В. В. Вакуленко, 2014



Пациенты и методы исследования

В ретроспективное исследование включены 102 пациента с желчнокаменной болезнью, которым в плановом порядке выполнена холецистэктомия (ХЭ).

Критерии включения: наличие хронического калькулезного холецистита, требующего хирургического лечения; возраст от 18 лет.

Критерии исключения: оценка анестезиологического риска 3 и более (по шкале ASA), наличие механической желтухи в анамнезе, клинические проявления острого панкреатита или перенесенный панкреонекроз, индекс массы тела более 40 кг/м².

Оценку эффективности операции проводили по общему времени операции, количеству послеоперационных осложнений, длительности гипертермии в послеоперационном периоде, длительности пребывания в стационаре после операции.

Холецистэктомия из минилапаротомного доступа выполнена у 48 (47,1%) пациентов. Стандартная (четырепортовая) лапароскопическая холецистэктомия – у 54 (52,9%). Группы сопоставимы по возрасту, полу, росту, весу, индексу массы тела пациентов (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатель, единицы измерений	Лапароскопическая холецистэктомия, n=54	Холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа, n=48	P
Возраст, лет	57,17±2,61	62,07±2,55	0,187
Вес, кг	80,67±3,57	78,35±3,24	0,632
Рост, см	165,38±1,43	165,73±1,59	0,869
ИМТ, кг/м ²	29,45±1,14	28,46±1,04	0,524
Пол, % (n)	Жен. 75% (18)	Жен. 64,3% (18)	0,593

Всем больным до операции проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением размеров долей печени, поджелудочной железы, селезенки, желчного пузыря, холедоха, числа и размеров конкрементов в желчном пузыре и холедохе, диаметра воротной и селезеночной вен, главного панкреатического протока. Выполнены общие клинические и лабораторные исследования крови, включая определение билирубина и трансаминаз (АЛТ, АСТ), амилазы, общего белка, фибриногена, креатинина, глюкозы.

Статистическая обработка материала проведена при помощи пакетов программ Statistica 6.0. и MedCalc10.2.0.0. После проверки гипотезы о нормальности распределения переменных (Shapiro-Wilk W test) использовали методы параметрической (t-test для зависимых и независимых переменных, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, парная корреляция Пирсона) и непараметрической (Wald-Wolfowitz runs test, Kolmogorov-Smirnov two-sample test, Mann-Whitney U test, корреляция Spearman) статистики. Различия рассматривали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Для определения критических значений (cut-off values) показателей, которые достоверно повышают риск неблагоприятного течения послеоперационного периода, использовали метод построения кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для установления предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода использовали модель пропорциональных рисков Кокса. После использования однофакторного анализа Кокса между статистически значимыми показателями проведен корреляционный анализ методом Спирмена. Показатели, которые имели коэффициент корреляции $> 0,4$, исключали из дальнейшего анализа. Для определения независимых показателей неблагоприятного течения послеоперационного периода построена многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, в которую переменные включали обратным пошаговым методом. Данные представлены в виде относительных рисков и их доверительных интервалов. Все статистические тесты были двусторонними, достоверными считали уровень $p < 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение

С целью установления предикторов проанализированы исходные данные пациентов (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что группы больных, которым выполнены лапароскопическая ХЭ и ХЭ из минимального лапаротомного доступа, достоверно различались по таким исходным показателям: содержанию гемоглобина – 142,17±2,88 г/л против 131,64±3,64 г/л, $p=0,032$; активности АЛТ – 51,17±11,17 против 147,90±37,98 усл.ед., $p=0,025$; исходному количеству лейкоцитов – 10,97±0,77×10⁹/л против 7,37±0,49×10⁹/л, $p=0,0001$; СОЭ – 16,83±3,02 мм/час против 26,00±3,27 мм/час, $p=0,047$; содержанию общего билирубина – 17,97±3,09 против 59,96±13,74, мкмоль/л, $p=0,007$; диаметру холедоха – 5,00±0,18 мм против 9,39±0,81 мм, $p=0,0001$; среднему диаметру конкрементов – 16,93±2,56 мм против 8,32±2,03 мм, $p=0,010$ соответственно.

Таким образом, пациенты, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия, в отличие от больных, оперированных из минимального лапаротомного доступа, имели исходно достоверно большее содержание гемоглобина, общего билирубина, количество лейкоцитов. Кроме того, у них также были выше активность АЛТ и скорость оседания эритроцитов, большие по размерам конкременты в желчном пузыре и меньший диаметр холедоха. Другие изучаемые показатели в группах не имели статистически достоверных различий.

При этом среднее количество затраченного времени для выполнения лапароскопической холецистэктомии составило 39,58±4,55 мин, что в 2,6 раза меньше, чем при холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа – 103,04±19,00 мин ($p=0,004$), после которой в послеоперационном периоде у большего количества пациентов наблюдали длительную гипертермию – 10 против 3 ($p=0,05$) после лапароскопической холецистэктомии. К тому же, период гипертермии по времени был также более продолжительным при проведении холецистэктомии из минимального



Исходные данные больных, которым выполнена холецистэктомия

Показатель, единицы измерений	Лапароскопическая холецистэктомия, n=54	Холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа, n=48	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,50 \pm 0,12	4,41 \pm 0,12	0,622
Hb, г/л	142,17 \pm 2,88	131,64 \pm 3,64	0,032
Ht, уд.ед.	0,40 \pm 0,01	0,40 \pm 0,01	0,766
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	264,92 \pm 10,60	296,36 \pm 22,26	0,232
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,97 \pm 0,77	7,37 \pm 0,49	0,0001
Э, %	0,38 \pm 0,12	1,00 \pm 0,24	0,029
П, %	4,96 \pm 0,89	5,64 \pm 0,79	0,566
С, %	68,58 \pm 2,53	65,57 \pm 1,89	0,337
Лимфоциты, %	22,08 \pm 2,35	23,96 \pm 1,98	0,541
М, %	4,17 \pm 0,47	3,86 \pm 0,40	0,616
СОЭ, мм/час	16,83 \pm 3,02	26,00 \pm 3,27	0,047
Билирубин общий, мкмоль/л	17,97 \pm 3,09	59,96 \pm 13,74	0,007
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,65 \pm 2,03	54,23 \pm 16,76	0,131
Амилаза, г/л·час	40,04 \pm 2,78	51,84 \pm 8,45	0,221
Глюкоза, ммоль/л	5,43 \pm 0,21	6,59 \pm 0,66	0,128
АЛТ, усл.ед.	51,17 \pm 11,17	147,90 \pm 37,98	0,025
АСТ, усл.ед.	31,07 \pm 9,91	102,79 \pm 28,56	0,329
Общий белок, г/л	73,25 \pm 1,21	70,32 \pm 2,08	0,242
Креатинин, мг/дл	86,78 \pm 3,11	77,83 \pm 3,44	0,064
Фибриноген, г/л	4,37 \pm 0,32	4,71 \pm 0,32	0,450
Правая доля печени, см	14,05 \pm 0,37	13,99 \pm 0,42	0,905
Левая доля печени, см	6,70 \pm 0,30	7,22 \pm 0,46	0,374
Воротная вена, мм	11,82 \pm 0,36	11,02 \pm 0,42	0,159
Селезеночная вена, мм	7,63 \pm 0,28	7,17 \pm 0,33	0,298
Длина ж/п, мм	74,51 \pm 2,69	75,90 \pm 3,92	0,766
Ширина ж/п, мм	29,63 \pm 1,10	33,23 \pm 2,65	0,194
Толщина стенки ж/п,	3,79 \pm 0,36	3,09 \pm 0,41	0,204
Холедох, мм	5,00 \pm 0,18	9,39 \pm 0,81	0,0001
Диаметр конкремента, мм	16,93 \pm 2,56	8,32 \pm 2,03	0,010
Кол-во камней, шт	1,33 \pm 0,17	1,04 \pm 0,29	0,566
Головка п/ж, мм	26,24 \pm 0,78	26,78 \pm 1,38	0,747
Тело п/ж, мм	14,56 \pm 0,89	15,80 \pm 1,10	0,395
Хвост п/ж, мм	20,44 \pm 1,25	21,48 \pm 0,95	0,505
Вирсунгов проток, мм	1,17 \pm 0,10	3,21 \pm 1,31	0,162
Селезенка длина, мм	15,12 \pm 3,34	15,24 \pm 3,28	0,980
Селезенка ширина, мм	5,31 \pm 1,31	7,14 \pm 2,04	0,473
Период послеоперационной гипертермии, дни	0,91 \pm 0,22	2,71 \pm 0,57	0,008
Время операции, мин	39,58 \pm 4,55	103,04 \pm 19,00	0,004

лапаротомного доступа, чем при выполнении лапароскопической холецистэктомии: 2,71 \pm 0,57 дня против 0,91 \pm 0,22 дня соответственно (p=0,008). Среднее время пребывания в стационаре после лапароскопической холецистэктомии было в 1,98 раза меньше, чем после холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа: 4,2 \pm 1,1 дня против 8,3 \pm 0,7 дня соответственно (p=0,002). Полученные различия определяют более благоприятное течение послеоперационного периода после лапароскопической ХЭ.

Для выяснения критических значений изучаемых показателей, которые могли потенциально повысить риск неблагоприятного течения послеоперационного периода, использован ROC-анализ. Полученные результаты приведены в *таблице 3*.

По данным анализа, изучаемые показатели определяют как позитивную, так и негативную предикторную способность. К позитивным предикторам следует отнести СОЭ менее 20 мм/час, общий билирубин менее 18,2 мкмоль/л, активность АЛТ менее 64 усл.ед., активность амилазы менее 38 г/л·час, диаметр холедоха менее 6,2 мм, продолжительность операции менее 35 мин. При наличии этих критериев риск возникновения длительной гипертермии в послеоперационный период снижается.

По результатам ROC-анализа, негативной предикторной способностью обладают такие показатели до операции: уровень гемоглобина более 131 г/л, лейкоцитоз более $11 \times 10^9/л$, размеры конкрементов желчного пузыря более 2 мм, фибриноген более 4,44 г/л, повышение прямого би-



Критические значения предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода после ХЭ из разных доступов

Предиктор, единицы измерений	Критическое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	P
Гемоглобин, г/л	>131	79,2	53,6	0,0184
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	>11	54,2	92,9	0,0001
СОЭ, мм/час	≤ 20	75	57,1	0,0284
Билирубин общий, мкМоль/л	$\leq 18,2$	79,2	66,7	0,0002
Билирубин прямой, мкМоль/л	>12,7	83,3	75	0,047
АЛТ, усл.ед.	≤ 64	91,7	63	0,0184
Фибриноген, г/л	>4,44	84,6	71,8	0,0005
Амилаза, г/л·час	≤ 38	75	55,3	0,045
Диаметр холедоха, мм	$\leq 6,2$	100	66,7	0,0001
Диаметр конкремента, мм	>2	100	53,8	0,001
Длительность операции, мин	≤ 35	66,7	89,3	0,0001

лирубина более 12,7 мкМоль/л. Сочетание этих критериев в предоперационном периоде ассоциируется с увеличением риска гипертермии в послеоперационном периоде.

Для установления независимых показателей неблагоприятного течения послеоперационного периода была построена многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, показавшая увеличение риска послеоперационных осложнений при наличии у больного до оперативного вмешательства таких значений:

- СОЭ более 20 мм/час (специфичность – 75%, чувствительность – 57,1%; $p=0,02$) увеличивает риск послеоперационной гипертермии в 1,68 раза (95% ДИ 2,2–74,1),
- общий билирубин более 18,2 мкМоль/л (специфичность – 79,2%, чувствительность – 66,7%; $p=0,0002$) увеличивает риск послеоперационной гипертермии в 1,14 раза (95% ДИ 1,04–9,62),
- конкременты в желчном пузыре диаметром более 2 мм (специфичность – 100%, чувствительность – 53,8%; $p=0,001$) увеличивают риск послеоперационной гипертермии в 1,06 раза (95% ДИ 1,03–8,42),
- вид вмешательства: холецистэктомия из минимального лапаротомного доступа. Открытая (лапаротомическая), а не лапароскопическая холецистэктомия (специфичность – 76,9%, чувствительность – 53,8%; $p=0,05$) увеличивает риск послеоперационной гипертермии в 4,04 раза (95% ДИ 2,02–74,12).

Результаты исследования позволили установить предикторы благоприятного и неблагоприятного течения послеоперационного периода у больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии, определившие большой риск послеоперационных осложнений при выполнении данной операции из минимального лапаротомного доступа.

Выводы

При выполнении холецистэктомии из минимального лапаротомного доступа в послеоперационном периоде чаще возникает длительная гипертермия, чем при лапароскопической холецистэктомии.

По результатам ROC-анализа, негативной предикторной способностью обладают такие исходные показатели: уровень гемоглобина более 131 г/л, лейкоцитоз более 11×10^9 /л, размеры конкрементов желчного пузыря более 2 мм, фибриноген более 4,44 г/л, повышение прямого билирубина более 12,7 мкМоль/л. Сочетание указанных параметров в предоперационном периоде ассоциируется с увеличением риска длительной гипертермии в послеоперационном периоде.

Позитивные предикторы: СОЭ менее 20 мм/час, общий билирубин менее 18,2 мкМоль/л, активность АЛТ менее 64 усл.ед., активность амилазы менее 38 г/л·час, диаметр холедоха менее 6,2 мм, продолжительность операции менее 35 мин. При наличии этих критериев потенциальный риск возникновения длительной гипертермии в послеоперационный период снижается.

Список литературы

1. Лапароскопическая холецистэктомия по методике «единого доступа» с применением устройства для фиксации желчного пузыря [Электронный ресурс] / О.В. Галимов, В.О. Ханов, Т.Р. Файзуллин, А.Е. Ронжин // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – 9 января. – Режим доступа: www.jecs.ru.
2. Каштальян М.А. Повреждение желчного пузыря во время лапароскопической холецистэктомии / М.А. Каштальян // Клінічна хірургія. – 2009. – № 7–8.
3. A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy / [S. L. Zacks, R. S. Sandler, R. Rutledge, R. S. Brown] // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 334–340.
4. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на

компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

5. Intermediate results of a prospective randomized controlled trial of traditional four-port laparoscopic cholecystectomy versus single-incision laparoscopic cholecystectomy / [M.S. Phillips, J. M. Marks, K. Roberts et al.] // Surg Endosc. – 2012. – Vol. 26(5). – 1296–303. doi: 10.1007/s00464-011-2028-z. Epub 2011 Nov 15.

References

1. Galimov, O. V., Hanov, V. O., Fajzullin, T. R., & Ronzhin, A. E. (2012) Laparoskopicheskaya kholecist e`kctomiya po metodike «edinogo dostupa» s primeneniem ustrojstva dlya fiksacii zhelchnogo puzrya [Laparoscopic cholecystectomy procedure “single access” using the device for fixing the gallbladder]. *Klinicheskaya i e`ksperimental'naya khirurgiya*. Retrieved from www.jecs.ru. [in Russian].



2. Kashtal'jan, M. A. (2009) Povrezhdenie zhelzhnogo puzyrya vo vremya laparoskopicheskoy kholeciste`ktomii [Damage to the gall bladder during laparoscopic cholecystectomy]. *Klinichna khirurgia*, 7–8. [in Ukrainian].
3. Zacks, S. L., Sandler, R. S., Rutledge, R., & Brown R. S. (2002) A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*, 97, 334–340.
4. Borovikov, V. (2001) *STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. Dlya professionalov [STATISTICA: art computer data analysis. for professionals]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
5. Phillips, M. S., Paraskeva, P., Roberts, K., Marks, J. M., Shah, S., Rubach, E., et al. (2012). Intermediate results of a prospective randomized controlled trial of traditional four-port laparoscopic cholecystectomy versus single-incision laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*, 26(5), 1296-1303. doi: 10.1007/s00464-011-2028-z.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

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

Поступила в редакцию 17.06.2014 г.



УДК 616.4-008.6

Н. В. Кресюн

Нейродегенеративные изменения сетчатой оболочки глаз крыс со стрептозотоциновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова: стрептозотокцин, дельта-сна пептид, электрическая стимуляция, мозжечок, диабетическая ретинопатия.

Применение антиоксидантов патогенетически обосновано при диабетической ретинопатии. С целью изучения влияния дельта-сон индуцирующего пептида и электрических стимуляций старой коры мозжечка на проявления диабетической ретинопатии у крыс линии Вистар введением стрептозотоцина (55 мг/кг, в/бр) моделировали сахарный диабет. Через 3 месяца отмечали снижение количества клеток наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки соответственно на 35,4% и в 2,2 раза, а в слое ганглионарных клеток – в 2,1 раза. На фоне применения дельта-сон индуцирующего пептида (50 мкг/кг, в/бр, один раз в 3 суток) и электрических стимуляций V–VII долек палеocerebellарной коры (100 Гц, два раза в сутки) на протяжении 2,5 месяца количество клеток наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки превышало таковое у крыс со стрептозотоциновым диабетом без лечения соответственно на 41,5% и на 53,1%, в то время как в слое ганглионарных клеток превышение составило 36,9%. Это свидетельствует о нейропротекторном эффекте дельта-сон индуцирующего пептида и электрических стимуляций мозжечка.

Нейродегенеративні зміни сітківки ока щурів зі стрептозотоциновим діабетом за різних умов експериментального лікування

Н. В. Кресюн

Застосування антиоксидантів є патогенетично обґрунтованим при діабетичній ретинопатії. З метою вивчення впливу дельта-сон індукуючого пептиду й електричних стимуляцій старої кори мозочка на прояви діабетичної ретинопатії у щурів лінії Вістар шляхом введення стрептозотоцину (55 мг/кг, в/очер) моделювали цукровий діабет. Через 3 місяці спостерігали зниження числа клітин зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів сітківки відповідно на 35,4% та в 2,2 раза, а в шарі гангліонарних клітин – у 2,1 раза. На тлі використання дельта-сон індукуючого пептиду (50 мкг/кг, в/очер, один раз на 3 доби) і електричних стимуляцій V–VII дольок палеocerebellарної кори (100 Гц, двічі на добу) протягом 2,5 місяця число клітин зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів сітківки перевищувало таке у щурів зі стрептозотоциновим діабетом без лікування відповідно на 41,5% та на 53,1%, а в шарі гангліонарних клітин перевищення становило 36,9%. Це свідчить про нейропротекторний вплив дельта-сон індукуючого пептиду й електричних стимуляцій мозочка.

Ключові слова: стрептозотокцин, дельта-сна пептид, електричне подразнення, мозочок, діабетична ретинопатія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 21–25

Neurodegenerative changes in retina of rats with streptozotocin diabetes under different conditions of experimental treatment

N. V. Kresyun

Aim. Usage of antioxidants is pathogenetically justified in diabetic retinopathy. With the aim of investigation of the effects of delta-sleep inducing peptide (DSIP) and electrical stimulation (ES) of paleocerebellar cortex upon diabetic retinopathy, in Wistar rats diabetes have been modeled via i.p. streptozotocin (STZ) administration (55,0 mg/kg, i.p.).

Methods and results. The net reduction of the cell number in outer and inner nuclear layers by 3,5 % and 2,1 times correspondently, as well as in ganglionar cell layer – by 2,1 times was established in three months from the moment of STZ. The number of cells in inner and outer nuclear layers exceeded those ones in not-treated diabetes rats by 41,5 % and 53,1 % correspondently, while in ganglionar cell layer the prevalence was by 36,9 % under conditions of treatment with DSIP (50 mcg/kg, i.p., one injection per three days) and ES of V-VII lobules of paleocerebellum (100 Hz, two times per day) during two and a half months.

Conclusion. That is in favor of neuroprotective activity of DSIP and cerebellar ES.

Key words: streptozotocin, diabetic retinopathy, delta sleep-inducing peptide, Electric Stimulation, Cerebellum.

Запорізький медичний журнал 2014; №4 (85): 21–25

Одним из характерных проявлений экспериментального диабета, индуцированного стрептозотоцином, является развитие ретинопатии [2,6]. В основе формирования диабетической ретинопатии – активирование прооксидантных механизмов в ткани сетчатой оболочки и повышение продукции эндотелиального фактора роста сосудов [2,6,9].

Ранее мы установили, что применение дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) у животных со стрептозотоциновым вызванным сахарным диабетом оказывает протекторное действие в отношении гистоморфологических проявлений диабетической ретинопатии [3]. Препарат применяли начиная со второго месяца после индукции диабета и на протяжении последующих 2 месяцев каждые третьи сутки в дозе

50 мкг/кг, в/бр [3]. Также эффективным в предотвращении проявлений диабетической ретинопатии было применение электрических стимуляций (ЭС) палеocerebellарной коры, осуществляемое ежедневно [4].

Ранее эффективность сочетанного применения указанных факторов в отношении проявлений диабетической ретинопатии не изучали.

Цель работы

Изучение влияния сочетанного применения ДСИП и ЭС палеocerebellума в дозах и режимах, которые не были эффективны при самостоятельном применении, в отношении предотвращения нейродегенеративных изменений сетчатой оболочки при экспериментальном сахарном диабете.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар, которых содержали в стандартных условиях вивария Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ). Каждые третьи сутки осуществляли взвешивание животных. Исследования проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Материалы статьи одобрены комиссией по биоэтике ОНМедУ.

Под кетаминным наркозом (100,0 мг/кг, в/бр) животным имплантировали биполярные нихромовые электроды (межэлектродное расстояние 0,25–0,3 мм) в дольки V–VII палеоцереbellарной коры, которые крепили к поверхности черепа с помощью быстротвердеющей зубоорудной пластмассы типа «Норакрил». Животных наблюдали начиная с 7–10 суток с момента проведения оперативного вмешательства.

Экспериментальный сахарный диабет вызывали в/бр введением натошак стрептозотоцина (СТЗ) в дозе 55,0 мг/кг («Sigma Aldrich.ru», Москва, РФ), который растворяли в буферном натриево-цитратном растворе (рН 4,5). Через 1 и 2 недели с момента применения СТЗ у животных в венозной крови, которую получали из хвостовой вены, определяли содержание глюкозы. В дальнейших наблюдениях использовали животных, у которых этот уровень составлял более 300 мг/л [3,4]. Определение содержания глюкозы проводили в 9.00, в условиях доступа животных к пище в ночное время. В течение всего наблюдения животным вводили инсулин (0–2 ед п/к 2–5 раз в неделю) [3,4].

Животных разделили на группы:

- 1) контроль – интактные крысы (11 животных);
- 2) с диабетом без лечения (11 крыс);
- 3) животные с диабетом, которым применяли ДСИП (10 крыс);
- 4) крысы, которым проводили ежедневные трехкратные ЭС палеоцереbellарной коры (10 животных);
- 5) животные с диабетом, которым применяли ДСИП и ЭС мозжечка (11 крыс).

На 15 сутки с момента применения СТЗ и на протяжении последующих 10 недель осуществляли ЭС палеоцереbellарной коры через предварительно имплантированные электроды. ЭС проводили с помощью прямоугольных импульсов силой тока 80–120 мкА, частотой импульсов 100 Гц, длительностью ЭС 2,5 с. Применяли ежедневные двукратные стимуляции (9.00; 19.00). ДСИП («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», ФРГ) вводили в течение 10 недель каждые 3 суток в дозе 50 мг/кг, в/бр. Животным групп контроля вводили аналогичный объем физиологического раствора NaCl.

По окончании наблюдения осуществляли эвтаназию. После энуклеации глазное яблоко декапитуированных животных помещали на 24 ч в раствор, который содержал 75% пикриновой кислоты, 25% формалина, 5% уксусной кислоты. После фиксации удаляли роговицу, внутриглазную жидкость, хрусталик, стекловидное тело, а оставшиеся ткани дегидратировали с помощью 70–100% этилового

спирта. После этого ткань помещали в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм. Срезы сетчатки приготавливали, рассекая ее в сагитальном направлении в верхней части яблока, прилегающей к носовым костям, начиная с точки, отступавшей от края оптического диска на 1 мм вверх [8]. Приготовленные таким образом срезы окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали с помощью светового микроскопа. Фотографии делали, используя цифровую фотокамеру Nikon DXM 1200 (Токио, Япония), которая была совмещена с Eclipse Nikon E-800 микроскопом. Все фото выполняли в прямоугольном формате 1280 × 960 пикселей и использовали увеличение объектива 40× и 10× для подсчета клеток. Подсчет проводили вручную на цифровых фотоснимках, а также используя разработанные нами программные средства. Результаты представлены в виде числа клеток/мм² ± SEM.

Результаты исследования обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и теста Newman-Keuls. Расчеты проводили с применением программы «Primer Biostatistics» (США). Проверка характера распределения показала соответствие закону нормального распределения. Уровень достоверности принимали при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При морфологических исследованиях сетчатой оболочки гистологические нарушения оценивали по показателям снижения числа клеток, вакуолизацию цитоплазмы, наличию отека, дезорганизации и пикнотических нарушений со стороны ядра клетки. Такие проявления отсутствовали в гистологических препаратах животных группы контроля (рис. 1) и были выраженными у животных с моделированным СТЗ-диабетом (рис. 2). В этих условиях визуально определили выраженную дезорганизацию, вакуолизацию цитоплазмы клеток и пикнотические нарушения в наружном ядерном и слое ганглионарных клеток. В группе животных сочетанного применения ДСИП и ЭС палеоцереbellарной коры морфологические нарушения были менее выраженными (рис. 3).

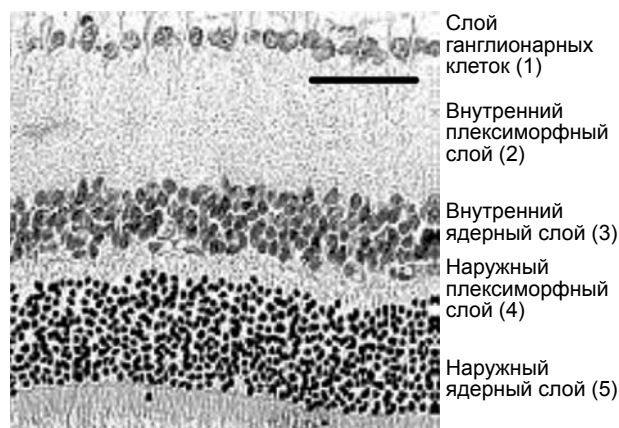


Рис. 1. Сетчатая оболочка глаза крысы группы контроля (интактное животное). Окраска гематоксилин-эозин.

Примечания: справа слои сетчатой оболочки; горизонтальная отметка – 50 мкм.

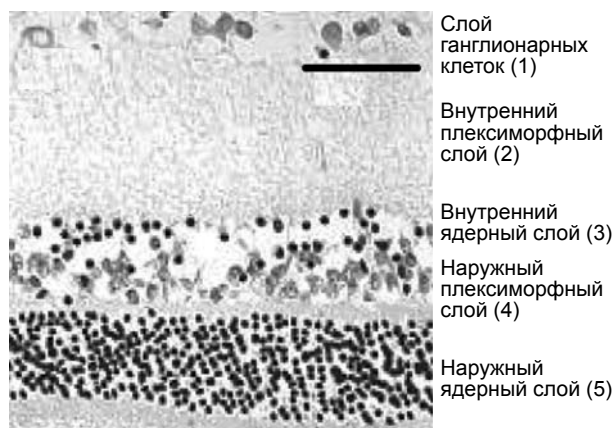


Рис. 2. Три месяца с момента применения СТЗ. Окраска гематоксилин-эозин.

Примечания: справа слои сетчатой оболочки; горизонтальная отметка – 50 мкм.

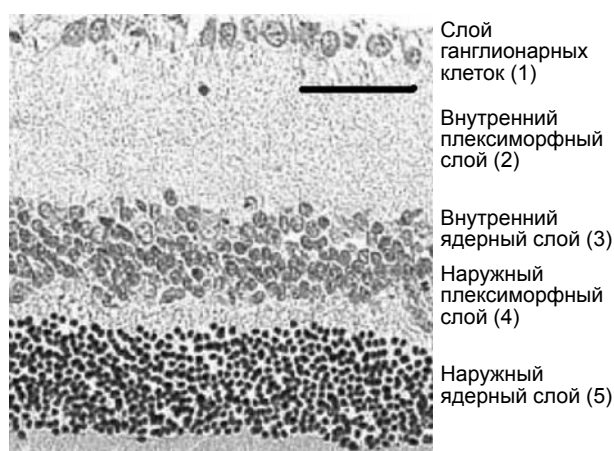


Рис. 3. Три месяца с момента моделирования диабета и 2,5 месяца от начала лечения с применением ДСИП и ЭС палеocerebellарной коры.

Примечания: справа слои сетчатой оболочки; горизонтальная отметка – 50 мкм.

Количественная оценка клеток показала, что в наружном ядерном слое у крыс с диабетом отмечалось снижение числа клеток в сравнении с таковым у крыс группы контроля на 35,4% ($P < 0,05$) (рис. 4). В группе крыс с диабетом, которым применяли ДСИП, аналогичные различия составили 24,4% ($P < 0,05$), а в группе с ЭС палеocerebellарной коры – 28,3% ($P < 0,05$). Данные показатели не имели достоверных различий в сравнении с группой животных с диабетом, не получавших лечение ($P > 0,05$). У животных с диабетом, которым проводили сочетанное применение ДСИП и ЭС коры мозжечка, число клеток в наружном ядерном слое было выше, чем у крыс с диабетом без лечения на 41,5% ($P < 0,05$) и оставалось на 8,7% меньшим, чем в группе интактных животных ($P > 0,05$).

Во внутреннем ядерном слое у животных с диабетической ретинопатией отмечено снижение числа клеток – в 2,2 раза ($P < 0,05$) (рис. 5). В группах животных с моделированным диабетом и применением ДСИП и ЭС мозжечка исследуемый показатель также был снижен в сравнении с контролем – в 1,94 и 1,86 раза соответственно ($P < 0,05$). В условиях сочетанного применения ДСИП и ЭС палеocerebellарной коры число клеток наружного ганглионарного слоя

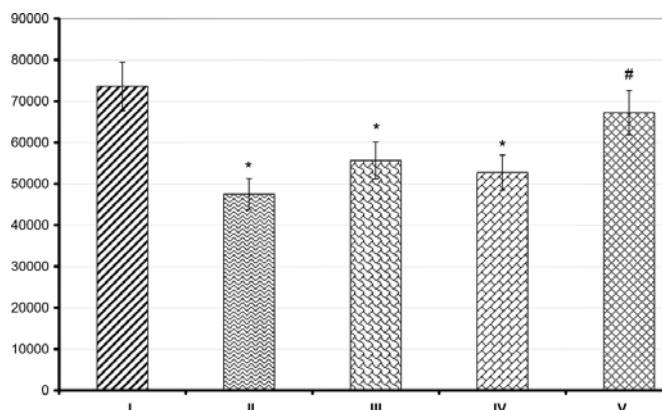


Рис. 4. Динамика плотности клеток наружного ядерного слоя сетчатки у крыс с диабетом и в различных условиях экспериментального лечения.

Примечания: по оси абсцисс: I – контроль (интактные крысы), II – крысы со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, III – применение ДСИП (1 раз в неделю, 50 мкг/кг, в/бр), IV – ЭС палеocerebellарной коры, V – сочетанное применение ДСИП и ЭС палеocerebellарной коры; по оси ординат – число клеток/мм²; * – $P < 0,05$ в сравнении с группой I; # – $P < 0,05$ в сравнении с группой II.

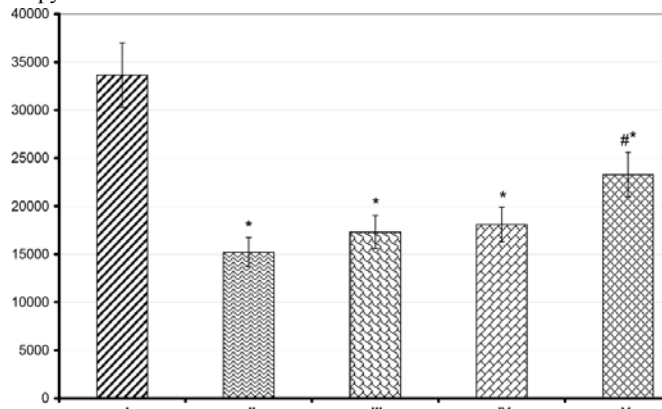


Рис. 5. Изменения числа клеток во внутреннем ядерном слое сетчатки у крыс со стрептозотоциновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения.

Примечания: по оси абсцисс: I – контроль (интактные крысы), II – крысы со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, III – применение ДСИП (1 раз в неделю, 50 мкг/кг, в/бр), IV – ЭС палеocerebellарной коры, V – сочетанное применение ДСИП и ЭС палеocerebellарной коры; по оси ординат – число клеток/мм²; * – $P < 0,05$ в сравнении с группой I; # – $P < 0,05$ в сравнении с группой II.

было на 53,1% большим в сравнении с таковым у крыс с диабетом без лечения ($P < 0,05$) и при этом оставалось на 30,8% меньшим в сравнении с аналогичным показателем у животных группы контроля ($P < 0,05$) (рис. 5).

В ганглионарном слое сетчатой оболочки у крыс с СД число клеток было в 2,1 раза меньшим в сравнении с таковым в группе интактных животных ($P < 0,05$) (рис. 6). В группах с отдельным применением ДСИП и ЭС мозжечка аналогичные различия составляли 1,79 и 1,93 раза ($P < 0,05$). На фоне сочетанного применения ДСИП и ЭС палеocerebellарной коры число клеток в ганглионарном слое превышало таковое в группе животных с СД без лечения на 36,9% ($P < 0,05$) и при этом оставалось меньшим, чем у животных группы контроля на 34,4% ($P < 0,05$) (рис. 6).

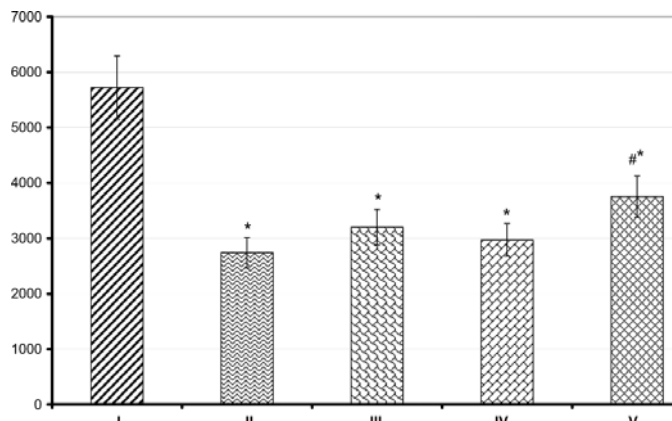


Рис. 6. Изменения числа клеток в ганглионарном слое сетчатки у крыс со стрептозоточиновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения.

Обозначения: по оси абсцисс: I – контроль (интактные крысы), II – крысы со стрептозоточин-индуцированным диабетом, III – применение ДСИП (1 раз в неделю, 50 мкг/кг, в/бр), IV – ЭС палеоцеребеллярной коры, V – сочетанное применение ДСИП и ЭС палеоцеребеллярной коры; по оси ординат – число клеток/мм²; * – $P < 0,05$ в сравнении с группой I; # – $P < 0,05$ в сравнении с группой II.

Полученные результаты показали, что развитие СТЗ-индуцированного диабета связано с выраженными нейродегенеративными изменениями ядерных и ганглионарного слоев сетчатой оболочки глаза. Следует отметить, что для данной модели экспериментального сахарного диабета характерны апоптотические изменения нейронов сетчатки, истончение наружного и внутреннего ядерных слоев, толщина которых может снижаться в сравнении с контролем в 4 и более раз [7,9]. В нашем исследовании наиболее выраженные дегенеративные изменения отмечены в наружном и внутреннем ядерных слоях сетчатки глаза, а в ганглионарном слое нейродегенерация была выражена в меньшей степени.

Совместное применение ДСИП и ЭС палеоцеребеллярной коры в дозах и режимах, которые при самостоятельном применении не сопровождались эффектом предотвращения нейродегенеративных нарушений, обеспечивало потенцированный протекторный эффект в отношении диабет-провоцированной утери нейронов сетчатой оболочки. Этот эффект был в наибольшей степени выражен в отношении нейронов наружного ядерного слоя. Воз-

можно, что в механизмах протективного действия ДСИП находятся его выраженные антиоксидантные свойства [1,5]. Однако следует заметить, что препарат обладает комплексным действием, которое обеспечивает неспецифическую стресс-протекцию, оказывает антидепрессивное действие, иммунокорректирующее влияние, реализующееся на уровне регуляции активности генома клетки [1]. Раздражение коры мозжечка также оказывает полифункциональный эффект, связанный с изменением активности нейромедиаторных систем, повышением антиоксидантного потенциала нервной ткани [4].

Представляют интерес данные, показывающие, что при ишемическом повреждении сетчатой оболочки глаза крысы протекторное действие в наибольшей степени отмечается при применении кетамина, блокирующего рецепторы возбуждающих аминокислот [8]. В меньшей степени – ламотриджина, который оказывает эффект в основном за счет снижения трансмембранного тока ионов натрия, хотя препарат был эффективным для предупреждения апоптоза клеток ганглионарного слоя. В наименьшей мере нейропротекцию отмечали в условиях применения нимодипина, блокирующего кальциевые каналы мембраны [8]. Можно полагать, что в основе выраженного протекторного влияния ДСИП и ЭС мозжечка находятся комплексные механизмы протекции, включающие снижение глутаматергических влияний на нейроны и обеспечивающие антиоксидантные эффекты.

Выводы

1. Формирование СТЗ-индуцированного диабета связано с нейродегенеративными изменениями со стороны нейронов сетчатой оболочки глаза, наиболее выраженные в наружном ядерном слое.

2. Сочетанное применение дельта сон-индуцирующего пептида и электрической стимуляции палеоцеребеллярной коры оказывает выраженный протекторный эффект в отношении нейродегенерации нейронов сетчатки при экспериментальном сахарном диабете.

Перспективы дальнейших исследований. Предполагается клиническая апробация совместного применения препаратов, содержащих дельта-сон индуцирующий пептид, и транскраниальных неинвазивных стимуляций коры мозжечка у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией.

Список литературы

1. Войтенков В.Б. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы / В.Б. Войтенков, И.И. Михалева. – Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing, 2011. – 220 с.
2. Кресюн Н.В. Патологические механизмы формирования диабетической ретинопатии и обоснование подходов к ее терапии / Н.В. Кресюн // Интегративная антропология. – 2013. – № 1(21). – С. 43–48.
3. Кресюн Н.В. Гистологические изменения сетчатой оболочки глаза при экспериментальном сахарном диабете в условиях применения дельта сон-индуцирующего пептида / Н.В. Кресюн // Світ медицини і біології. – 2014. – № 2(44). – С. 124–127.
4. Кресюн Н.В. Перекисне окиснення ліпідів у сітківці ока щурів зі стрептозоточин-індукованим диабетом за умов електричного подразнення палеоцеребеллярної кори / Н.В. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 1(141). – С. 26–30.
5. Метаболические эффекты дельта-сон индуцирующего пептида при физиологическом старении / [Т.И. Бондаренко, Е.А. Майборода, И.И. Михалева, И.А. Прудченко] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 9. – С. 22–26.
6. Antonetti D.A. Diabetic retinopathy / D.A. Antonetti, R. Klein, T.W. Gardner // N.Engl.J.Med. – 2012. – Vol. 366. – № 13. – P. 1227–1239.
7. Effect of alpha-linolenic acid on streptozotocin – induced diabetic retinopathy indices *in vivo* / [J.H. Shen, Q. Ma, S.G. Shen et al.] // Archives of Medical Research. – 2013. – Vol. 44. – № 7. – P. 514–520.
8. Neuroprotection in acute ischemia and ischemia reperfusion in rat retina / [R. Guizzo, M.A.R. Cairrao, J. Coutinho-Netto et al.] // Internat.J.of Pharmacol. – 2005. – Vol. 1(5). – P. 369–365.



9. Streptozotocin induced diabetic retinopathy in rat and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptor International / [C.Y. Gong, B. Lu, Q.W. Hu, L.L. Ji] // Journal of Ophthalmology.– 2013. – Vol. 6(5). – P. 573–577.

References

1. Vojtenkov, V. B. & Mikhaleva, I. I. (2011). *Del'ta-son induciruyushhij peptid: itogi i perspektivy [Delta sleep inducing peptide: results and perspectives]*. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing. [in Germany].
2. Kresyun, N. V. (2013). Patofiziologicheskie mekhanizmy formirovaniya diabeticheskoy retinopatii i obosnovanie podkhodov k ee terapii [Patophysiological mechanisms of diabetic retinopathy formation and justifying of the approaches to methods of it's treatment. Integrative Antropology]. *Integrativnaya antropologija*, 21, 43–48. [in Ukrainian].
3. Kresyun, N. V. (2014). Gistologicheskie izmeneniya setchatoj obolochki glaza pri e'ksperimental'nom saharnom diabete v usloviyakh primeneniya del'ta son-induciruyushchego peptida [Histological deterioration of retina under conditions of experimental diabetes and delta-sleep inducing peptide administrations]. *Svit meditsiny i Biologii*, 44, 124–127. [in Ukrainian].
4. Kresyun, N. V. (2014). Perekysne oksyennia lipidiv u sitkivtsi oka shchuriv zi streptozotsyn-indukovabym diabetom za umov elektrychnoho podraznennia paleotserenralnoi kory [Lipid peroxidation in retina of rats with streptozotocin – induced diabetes under conditions of paleocerebellum electrical stimulation]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 141, 26–30. [in Ukrainian].
5. Bondarenko, T. I., Maiboroda, E. A., Mikhaleva, I. I., & Prudchenko, I. A. (2013). Metabolicheskie e'ffekty del'ta-son induciruyushhego peptida pri fiziologicheskoy starenii [Metabolic effects of delta-sleep inducing peptide in course of physiological aging]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 9, 22–26. [in Russian].
6. Antonetti, D. A., Klein, R., & Gardner, T. W. (2012). Diabetic retinopathy. *Engl.J.Med.*, 366(13), 1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
7. Shen, J. H., Ma, Q., Shen, S. G., Xu, G. T., & Das, U. N. (2013). Effect of alpha-linolenic acid on streptozotocin – induced diabetic retinopathy indices *in vivo*. *Archives of Medical Research*, 44(7), 514–520. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.09.010.
8. Guizzo, R., Cairrao, M. A. R., Coutinho-Netto, J., de Silva, A. R. M., Coimbra, N. C., & dos Santos, W. F. (2005). Neuroprotection in acute ischemia and ischemial reperfusion in rat retina. *Internat.J.of Pharmacol.*, 1(5), 369–365.
9. Gong, C. Y., Lu, B., Hu, Q. W., Ji, L. L. (2013). Streptozotocin induced diabetic retinopathy in rat and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptor *Internat. J. of Ophthalmology*, 6(5), 573–577.

Сведения об авторе:

Кресюн Н. В., к. мед. н., доцент каф. офтальмологии, Одесский национальный медицинский университет,
E-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

Поступила в редакцию 18.06.2014 г.

*Т. П. Гайдаржи*

Динамика коэффициента легкости оттока после ангулярно-супрахориоидального дренирования у больных первичной глаукомой

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *внутриглазная жидкость, внутриглазное давление, глаукома, дренирование.*

Проблема достижения длительной компенсации внутриглазного давления после хирургического лечения глаукомы, особенно рефрактерных форм, является одной из наиболее актуальных в современной офтальмологии. С целью изучения динамики коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости до и после операции у 51 больного (54 глаза) первичной глаукомой выполнена хирургическая активация естественного увеосклерального оттока путем ангулярно-супрахориоидального дренирования с имплантацией антиглаукомного коллагенового дренажа Ксенопласт. В отдаленном послеоперационном периоде установлено стойкое статистически достоверное улучшение показателей коэффициента легкости оттока в сравнении с дооперационными данными. Это свидетельствует, что предложенный способ хирургической активации естественного увеосклерального оттока путем ангулярно-супрахориоидального дренирования является эффективной антиглаукоматозной операцией и позволяет достичь длительного снижения внутриглазного давления в послеоперационном периоде у больных первичной глаукомой.

Динаміка коефіцієнта легкості відтоку після ангулярно-супрахоріоїдального дренивання у хворих на первинну глаукому

Т. П. Гайдаржі

Проблема досягнення тривалої компенсації внутрішньоочного тиску після хірургічного лікування глаукоми, особливо рефрактерних форм, є однією із найактуальніших у сучасній офтальмології. З метою вивчення динаміки коефіцієнта легкості відтоку внутрішньоочної рідини до і після операції у 51 хворого (54 ока) на первинну глаукому виконали хірургічну активацію природного увеосклерального відтоку шляхом ангулярно-супрахоріоїдального дренивання з імплантацією антиглаукомного колагенового дренажу Ксенопласт. У віддаленому післяопераційному періоді відзначили стійке статистично вірогідне покращення показників коефіцієнта легкості відтоку у порівнянні з доопераційними даними. Це свідчить, що запропонований спосіб хірургічної активації природного увеосклерального відтоку шляхом ангулярно-супрахоріоїдального дренивання є ефективною антиглаукоматозною операцією і дає змогу досягти тривалого зниження внутрішньоочного тиску в післяопераційному періоді у хворих на первинну глаукому.

Ключові слова: *внутрішньоочна рідина, внутрішньоочний тиск, глаукома, дренивання.**Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 26–30*

Dynamics of outflow easiness coefficient after angular-suprachoroidal drainage in patients with primary glaucoma

T. P. Gaidarzhi

Aim. The problem of long-term intraocular pressure compensation after surgical treatment of glaucoma, especially refractory forms, is one of the most topical problems in modern ophthalmology.

Methods and results. In order to solve the problem 51 primary glaucoma patients (54 eyes) were underwent surgical natural uveoscleral outflow activation by angular-suprachoroidal drainage with implantation of antiglaucomatous collagenous drain Xenoplast and dynamics of Outflow easiness coefficient before and after surgery was studied. Statistically proved postoperative improvement of Outflow easiness coefficient comparing to preoperative data was established.

Conclusion. That shows the proposed natural uveoscleral outflow surgical activation by angular-suprachoroidal drainage with implantation of antiglaucomatous collagenous drain Xenoplast is an effective antiglaucomatous surgery and allows for long-term postoperative intraocular pressure decline in patients with primary glaucoma.

Key words: *intraocular fluid, intraocular pressure, glaucoma, drainage.**Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 26–30*

Проблема достижения длительной компенсации внутриглазного давления (ВГД) после хирургического лечения первичной глаукомы, особенно рефрактерных форм, является одной из наиболее актуальных в современной офтальмологии [1,2,6]. Несмотря на то, что арсенал антиглаукоматозных вмешательств достаточно широк и разнообразен, универсальной операции, позволяющей достичь длительного снижения ВГД при минимальном операционном риске и количестве осложнений, до сегодня не разработано [6,8]. Большинство из описанных оперативных вмешательств направлены, главным образом, на дополнительное создание неестественных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), что приводит к избыточному рубцеванию зоны операции, раннему снижению

ее фильтрующей способности и ухудшению оттока ВГЖ с рецидивным повышением ВГД в отдаленном периоде [3,4,6,7,11,12]. Для решения проблемы мы предложили новый модифицированный способ лечения глаукомы, заключающийся в хирургической активации дополнительного естественного увеосклерального пути оттока ангулярно-супрахориоидальным дренированием, и изучили длительность гипотензивного действия данной операции, проанализировали динамику коэффициента легкости оттока (КЛО) в послеоперационном периоде.

Цель работы

Изучить динамику коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости до и после ангулярно-супрахориоидального дренирования у больных первичной глаукомой.



Пациенты и методы исследования

В исследовании проанализированы результаты лечения 51 пациента (54 глаза) с первичной глаукомой. У больных выполнена хирургическая активация дополнительного естественного увеосклерального пути оттока ВГЖ ангулярно-супрахориоидальным дренированием с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт по предложенной нами методике (патент Украины № 46521 от 25.12.2009) [9]. Дренаж Ксенопласт, состоящий из нерастворимого коллагена типа I, выделенного из костной ткани сельскохозяйственных животных и насыщенного сульфатированными гликозаминогликанами, который использовали в качестве импланта, предложен С.Ю. Анисимовой и соавт. [2,10]. Суть нашей методики заключается в активации дополнительного естественного увеосклерального пути оттока ВГЖ путем введения одного конца данного импланта в разрез глубоких слоев склеры под цилиарное тело в направлении супрахориоидального пространства, а другого конца дренажа – через тот же разрез склеры в переднюю камеру в зоне корня радужной оболочки, без вскрытия глазного яблока, что исключает травматизацию дренажной системы глаза [5,9]. Положение дренажа в глазу представлено на *рис. 1*.



Рис. 1. Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза. Положение дренажа в углу передней камеры.

Возраст больных варьировал от 28 до 89 лет (средний – $67,5 \pm 13,4$ лет). В исследование были включены 26 (52%) мужчин и 28 (48%) женщин. Среди всех больных первичная глаукома с открытым углом передней камеры диагностирована на 50 (92,6%), с узким углом передней камеры – на 4 (7,4%) глазах. У больных с первичной глаукомой начальная стадия отмечена на 6 (11,1%) глазах, развитая – 9 (16,7%), далеко зашедшая – 16 (29,6%), терминальная – 23 (42,6%) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с первичной глаукомой в зависимости от стадии

Стадия	Количество глаз	%
Начальная (I)	6	11,1
Развитая (II)	9	16,7
Далеко зашедшая (III)	16	29,6
Терминальная (IV)	23	42,6
Всего	54	100,0

Умеренно повышенное внутриглазное давление диагностировано на 32 (59,3%) глазах, высокое – на 22 (40,7%). При этом у больных с начальной стадией среднее ВГД до операции составило $30,6 \pm 10,2$ мм рт.ст., с развитой – $32,0 \pm 4,0$ мм рт.ст., далеко зашедшей – $32,3 \pm 8,1$ мм рт.ст., терминальной – $30,5 \pm 5,9$ мм рт.ст.

Диагноз глаукомы устанавливали на основании общеклинических и офтальмологических обследований. Офтальмологическое обследование включало тонометрию, тонографию, определение остроты зрения по таблице Головина-Сивцева, гониоскопию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование поля зрения. Анализ результатов проводили в сроке до 2 лет: в раннем послеоперационном периоде (1 месяц) и через 6, 12, 24 месяца после операции. Все результаты сравнивали с данными, полученными до операции.

Статистическую обработку результатов выполнили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0, Statsoft, Inc. 1984-2001 с применением параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического (критерий Вилкоксона) критериев. Корреляцию признаков анализировали с использованием параметрического метода Пирсона и непараметрического метода Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при $P < 0,05$, где P – уровень статистической значимости.

Результаты и их обсуждение

У всех больных внутриглазное давление до операции не компенсировалось применением гипотензивных препаратов и составляло $31,1 \pm 6,7$ мм рт. ст., а коэффициент легкости оттока – $0,13 \pm 0,04$ мм³/мин/мм рт. ст. После операции отмечено стойкое улучшение показателей коэффициента легкости оттока в послеоперационном периоде, динамика которого представлена на *рис. 2*.

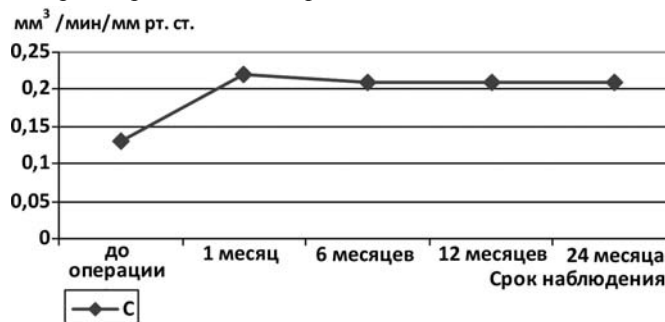


Рис. 2. Динамика коэффициента легкости оттока (C) до и после операции.

Та же тенденция отмечена и при анализе динамики ВГД (*рис. 3*).

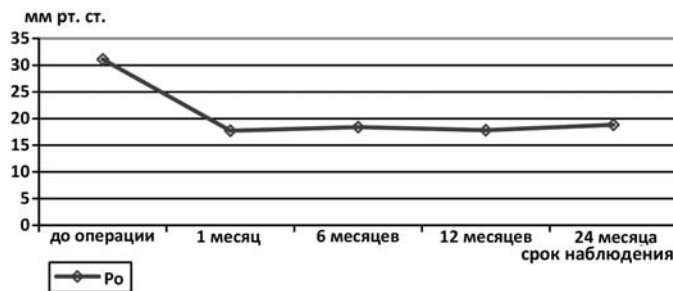


Рис. 3. Динамика внутриглазного давления (Po) до и после операции.

Динамика показателей внутриглазного давления и коэффициента легкости оттока до и после хирургического лечения

Сроки наблюдения \ Показатель	До операции	1 мес. после операции	6 мес. после операции	12 мес. после операции	24 мес. после операции
С (мм ³ /мин/мм рт.ст.)	0,13 ± 0,04	0,22 ± 0,03*	0,21 ± 0,04*	0,21 ± 0,03*	0,21 ± 0,04*
P ₀ (мм рт. ст.)	31,1 ± 6,7	17,7 ± 2,7*	18,4 ± 2,5*	17,8 ± 2,3*	18,8 ± 2,5*

Примечание: * – P<0,05 при сравнении с дооперационными данными; P₀ – истинное внутриглазное давление; С – коэффициент легкости оттока.

В течение 1 месяца после операции показатели P₀ и коэффициент легкости оттока улучшились и составили 17,7±2,7 мм рт. ст. и 0,22±0,03 мм³/мин/мм рт. ст. соответственно. Через 6, 12 и 24 месяца эти показатели практически не изменились и сохранились в пределах нормальных значений (табл. 2).

В результате применения предложенного способа операции хорошего гипотензивного эффекта без необходимости применения послеоперационного консервативного лечения удалось достичь на 35 (64,8%) глазах. На 19 (35,2%) компенсация ВГД после операции достигнута дополнительным применением гипотензивных капель. В течение 24 месяцев после операции не наблюдали больных с декомпенсированным ВГД.

При анализе корреляции между показателями коэффициента легкости оттока (С) через 2 года после операции и уровнем истинного внутриглазного давления (P₀) до операции линейную статистическую зависимость не установили (рис. 4).

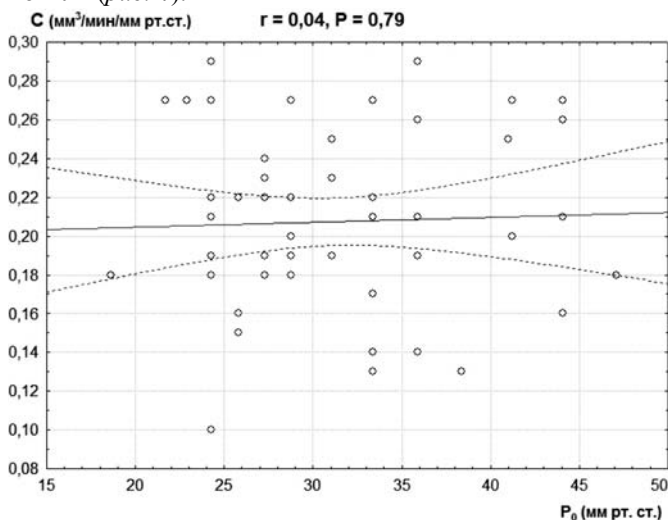


Рис. 4. График рассеяния признаков при анализе корреляционной связи между уровнем ВГД (P₀) до операции и КЛО (С) через 2 года после операции.

Примечания: P₀ – истинное внутриглазное давление; С – коэффициент легкости оттока; r – коэффициент корреляции; P – уровень статистической значимости.

Отсутствие линейной статистической корреляции отмечено и между показателями коэффициента легкости оттока (С) через 2 года после операции и стадией первичной глаукомы у оперированных больных (рис. 5).

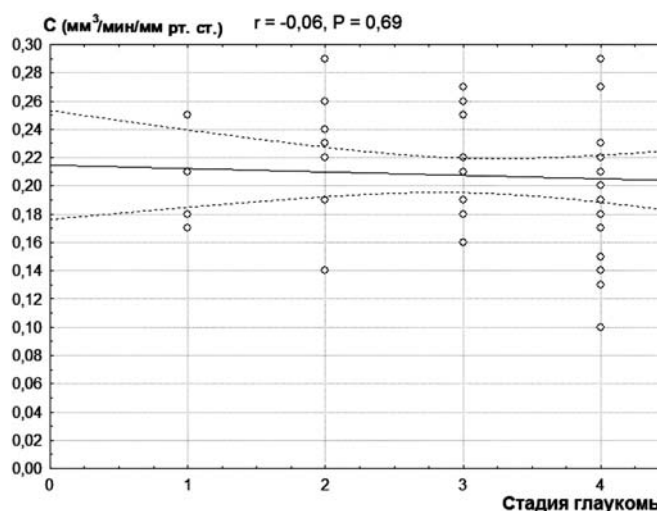


Рис. 5. График рассеяния признаков при анализе корреляционной связи между коэффициентом легкости оттока (С) через 2 года после операции и стадией первичной глаукомы.

Примечания: С – коэффициент легкости оттока; r – коэффициент корреляции; P – уровень статистической значимости.

Отсутствие статистически достоверной линейной корреляции доказывает, что значения КЛО после операции (следовательно, и состояние оттока ВГЖ) не зависели ни от уровня предоперационного ВГД, ни от стадии первичной глаукомы на оперированных глазах, что позволяет отнести хороший фильтрующий эффект к оригинальности предложенной техники.

При этом отмечено, что у больных независимо от стадии первичной глаукомы показатели КЛО через 2 года после операции статистически не отличаются между собой и не снижаются до патологического уровня (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициент легкости оттока через 2 года после ангулярно-супрахориоидального дренирования у больных с различной стадией глаукомного процесса

Стадия глаукомы \ Показатель	I	II	III	IV
С (мм ³ /мин/мм рт.ст.)	0,2 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,04	0,2 ± 0,05
P	>0,05			

Примечание: P – уровень статистической значимости при сравнении значений КЛО между собой; С – коэффициент легкости оттока.



Аналогичная закономерность отмечена и при сравнении КЛО в отдаленном периоде (2 года) у больных с умеренно повышенным и высоким предоперационным ВГД (табл. 4).

Таблица 4

Коэффициент легкости оттока через 2 года после ангулярно-супрахориоидального дренирования у больных с умеренно повышенным и высоким ВГД до операции

Показатель \ Уровень ВГД	Умеренно повышенный	Высокий
С (мм ³ /мин/мм рт.ст.)	0,21 ± 0,04	0,21 ± 0,05
Р	>0,05	

Примечание: Р – уровень статистической значимости при сравнении значений КЛО между собой; С – коэффициент легкости оттока.

Это еще раз обосновывает возможность и достаточно высокую эффективность выполнения ангулярно-супрахориоидального дренирования с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт по предложенной методике у всех больных первичной глаукомой независимо от ее стадии и уровня повышения ВГД до операции.

В ходе операции на 5 (9,3%) глазах возникло незначительное кровотечение из зоны циклодиализа в переднюю камеру глаза с развитием гифемы в раннем послеоперационном периоде. Сформировавшийся сгусток лизировался на фоне лечения в течение 7–10 суток.

Выводы

Способ хирургической активации естественного увеосклерального оттока путем ангулярно-супрахориоидального дренирования с имплантацией коллагенового дренажа

Ксенопласт по предложенной методике позволяет добиться стойкого улучшения показателей коэффициента легкости оттока в отдаленном послеоперационном периоде у больных первичной глаукомой, независимо от ее стадии и уровня повышения предоперационного ВГД.

Выполнение предложенной операции обеспечивает длительный гипотензивный эффект, объясняемый стойким сохранением эффективного оттока внутриглазной жидкости, о чем свидетельствует динамика коэффициента легкости оттока.

Предложенная операция ангулярно-супрахориоидального дренирования с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт позволила достичь компенсации ВГД без применения послеоперационного медикаментозного лечения на 35 (64,8%) глазах, с дополнительным применением гипотензивных капель – на 19 (35,2%), что составило 100,0% оперированных больных первичной глаукомой.

Наш опыт применения предложенного способа при хирургическом лечении первичной глаукомы подчеркивает необходимость придерживаться активной хирургической тактики и позволяет рекомендовать выполнение этой операции на ранних стадиях глаукомного процесса.

Перспективы дальнейших исследований. Предложенная методика хирургической активации естественного увеосклерального оттока путем ангулярно-супрахориоидального дренирования с имплантацией коллагенового дренажа Ксенопласт в лечении больных первичной глаукомой является эффективной операцией, позволяющей достичь улучшения оттока ВГЖ и стойкого снижения ВГД. Перспективно дальнейшее изучение эффективности предложенного способа операции в хирургическом лечении вторичной глаукомы и анализ ранних и отдаленных послеоперационных результатов.

Список литературы

1. Анисимова С.Ю. Динамика коэффициента легкости оттока после непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией нового пористого нерассасываемого дренажа / С.Ю. Анисимова // Глаукома. – 2005. – № 3. – С. 53–55.
2. Анисимова С.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа / С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов, И.В. Рогачева // Глаукома. – 2011. – № 2. – С. 28–33.
3. Волкова Н.В. Морфогенез путей оттока и оценка гипотензивного эффекта модифицированной имплантации мини-шунта Ex-PRESS / Н.В. Волкова, Т.Н. Юрьева // Офтальмохирургия. – 2013. – № 3. – С. 66–71.
4. Дугина А.Е. Раневой процесс и его особенности после хирургии глауком / А.Е. Дугина // Глаукома. – 2009. – № 2. – С. 67–71.
5. Завгородняя Н.Г. Непосредственные и отдаленные результаты хирургической активации увеосклерального оттока с применением коллагенового дренажа у больных с первичной и вторичной глаукомой / Н.Г. Завгородняя, Т.П. Гайдаржи // Сучасні медичні технології. – 2012. – № 2(14). – С. 67–69.
6. Завгородняя Н.Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н.Г. Завгородняя, Н.В. Пасечникова. – Запорожье: Орбита-ЮГ, 2010. – 192 с.
7. Медикаментозная активация увеосклерального оттока внутриглазной жидкости при глаукоме: патогенетические аспекты /

- [А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, О.И. Лебедев та ін.] // Вестник офтальмологии. – 2013. – № 4. – С. 83–87.
8. Нестеров А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 360 с.
9. Патент на корисну модель № 46521 «Спосіб хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми» / МПК (2009) А61F9/00 / Н.Г. Завгородня, Т.П. Гайдаржі; 25.12.2009 // Бюл. № 24.
10. Патологические 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.
11. Clinical factors favoring excessive subconjunctival fibroplastic proliferation after glaucoma surgery / [H. Bresson-Dumont, A. Lehoux, C. Baroux et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 31. – № 6-C2. – P. 74–77.
12. Xin C. Clinical observation on glaucoma filtering blebs in vivo / C. Xin, N.L. Wang, L.Y. Qiao // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. – 2008. – № 44(5). – P. 461–464.

References

1. Anisimova, S. Y. (2005) Dinamika koeficienta legkosti ottoka posle nepronikayshhej glubokoj skler ektomii s implantaciej novogo poristogo nerassasyvaemogo drenazha [The outflow coefficient changes after non-penetrating deep sclerectomy with the new porous drainage resistant to biodestruction]. *Glaucoma*, 3, 53–55. [in Russian].



2. Anisimova, S. Y., Anisimov, S. I., & Rogachova, I. V. (2011) Otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya refrakternoy 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].
3. Volkova, N. V., Iureva, T. N. (2013) Morfogenez putej ottoka i ocenka gipotenzivnogo e'ffekta modificirovannoy implantacii mini-shunta Ex-PRESS [The morphogenesis of the aqueous outflow pathways and the assessment of hypotensive effect of the Ex-PRESS mini-shunt implantation]. *Oftal'mokhirurgiya*, 3, 66–71. [in Russian].
4. Dugina, A. Y. (2009) Ranevoj process i ego osobennosti posle khirurgii glaukom [Wound healing and its peculiarities after glaucoma surgery]. *Glaucoma*, 2, 67–71. [in Russian].
5. Zavgorodnyaya, N. G., & Gaidarzhii, T. P. (2012) Neposredstvennye i otdalennyye rezul'taty khirurgicheskoy aktivacii uveosklerochnogo ottoka s primeneniem kollagenovogo drenazha u bol'nykh s pervichnoy i vtorichnoy glaukomoj [Close and long-term results of the surgical activating of uveoscleral outflow with the use of collagenous drainage in patients with primary and secondary glaucoma]. *Suchasni medychni tekhnologii*, 2(14), 67–69. [in Ukrainian].
6. Zavgorodnyaya, N. G., & Pasechnikova, N. V. (2010) Pervichnaya glaucoma. Novyj vzglyad na staruyu problemu [Primary glaucoma. New view on an old problem]. Zaporozhye: Orbita-Yug. [in Ukrainian].
7. Zolotarev, A. V., Karlova, E. V., Lebedev, O. I., & Stoliarov, G. M. (2013) Medikamentoznaya aktivaciya uveosklerochnogo ottoka vnutriglaznoj zhidkosti pri glaukome: patogeneticheskie aspekty [Medication assisted activation of uveoscleral outflow of intraocular fluid in glaucoma: pathogenic aspects]. *Vestnik oftal'mologii*, 4, 83–87. [in Russian].
8. Nesterov, A. P. (2008) *Glaucoma* [Glaucoma]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe aginstvo. [in Russian].
9. Zavgorodnia, N. G., & Gaidarzhii, T. P. (2009) Patent na korysnu model № 46521 "Sposib khirurgichnogo likuvannia pervynnoi vidkrytokutovoi glaukomy. MPK (2009) A61F9/00" [Patent for useful model № 46521 «Method for surgical treatment of primary open-angle glaucoma». IPC (2009) A61F9/00. 25.12.2009]. *Bull.*, 24. [in Ukrainian].
10. Anisimova, S. Yu., Anisimov, S. I., Rogachova, I. V., Drozdova, G. A., & Larionov, E. V. (2006) Physiopathology features and advantages of the new biological implant DCA use in surgical treatment of glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya*, 4, 10–13. [in Russian].
11. Bresson-Dumont, H., Lehoux, A., Baroux, C., Foucher, J., Santiago, P. Y., et al. (2008) Clinical factors favoring excessive subconjunctival fibroplastic proliferation after glaucoma surgery. *J. Fr. Ophtalmol.*, 31(6-C2), 74–77.
12. Xin, C., Wang, N. L., & Qiao, L. Y. (2008) Clinical observation on glaucoma filtering blebs in vivo. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 44(5), 461–464.

Сведения об авторе:

Гайдаржи Т. П., врач-офтальмолог, заочный аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: t_pg@mail.ru.

Поступила в редакцию 17.06.2014 г.



УДК 612.84:617.753.2-089.24/.243]-053.2

Т. Є. Цибульська

Вплив зорового навантаження на функціональні, гідродинамічні і біомеханічні показники ока у дітей із різними видами оптичної корекції короткозорості

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: короткозорість, внутрішньоочний тиск, акомодация, діти.

Оптична корекція є важливою ланкою комплексного підходу, мета якого полягає в уповільненні прогресування короткозорості у дітей. З метою вивчення впливу зорового навантаження на прогресування міопії у 40 дітей, які користуються різними видами оптичної корекції, на аналізаторі біомеханічних властивостей ока (ORA) дослідили рогівково-компенсований внутрішньоочний тиск (ВОТ) – ІОРсс, корнеальний гістерезис – СН, а також запас відносної акомодатії (ЗВА). Виявили, що у пацієнтів, які користуються ортокератологічними лінзами, після зорового навантаження вірогідне збільшення ІОРсс і зниження СН спостерігають лише у 27% випадків, відзначають стабільні показники ЗВА, на відміну від дітей, які використовують для корекції окуляри, – у 88,2% із них виявили підвищення ІОРсс, зниження СН у середньому в 1,2 раза, зменшення ЗВА вдвічі. Це свідчить про зниження ризику прогресування міопії у дітей, які користуються ортокератологічною корекцією.

Влияние зрительной загрузки на функциональные, гидродинамические и биомеханические показатели глаза у детей с разными видами оптической коррекции близорукости

Т. Е. Цибульская

Оптическая коррекция – важный момент комплексного подхода, направленного на замедление прогрессирования близорукости в детском возрасте. С целью установления влияния зрительной нагрузки на прогрессирование миопии у 40 детей, пользующихся разными видами оптической коррекции, на анализаторе биомеханических свойств глаза (ORA) изучено роговично-компенсированное ВГД – ІОРсс, корнеальный гистерезис – СН, а также запас относительной аккомодации (ЗОА). Установлено, что у пациентов, пользующихся ортокератологическими линзами, после зрительной нагрузки достоверное увеличение ІОРсс и снижение СН наблюдают лишь в 27% случаев и отмечают стабильные показатели ЗОА, в отличие от детей, использующих для коррекции очки, – у 88,2% из них отмечают повышение ІОРсс, снижение СН в среднем в 1,2 раза, уменьшение ЗОА в 2 раза. Это свидетельствует о снижении риска прогрессирования миопии у детей, пользующихся ортокератологической коррекцией.

Ключевые слова: близорукость, внутриглазное давление, аккомодация, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 31–33

Influence of visual load on the functional, hydrodynamic and biomechanical indicators of eye in children with different types of optical correction of myopia

Т. Е. Tsybulska

Aim. Optical correction is an important point of an integrated approach aimed at slowing the progression of myopia in children.

Methods and results. In order to influence on the visual load and progression of myopia different types of optical correction were studied in 40 children. The following parameters were detected: biomechanical properties of the eye (ORA) investigated corneal compensated IOP - ІОРсс, corneal hysteresis - СН, as well as stock of relative accommodation (PRA). It was established that in patients using orthokeratology lenses, after visual load a significant increase of ІОРсс and decrease of СН observed only in 27% of cases and there was stable performance PRA, unlike children using glasses for correction, which in 88.2% of cases there increase ІОРсс, СН decline on average 1.2 times decrease in PRA in 2 times.

Conclusion. This indicates a decline in the risk of progression of myopia in children using orthokeratology correction.

Key words: Myopia, Intraocular Pressure, Accommodation, Children.

Запорожье medical journal 2014; №4 (85): 31–33

Прогресування короткозорості у дітей залишається актуальною проблемою і предметом пильної уваги у практичній роботі дитячого офтальмолога [1,2].

Значним фактором, що впливає на прогресування міопії, є гіпокорекція призначених окулярів або відмова від оптичної корекції зору на ранніх стадіях розвитку короткозорості, а також підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) у період зорового навантаження. Це підтверджується доказовою базою клінічних досліджень із питань прогресування короткозорості [1,3–5]. В останні роки підвищену зацікавленість офтальмологів викликає корекція за допомогою ортокератологічних контактних лінз. У фаховій літературі є повідомлення про позитивний вплив ортокератологічних лінз на прогресування міопічного процесу [6–8]. Поряд із

тим питання переваги того чи іншого виду оптичної корекції міопії в аспекті стабілізації міопічного рефрактогенезу в дітей залишається предметом дискусії і потребує подальших досліджень.

Мета роботи

Вивчити вплив зорового навантаження на показники офтальмотонусу, біомеханічні параметри й акомодативну функцію ока у дітей із різними видами оптичної корекції короткозорості.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 40 дітей (80 очей) із міопією від 0,75 до 4,5 дптр. Вік хворих – від 7 до 14 років. І групу спостереження сформували 23 дитини (46 очей), які отримують курс ортокератології. У групу включили пацієнтів, які ко-



ристуються ортокератологічними лінзами більше ніж 4–6 місяців. У II групу спостереження ввійшли 17 дітей (34 ока), які використовують для оптичної корекції окуляри. Контрольна група – 15 дітей (30 очей) з еметропічною рефракцією та без офтальмологічної патології. Крім стандартного офтальмологічного обстеження у пацієнтів визначали запас відносної акомодатії (ЗВА) за методикою Е.С. Аветисова. На аналізаторі біомеханічних властивостей рогівки (Ocular Response Analyzer, ORA) досліджували показники, що визначають рівень офтальмотонусу: ВОТ, прирівняний до тонометрії за Гольдманом (IOPg), рогівково-компенсований ВОТ (IOPcc), а також показники, що характеризують біомеханічні властивості корнеосклеральної оболонки ока: корнеальний гістерезис (СН) і фактор резистентності рогівки (CRF). Обстеження здійснювали до і після 30-хвилинного зорового навантаження – робота за комп'ютером. Методика проведення зорового навантаження: пацієнт сидів перед екраном монітора на відстані 60 см від очей і виконував зорову роботу – читання тексту шрифтом Times New Roman кеглем 14.

Статистично дані опрацьовували за допомогою ліцензійної програми «Statistica for Windows 6,0». Для оцінювання відмінностей у двох групах використовували t-критерій Стьюдента з попереднім оцінюванням нормальності розподілу. У випадку відсутності нормального розподілу величин у вибірках застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Початковий рівень IOPcc і IOPg у пацієнтів із міопією I та II груп спостереження не відрізнявся, однак щодо еметропічних очей (контрольна група) був статистично вірогідно вищим ($p = 0,0003$). Показники СН і CRF також вірогідно відрізнялись у пацієнтів I та II груп спостереження від дітей з еметропією ($p < 0,01$) (табл. 1).

Під час дослідження ЗВА виявилось, що найнижчі значення зафіксовані у пацієнтів II групи спостереження – $1,95 \pm 0,06$ дптр ($p < 0,01$), тоді як ЗВА були майже однаковими в пацієнтів I групи спостереження та у дітей з еметропією ($3,45 \pm 0,07$ дптр та $3,52 \pm 0,08$ дптр відповідно, $p > 0,05$) (табл. 1).

Реакція гідродинамічної системи на 30-хвилинне зорове навантаження, що пов'язане з роботою за комп'ютером, майже не відрізнялась у пацієнтів I групи спостереження, які користуються ортокератологічними лінзами, та у пацієнтів з еметропією. У пацієнтів цих груп, хоча і відзначено певне збільшення показників IOPcc і IOPg, однак різниця була не вірогідна в порівнянні з початковими даними. Іншу картину визначили у дітей II групи спостереження, які користуються окулярами. У відповідь на зорове навантаження зафіксували збільшення показників IOPcc і IOPg до $17,3 \pm 0,47$ мм рт.ст. та $17,9 \pm 0,45$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

Реакція корнео-склеральної капсули очного яблука у відповідь на зорове навантаження також відрізнялась у пацієнтів різних груп. Так, у осіб I групи спостереження різниця СН не була вірогідною і становила в середньому $12,8 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). У дітей з еметропічною рефракцією показник СН також істотно не змінився – $13,7 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Суттєве зниження СН спостерігали в II групі спостереження – до $11,4 \pm 0,26$ мм рт.ст. ($p = 0,02$) (табл. 1).

Оцінювання ЗВА після зорового навантаження показало: у пацієнтів I групи спостереження цей показник вірогідно не змінився і становив $3,25 \pm 0,06$ дптр ($p > 0,05$), як і у пацієнтів контрольної групи (з еметропією) – $3,49 \pm 0,07$ дптр ($p > 0,05$). У пацієнтів II групи ЗВА вірогідно знизився до $0,92 \pm 0,06$ дптр ($p < 0,05$) (табл. 1).

Підвищення внутрішньоочного тиску та зниження кореального гістерезису, що спостерігають на очах із міопічною рефракцією у відповідь на зорове навантаження, вказують на дисбаланс у системі «офтальмотонус – біомеханічна міцність корнео-склеральної капсули ока» [1]. Однак цей дисбаланс має різний прояв залежно від методу оптичної корекції, яким користуються пацієнти. Так, у пацієнтів, які користуються ортокератологічними лінзами, після зорового навантаження вірогідний приріст IOPcc і зниження СН визначили лише у 27% випадків. У пацієнтів, які для корекції використовують окуляри, у 88,2% випадків встановили збільшення IOPcc та зниження СН після зорового навантаження. Оцінювання стану акомодативної функції (ЗВА) у пацієнтів, які користуються різними видами оптичної корекції міопії, показує, що корекція ортокератологічними лінзами сприяє стійкості акомодативного апарату міопічного ока до зорового навантаження, адже завдяки постійній високій

Таблиця 1

Стан офтальмотонусу, біомеханічних показників корнео-склеральної капсули та акомодативної функції до та після зорового навантаження

Групи обстежених		Показник				
		IOPcc, мм рт.ст.	IOPg, мм рт.ст.	CRF, мм рт.ст.	СН, мм рт.ст.	ЗВА, дптр
I група спостереження, n=46	До навантаження	$15,2 \pm 0,4^*$	$16,4 \pm 0,5^*$	$12 \pm 0,2^*$	$13,2 \pm 2,5^*$	$3,45 \pm 0,07^*$
	Після навантаження	$15,8 \pm 0,4$	$16,5 \pm 0,5$	$12,3 \pm 0,2$	$12,8 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,06$
II група спостереження, n=34	До навантаження	$14,8 \pm 0,4^*$	$16,2 \pm 0,4^*$	$12,4 \pm 0,2^*$	$12,7 \pm 0,2^*$	$1,95 \pm 0,06^*$
	Після навантаження	$17,3 \pm 0,47^{**}$	$17,9 \pm 0,45^{**}$	$11,9 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,3^{**}$	$0,92 \pm 0,06^{**}$
Контрольна група, n=30	До навантаження	$13 \pm 0,3$	$15,7 \pm 0,8$	$13,5 \pm 0,4$	$14,3 \pm 0,3$	$3,52 \pm 0,08$
	Після навантаження	$13,6 \pm 0,3$	$15,3 \pm 0,8$	$14 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,3$	$3,49 \pm 0,07$

Примітки: *р – статистично вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою; **р – статистично вірогідна різниця до та після зорового навантаження.



гостроті зору забезпечується стимуляція власної акомодациї не тільки вдалину, але й зблизу. З анамнезу пацієнтів II групи спостереження з'ясували, що 85% дітей користувались окулярами нерегулярно або мали в них гіпокорекцію міопічної рефракції, що негативно позначається на працездатності акомодацийного м'яза вдалину і на близькій відстані.

Висновки

У пацієнтів, які користуються ортокератологічними лінзами, після зорового навантаження вірогідне збільшення ІОРсс і зниження СН спостерігають лише у 27% випадків, на відміну від дітей, які використовують для корекції окуляри. У 88,2% цих дітей відзначається підвищення ІОРсс і зниження СН у середньому в 1,2 раза.

Корекція ортокератологічними лінзами сприяє стійкості акомодацийного апарату до зорового навантаження, що підтверджується стабільними показниками ЗВА, на відміну від групи пацієнтів, які застосовують окуляри, – у них ЗВА знижуються вдвічі від початкових даних.

Перспективи подальших досліджень полягають у диференційованому підході в призначенні оптичної корекції у дітей при міопії, що прогресує. Зміни рогівково-компенсованого внутрішньоочного тиску і корнеального гістерезису після зорового навантаження можуть бути інформативними ознаками прогресування міопічного процесу, що доцільно використовувати у практичній роботі як прогностичний критерій.

Список літератури

1. Аветисов Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. – М. : Медицина, 2002. – 288 с.
2. Бушуева Н.Н. Современные аспекты патогенеза и лечения прогрессирующей миопии / Н.Н. Бушуева // Научно-практична конф. дитячих офтальмологів України з міжнародною участю : тези та лекції (м. Севастополь, 4–5 жовтня, 2012 р.). – К., 2012. – С. 282–291.
3. Завгородняя Н.Г. Изменение гидродинамики миопического глаза под влиянием зрительной нагрузки и её роль в прогрессировании заболевания / Н.Г. Завгородняя, Т.Н. Барковская // Офтальмологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 31–35.
4. Лапочкин В.И. Офтальмотонус миопических глаз: статистическая оценка и роль в формировании приобретенной миопии / В.И. Лапочкин // Вестник офтальмологии. – 1997. – № 5. – С. 20–23.
5. Страхов В.В. Особенности прогрессирования миопии на фоне различного уровня ВГД / В.В. Страхов, Е.Г. Гулидова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2011. – № 1. – С. 15–19.
6. Аверьянова О.С. Контроль близорукости у подростков с помощью рефракционной терапии Paragon CRT: результаты 4-х летнего наблюдения / О.С. Аверьянова, А.И. Ковалев // Юбилейная научная конференция «Невские горизонты – 2010». – СПб., 2010. – С. 8–13.
7. Walline J.J. Corneal reshaping and myopia progression / J.J. Walline, L.A. Jones, L.T. Sinnott // Br J Ophthalmol. – 2009. – № 93. – P. 1181–1185.
8. Walline J.J. Myopia control with corneal reshaping contact lenses / J.J. Walline // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53. – № 11. – P. 7086.
1. Аветисов, С. Е. (2002) *Blizorukost'*. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Bushueva, N. N. (2012) *Sovremennye aspekty patogeneza i lecheniya progressivnoy miopii* [Modern aspects of the pathogenesis and treatment of progressive myopia]. *Scientific Conf. children ophthalmologists Ukraine with international participation: Abstracts and lectures*. Sevastopol', (s.282–291). [in Ukrainian].
3. Zavorodnyaya, N. G., & Barkovskaya, T. N. (1998) *Izmenenie gidrodinamiki miopicheskogo glaza pod vliyaniem zritel'noj nagruzki i ee rol' v progressirovaniy zabolevaniya* [Change hydrodynamics myopic eyes under the influence of visual load and its role in disease progression]. *Ophthalmologicheskij zhurnal*. 1, 31–35. [in Ukrainian].
4. Lapochkin, V. I. (1997) *Ophthalmotonus miopicheskikh glaz: statisticheskaya ocenka i rol' v formirovaniy priobretennoy miopii* [Ophthalmotonus myopic eyes: statistical evaluation and role in the formation of acquired myopia]. *Vestnik oftal'mologii*, 5, 20–25. [in Russian].
5. Strahov, V. V., & Hulidova E. H. (2011) *Osobennosti progressirovaniya miopii na fone razlichnogo urovnya VGD* [Features progression of myopia on the background of different levels of IOP]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*, 1, 15–19. [in Russian].
6. Aver'yanova, O. S., & Kovaljov, A. I. (2010) *Kontrol' blizorukosti u podrostkov s pomoshh'yu refrakcionnoj terapii Paragon CRT: rezul'taty 4-kh letnego nablyudeniya* [Myopia control in adolescents using Refractive Therapy Paragon CRT: results of a 4-year follow-up] *Yubilejnaya nauchnaya konferenciya «Nevskie gorizonty – 2010»*, Proceedings of the Scientific Conference. Saint Petersburg, (p. 8–13). [in Russian].
7. Walline, J. J., Jones, L. A., & Sinnott, L. T. (2009) *Corneal reshaping and myopia progression*. *Br J Ophthalmol*, 93, 1181–1185. doi: 10.1136/bjo.2008.151365.
8. Walline, J. J. (2012) *Myopia control with corneal reshaping contact lenses*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 53(11), 7086. doi: 10.1167/iovs.12-10996.

Відомості про автора:

Цибульська Т. Є., к. мед. н., асистент каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Tamila.72@mail.ru.

Поступила в редакцію 11.06.2014 г.



УДК 616.336-002-089-072.1-053.2

А. Г. Запорожченко

Оценка эффективности эндоскопических методов лечения гастродуоденальных кровотечений у детей

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, дети, эндоскопия.

С целью оценки эффективности применения малоинвазивных методов проведен анализ результатов лечения 57 детей в возрасте от 2 до 16 лет с остро кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. В результате исследования установлено, что существенно преобладали кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки, в анамнезе не отметили сведения о язвенной болезни, оптимальный метод лечения – эндоскопический. Использование в практике хирургии детского возраста эндоскопического гемостаза с применением комбинированного коагуляционно-инъекционного метода на фоне парентеральной гемостатической и антисекреторной терапии с целью первичной и превентивной остановки язвенного кровотечения обеспечивает максимальную эффективность комплексного лечения.

Оцінювання ефективності ендоскопічних методів лікування гастродуоденальних кровотеч у дітей

А. Г. Запорожченко

З метою оцінювання ефективності застосування малоінвазивних методів здійснили аналіз результатів лікування 57 дітей віком від 2 до 16 років із виразками шлунка і дванадцятипалої кишки, що кровоточили. У результаті дослідження встановили: істотно переважали кровотечі з виразки дванадцятипалої кишки, в анамнезі не вказали відомості про виразкову хворобу, оптимальним методом лікування є ендоскопічний. Використання у практиці хірургії дитячого віку ендоскопічного гемостазу із застосуванням комбінованого коагуляційно-ін'єкційного методу на тлі парентеральної гемостатичної та антисекреторної терапії для первинного та превентивного припинення виразкової кровотечі забезпечує максимальну ефективність комплексного лікування.

Ключові слова: шлунково-кишкова кровотеча, діти, ендоскопія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 34–36

Evaluating the effectiveness of endoscopic treatment of gastroduodenal bleeding in children

A. G. Zaporozhchenko

Aim. To assess the efficiency of application of low-invasive methods of the analysis of the results of treatment of the stomach and duodenum ulcers in children.

Methods and results. 57 patients aged from 2 to 16 years with bleeding ulcers were included into the study. It was found that substantially prevailed bleeding from the ulcer duodenum. It should be noted that in most part of children information about ulcer disease in anamnesis was not observed.

Conclusion. The use in practice of pediatric surgery endoscopic hemostasis with the use of combined coagulation-injecting method on the background of parenteral hemostatic and antisecretory therapy with the purpose of primary and preventive stop ulcer bleeding provides maximum efficiency of complex treatment.

Key words: *Gastroduodenal Bleeding, Children, Endoscopy.*

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 34–36

Одной из актуальных проблем экстренной абдоминальной хирургии детского возраста являются заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). Отечественные и зарубежные исследователи отмечают, что распространенность язвенной болезни у детского населения за последние годы увеличилась практически вдвое. Язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки отмечают с частотой 1,6–2,7 случаев на 1000 детей, эти патологии составляют 7–12% среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей [1,4,5]. Наряду с ростом частоты встречаемости ЯБЖ и ЯБДПК наметилась тенденция к увеличению количества осложнений.

Одним из тяжелых осложнений, представляющих угрозу для жизни ребенка, являются гастродуоденальные кровотечения. Их частота за последние 5 лет возросла на Украине на 14% [2–4], а в структуре всех геморрагических осложнений заболеваний желудочно-кишечного тракта они составляют до 60% [3,6,7].

Несмотря на то, что эндоскопические методы гемостаза уже признаны «золотым стандартом» лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений, их эффективность при первичном использовании и целесообразность применения в случаях рецидивов в детском возрасте активно обсуждают.

Недостаточное количество работ детских хирургов, посвященных эффективности лечения данных осложнений с использованием современных малоинвазивных технологий, во многом определило актуальность и цель проведенного исследования.

Цель работы

Провести анализ эффективности эндоскопических методов лечения кровотечений и их рецидивов при язвенной болезни желудка и ДПК у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 57 детей в возрасте от 2 до 16 лет с остро кровоточащими язвами желудка и ДПК. Больные находились на лечении в хирургических

отделениях клиник детской хирургии Днепропетровской государственной медицинской академии и Запорожского государственного медицинского университета. Среди обследованных детей – 38 (67%) девочек и 19 (33%) мальчиков.

Всем больным в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при поступлении в стационар провели тщательное клиническое, лабораторное обследование, комплексное этиопатогенетическое лечение (инфузионная, гемостатическая, заместительная, антисекреторная терапия) и фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с диагностической и лечебной целью. По данным эндоскопии активность кровотечения определяли по шкале Forrest (Forrest-Rosch W., 1986). Для проведения первичной и противорецидивной остановки кровотечения использовали эндоскопическую электрокоагуляцию моноэлектродом с помощью фиброволоконного гастродуоденоскопа «Olympus» UES 10, назначали инъекционную терапию 0,18% раствором адреналина эндоскопической инъекционной иглой 5Ch в разных объемах через рабочий канал эндоскопа, комбинированную терапию – электрокоагуляцию и инъекционную терапию. Контроль эффективности лечения проводили на основании клинических, лабораторных данных и эндоскопических исследований.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что кровотечения из язвы ДПК существенно преобладали (отмечены у 44 детей), а кровотечения при ЯБЖ обнаружены у 13 больных (рис. 1). При этом у 52 (91%) детей в анамнезе не отмечали сведения о язвенной болезни. Хронические боли в животе при ЯБДПК ранее зафиксированы только в 9% случаев.

Длительность кровотечения до госпитализации до 6 часов была у 39% детей, от 6 до 24 часов – у 45%, более 24 часов – у 16% больных. Во время ФГДС макроскопическая картина острых язв отмечена у большинства (86%) детей, из них у 32% в течение последнего месяца имел место прием нестероидных противовоспалительных препаратов, агрессивных и слабоалкогольных продуктов – у 41% больных. Размеры язвенных дефектов колебались в пределах 5–7 мм. Контаминация *Helicobacter pylori* по данным серологического теста об уровне антител класса IgG отмечена у 89,8% детей. Колебания уровней пепсиногена и сывороточного гастрин у 98% детей не превышали возрастные референтные

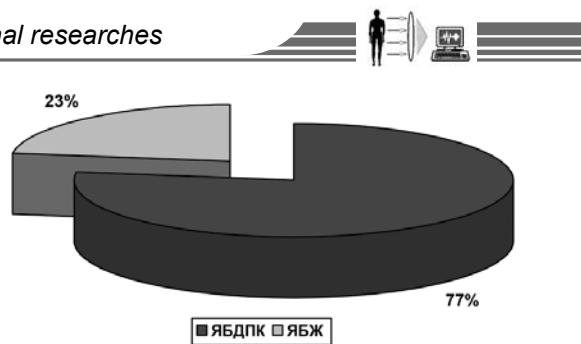


Рис. 1. Распределение язвенных дефектов по локализации.

значения. Клиническая картина характеризовалась рвотой кровью у 15% больных, рвотой «кофейной гущей» – у 72% детей, мелена отмечена в 61% случаев.

Первичный эндоскопический гемостаз с использованием комбинации электрокоагуляции и инъекций раствора адреналина был эффективным у 48 (84%) детей. У 9 больных, которым во время ФГДС проводили только электрокоагуляционное лечение, на 2 сутки диагностирован рецидив кровотечения, что потребовало повторной ФГДС с использованием комбинированного эндоскопического гемостаза. По результатам клинического лабораторного и эндоскопического контроля полную остановку кровотечений наблюдали в течение первых 2 суток пребывания детей в стационаре.

Выводы

1. Проведенные исследования свидетельствуют о преобладании у детей дуоденальных язвенных кровотечений. При этом более чем в 90% случаев как по клиническому течению, так и по эндоскопической картине установлены остро возникшие язвы желудка и ДПК.
2. Наличие в анамнезе употребления алкоголя у пациентов старшей возрастной группы и/или нестероидных противовоспалительных препаратов во всех возрастных категориях значительно увеличивает риск развития острой язвы желудка или ДПК, осложнившейся кровотечением.
3. Использование в практике хирургии детского возраста эндоскопического гемостаза с применением комбинированного коагуляционно-инъекционного метода на фоне парентеральной гемостатической и антисекреторной терапии с целью первичной и превентивной остановки язвенного кровотечения в 98,5% случаев обеспечивает эффективность комплексного лечения.

Список литературы

1. Алекберзаде А.В. Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий // Хирургия. – 2004. – № 6. – С. 63–66.
2. Фомін П.Д. Патоморфологічні зміни гастрального відділу шлунка при гостро кровоточивих пілородуоденальних виразках / П.Д. Фомін, С.Г. Гічка, М.В. Щербина // Український журнал хірургії. – 2008. – № 1. – С. 18–21.
3. Юлдашев Р.Ш. Тактика хирургического лечения «трудных» кровоточащих дуоденальных язв / Р.Ш. Юлдашев // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – № 3. – С. 173–175.
4. Ярошенко К.О. Удосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів при гострокровоточивих виразках пілородуоденальної зони : автореф. дис. на здобуття наукового

- ступеня к.мед.н. / К.О. Ярошенко. – Дніпропетровськ, 2013.
5. Church N.I. Ulcer and nonvariceal bleeding / N.I. Church, K.R. Palmer // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – № 1. – P. 22–26.
 6. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer / [A. Guglielmi, A. Ruzzenente, M. Sandri et al.] // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34. – № 10. – P. 778–786.
 7. Seves I. Prognostic value of the finding of blood/clots in the stomach at the emergency upper endoscopy / I. Seves, C. Sousa, Z. Luz // Acta Med Port. – 2002. – Vol. 15. – № 6. – P. 413–416.

References

1. Alekberzade A. V., & Lipnitskij E.M. (2004). E'ndoskopicheskiy gemostaz u bol'nykh s krovotochashej pepticheskoj yazvoj [Endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer]. *Surgery*, 6, 63–66. [in Ukrainian].



2. Fomin, P. D., Hichka, S. G., & Scherbyna, M. V. (2008). Patomorfologichni zminy hastralnoho viddilu shlunka pry hostro krovotochyvykh piloroduodenalnykh vyrazkakh [Pathomorphological gastral changes of the stomach in acute bleeding piloroduodenal ulcer]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, 1, 18–21. [in Ukrainian].
3. Yuldashev, R. Sh. (2004) Taktika khirurgicheskogo lecheniya «trudnykh» krovotochaschih duodenal'nykh yazv [Surgical treatment of “difficult” bleeding duodenal ulcers]. *Ekspyrymentalna i klinichna medytsyna*, 3, 173–175. [in Ukrainian].
4. Yaroshenko, K. O. (2013) *Udoskonalennia kompleksu diahnostychnykh ta likuvalnykh zakhodiv pry hastrorovotochyvykh vyrazkakh piloroduodenalnoi zony* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Improvement of the diagnostic and therapeutic measures complex in case of acute bleeding of pyloroduodenal area ulcers]. (Extended abstract of candidate's thesis). Dnipropetrovsk. [in Ukrainian].
5. Church, N. I., & Palmer, K. R. (2003) Ulcer and nonvariceal bleeding. *Ebdoscopy*, 35(1), 22–26.
6. Guglielmi, A, Ruzzenente, A., & Sandri, M. (2002). Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy*, 34(10), 778–786. doi 10.1055/s-2002-34261.
7. Seves, I., Sousa, C., & Luz, Z. (2002). Prognostic value of the finding of blood/clots in the stomach at the emergency upper endoscopy. *Acta Med Port*, 15(6), 413–416.

Сведения об авторе:

Запороженко А.Г., к. мед. н., доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: and967@yandex.ru.

Поступила в редакцию 02.05.2014 г.



УДК 616-097+577]:616.2-002.6-039.1-06:[616.98:578.825.12]]-053.3\4

Л. Н. Боярская, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова

Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: дети, рекуррентные, респираторные инфекции, цитомегаловирус, иммунитет, железо, холекальциферол.

У подавляющего большинства (72,5%) детей первых лет жизни с верифицированной цитомегаловирусной инфекцией респираторные заболевания вирусно-бактериальной этиологии приобретают рекуррентное течение. Цель исследования – установить иммунологические и биохимические изменения при рекуррентных респираторных инфекциях у детей младшего возраста, инфицированных цитомегаловирусом (n=37). Установлена статистически достоверная более низкая обеспеченность их организма ионами железа, 25-гидрокси-холекальциферолом, что влияет на функциональную активность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Иммунный ответ в раннем восстановительном периоде инфекционного процесса характеризуется снижением функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, дисбалансом гуморального звена иммунитета.

Імунологічні та біохімічні зміни у дітей раннього віку, які інфіковані цитомегаловірусом, із рекуррентним перебігом респіраторних інфекцій

Л. М. Боярська, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова

У переважної більшості (72,5%) дітей перших років життя із верифікованою цитомегаловірусною інфекцією респіраторні захворювання вірусно-бактеріальної етіології набувають рекуррентного перебігу. Мета дослідження полягала у вивченні імунологічних і біохімічних змін при рекуррентних респіраторних інфекціях у дітей молодшого віку, які інфіковані цитомегаловірусом (n=37). Визначили статистично достовірно нижчу забезпеченість їхнього організму іонами заліза, 25-гидрокси-холекальциферолом, що впливає на функціональну активність клітинної та гуморальної ланок імунітету. Імунна відповідь у ранньому відновлюваному періоді інфекційного процесу характеризується зниженням функціонально-метаболічної активності нейтрофілів, дисбалансом гуморальної ланки імунітету.

Ключові слова: діти, рекуррентні, респіраторні інфекції, цитомегаловірус, імунітет, залізо, холекальциферол.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 37–40

Immunological and biochemical changes in young children with recurrent course of respiratory infections and cytomegaloviral infection

L. N. Boyarskaya, T. S. Herasimchuk, Yu. V. Kotlova, A. H. Davydova

Aim. In most (72,5%) children of first years of life with cytomegaloviral infection respiratory diseases of viral and bacterial etiology get a recurrent course. Purpose of the work was to study some immune and biochemical changes in young children (n=37) with recurrent respiratory diseases and cytomegaloviral infection.

Methods and results. It was detected that statistically significant lower provision of their organism with iron ions and 25-hydroxy-cholecalciferol (vitamin 25(OH)D) has an influence on the functional activity of cell link of immunity.

Conclusion. Immune response in early recovery period of infection in the observation group of children was characterized by decreased functional-metabolic activity of neutrophil granulocytes, imbalance of humoral immunity.

Key words: Children, Recurrence, Respiratory Tract Infections, Cytomegalovirus, Immunity, Iron, Cholecalciferol.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 37–40

Експерти ВОЗ свідечує, що найбільш розпросторена форма інфекції – внутриклеточна вірусна. Інфікованість цитомегаловирусом (ЦМВ) практично здорових дітей різного віку становить від 50% до 64%. В останнє час визначається значний ріст її розпростореності. К кожному заражен кожен п'ятий, к 35 рокам – 40% населення, к 50 – все 100%. По даним вітчизняних і зарубіжних спеціалістів, від 0,5 до 5% дітей народжуються з вродженою ЦМВ-інфекцією, з них подавляюче більшість дітей (90%) – асимптоматичні носії вірусу [1,2]. І гостре тече інфекції, і довготривала персистенція вібудителя супроводжується формуванням імунодефіцитного стану, що в наступному може стати одним з факторів підвищеної інфекційної захворюваності у дітей в формі рекуррентних респіраторних інфекцій (РРІ).

Вместе с тем значительное распространение дефицитных состояний у детей раннего возраста (дефицит железа, витамина Д) также сопровождается изменением у них иммунологической реактивности, что подтверждают исследования последних лет, в том числе и при сочетании с внутриклеточными инфекциями [3,4,6].

Исследование закономерностей иммунного ответа при хронической персистенции внутриклеточных возбудителей для разработки программ профилактики – одно из приоритетных направлений современной педиатрии.

Цель работы

Изучение иммунологических, биохимических изменений у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 104 ребенка (51 мальчик



и 53 девочки) в возрасте от 1 до 3 лет. Дети поступили на лечение по поводу острых респираторных инфекций в отделение раннего возраста КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5» с января 2011 по май 2013 г.

Инфицирование ЦМВ верифицировали одновременным определением специфических антиЦМВ-IgG, антиЦМВ-IgM в сыворотке крови и обнаружением ДНК вируса в средах организма (моче и/или слюне, сыворотке крови).

Группа наблюдения представлена пациентами с рекуррентным течением респираторных инфекций вирусно-бактериальной этиологии. В группу с РПИ включали пациентов при частоте респираторных заболеваний с бактериальными осложнениями 4 и более раз на втором году жизни и 5 и более раз у детей третьего года жизни. Пациенты с верифицированной ЦМВ-инфекцией и эпизодическими респираторными инфекциями (ЭРИ) составили группу сравнения. Критерии исключения из исследования: наличие первичных иммунодефицитных состояний и пороков развития бронхолегочной системы.

У всех пациентов определены уровни сывороточного железа, витамина Д3 («25(ОН)Д») в сыворотке крови с помощью иммуноэлектрохемиллюминесцентного метода (аппарат ELECSYS) на базе лаборатории «Брайт-Био» (г. Запорожье, лицензия № 526132 от 04.02.2001 г.).

Всем детям в периоде ранней реконвалесценции исследовали состояние иммунной системы методом прямого розеткообразования с эритроцитами, покрытыми моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (производство Витебского медицинского университета, Республика Беларусь), тестом восстановления нитросинего тетразолия («НСТ-тест спонтанный»), расчетом фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, определения уровня IgA, IgG, IgM в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini A. et al. (1965) на базе Городской иммунологической лаборатории детской клинической больницы №1.

Для статистической обработки использовали программу «Statistica-2006» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Оценки показателей проводили описательным методом (медиана (Me), границы квартильных отрезков [25%–75%]); сравнения количественных признаков в несвязанных парно выборках 2 групп проводили непараметрическим методом (Манна – Уитни (U-Test)), критерий χ^2 использовали для сопоставления двух эмпирических распределений одного и того же признака, корреляционную зависимость рассчитывали методом Спирмена, достоверность принимали на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 104 пациентов инфицирование ЦМВ верифицировали у 51 ребенка. Группу наблюдения составили 37 (72,5%) из 51 ребенка, у них диагностировали рекуррентное течение острых респираторных заболеваний. Группа сравнения представлена 14 (27,5%) пациентами с эпизодическими респираторными инфекциями. Значительная частота ЦМВ инфицирования у детей первых лет жизни, увеличивающа-

яся с возрастом, и высокий инфекционный индекс в виде рекуррентного течения у детей респираторных заболеваний подтверждаются исследованиями Р.Р. Климовой, Н.В. Околышевой (2014) [7].

Для оценки изменений иммунного статуса у детей провели сравнительную оценку иммунограммы по трем основным составляющим: фагоцитарной активности нейтрофилов, системы клеточного и гуморального иммунитета, с учетом частоты эпизодов ОРЗ.

Не установлено статистически значимых различий в количественной оценке фагоцитарной активности нейтрофилов у наблюдаемых детей. Вместе с тем отмечено снижение функционально-метаболической активности нейтрофилов – снижение показателя «НСТ-теста спонтанного» у детей в группе с РПИ и верифицированной ЦМВ: 17,0|12,0-22,0| и 21,5|17,0-30,0| в группах наблюдения и сравнения соответственно ($p < 0,05$).

Развитие острых бактериальных инфекций сопровождается повышением абсолютного количества и функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов с максимальной их активностью в начале заболевания и постепенным снижением по мере разрешения процесса. Степень активации показателей при этом ассоциируется с выраженной тяжестью заболевания. Различная интенсивность кислородзависимых процессов в нейтрофильных гранулоцитах в сравниваемых группах может свидетельствовать о более быстрой истощаемости противинфекционной защиты у детей с РПИ при хронической ЦМВ-инфекции, что обусловлено особенностями течения рецидивирующего вирусно-бактериального инфекционного процесса и считается прогностически неблагоприятным признаком, объясняющим возможность внутриклеточного существования ЦМВ в условиях депрессии фагоцитарной и функционально-метаболической активности инфицированных макрофагов [8].

В нашем наблюдении не отметили достоверных изменений клеточного звена иммунного ответа в раннем восстановительном периоде у детей с верифицированной ЦМВ инфекцией и РПИ (группа наблюдения). Кроме того, у них же определили количественное компенсаторное увеличение общего числа В-лимфоцитов (CD 19+) на 7,4% ($p < 0,05$), сочетающееся со снижением показателей всех иммуноглобулинов: IgG – на 2,8% ($p > 0,05$), IgM – на 16,67% ($p < 0,05$), IgA – на 19,35% ($p < 0,05$), подтверждая гипотезу о В-клеточной лимфотропности ЦМВ [2].

Определение корреляционных взаимодействий установило наличие прямой средней степени корреляционной связи ($r = 0,50$, $p < 0,05$) между уровнем антиЦМВ-IgG и относительным (%) содержанием общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), что свидетельствует о механизмах перенапряжения иммунной системы, а также сильной корреляционной взаимосвязи ($r = 0,73$, $p < 0,05$) между уровнем антиЦМВ-IgG и относительным (%) содержанием Т-супрессоров/Т-цитотоксических клеток (CD8+), отражающих особенности взаимодействия иммунокомпетентных клеток в условиях отсутствия полноценного восстановительного периода



иммунной системы при рекуррентном течении вирусно-бактериальных респираторных заболеваний с одновременной персистенцией внутриклеточных возбудителей ЦМВ. По мнению Рябчук Ф.Н., (2009), имеет место синдром диссоциации различных звеньев иммунного ответа, который может свидетельствовать о наличии скрытых иммунных дефектов, проявляющихся на функциональном уровне взаимодействия иммунокомпетентных клеток [1].

Таким образом, у детей младшего возраста, инфицированных ЦМВ-инфекцией, выделяют некоторые иммунологические отличия, свидетельствующие о напряженности иммунного ответа при РПИ. Однако остается открытым вопрос о том, почему у части детей заболевания принимают рекуррентное течение. В этой связи проанализировали наличие наиболее часто отмечаемых у детей раннего возраста дефицитных состояний. В группе наблюдения дефицит ионов железа в сыворотке крови диагностировали у 45,9% детей, а в группе сравнения у 28,6%, дефицит витамина 25(ОН)D установили у 43,2% и 21,4% детей соответственно. Сочетание таких состояний диагностировали в группе наблюдения у 27,0% пациентов, в группе сравнения – у 7,1%.

Установлено, что концентрация сывороточного железа у детей группы наблюдения статистически достоверно ниже показателей пациентов, переносящих респираторные заболевания эпизодически (4,05[3,74-5,05] мкмоль/л), по сравнению с 8,6[4,92-11,72] мкмоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Существует прямая корреляционная зависимость между уровнем сывороточного железа и антиЦМВ-IgG ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Эта закономерность сниженного уровня сывороточного железа у детей с ЦМВ при РПИ по сравнению с пациентами с ЦМВ при ЭРИ не может исключить нарушения процесса дифференцировки иммуноцитов при РПИ в формировании гуморального ответа, отмеченного рядом научных исследований [2,8,9]. В наших исследованиях получена позитивная умеренная корреляционная связь ($r = 0,49$, $p < 0,05$) между содержанием сывороточного железа и хелперной активностью фракции клеточного звена иммунитета (CD4+-лимфоцитов),

о чем также свидетельствуют исследования А.Е. Абатурова (2008), который констатировал факт ведущей роли ионов железа в работе механизмов, регулирующих функциональную активность Т-лимфоцитов [5].

Определили достоверно более низкое содержание уровня витамина 25(ОН)D (32,37[23,41-39,95] нг/мл) у детей младшего возраста, инфицированных ЦМВ и относящихся к группе РПИ, по сравнению с детьми группы сравнения (44,21[35,38-52,82] нг/мл), $p < 0,05$. Данные специализированной литературы последних лет свидетельствуют о его выраженном иммуномодулирующем эффекте: от окончательной дифференцировки макрофагов и стимуляции их антиген-презентирующей функции до влияния на активность и пролиферацию лимфоцитов Т-хелперов (CD4+) [3,10]. В наших исследованиях установлена умеренная степень корреляционной зависимости между уровнем витамина 25(ОН)D и антиЦМВ-IgG ($r = 0,35$). Сниженная концентрация последних объясняет неэффективность иммунных процессов нейтрализации и опсонизации возбудителей, клинически проявляясь персистенцией возбудителя и рекуррентным течением респираторных инфекций у детей.

Выводы

У подавляющего большинства (72,5%) детей первых лет жизни с верифицированной ЦМВ-инфекцией респираторные заболевания вирусно-бактериальной этиологии приобретают рекуррентное течение.

В раннем восстановительном периоде инфекционного процесса у детей с ЦМВ при РПИ иммунный ответ характеризуется снижением функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов, дисбалансом гуморального звена иммунитета – сниженным антителобразованием (IgA, IgM, тенденцией к снижению IgG), которые компенсируются увеличением общего количества В-лимфоцитов (CD19+).

У детей с ЦМВ-инфекцией и РПИ достоверно ниже обеспеченность организма ионами железа, витамином 25(ОН)D, что влияет на функциональную активность регуляторных клеток иммунного ответа.

Список литературы

1. Рябчук Ф.Н. Персистирующие инфекции у детей младшего и старшего возраста [Текст] / Ф.Н. Рябчук, В.А. Александрова, З.И. Пирогова. – СПб., 2009. – 12 с.
2. Юлиш Е.И. Влияние персистирующих инфекций на формирование и течение рекуррентных обструктивных бронхитов у детей [Текст] / Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко, А.С. Тюрина // Перинатология та педіатрія. – 2013. – № 1. – С. 106–112.
3. Перспективы изучения биологической роли витамина D [Текст] / [С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 122–131.
4. Serum 25 – hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults [Text] / [J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 14. – e:11088.
5. Абатуров А.Е. Роль микро- и макроэлементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей [Текст] / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Т.П. Квитницкая // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5(14). – С. 119–123.
6. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией [Текст] / [Р.Р. Климова, Н.В. Околышева, Е.В. Чичев и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 1. – С. 44–49.
7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса [Текст] / Б.А. Никулин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.
8. Иозефович О.В. Оценка эффективности рибосомальной иммунокоррекции [Текст] / О.В. Иозефович, Т.В. Черняева, И.В. Фридман // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 5. – С. 107–111.
9. Ершова И.Б. Часто болеющие дети: возможности комплексной реабилитации [Текст] / И.Б. Ершова, А.А. Высоцкий, В.И. Ткаченко, И.А. Лашина, А.А. Мочалова // Дитячий Лікар. – 2009. – № 1. – С. 58–62.
10. Вплив вітаміну D3 та метиленбісфосфонату на імунну систему щурів за дисфункціонального остеопорозу [Текст] / [В.М. Рясний, Л.І. Апуховська, М.М. Великий та ін.] // Біологічні Студії. – 2013. – Т. 7. – С. 21–32.



References

1. Ryabchuk, F. N., Aleksandrova, V. A., & Pirogova, Z. I. (2009) *Persistiruyushhie infekcii u detej mladshogo i starshego vozrasta [Persistent infection in infants and older children]. Saint Petersburgs.* [in Russian].
2. Yulish, E. I., Vakulenko, S. I., & Tyurina, A. S. (2013) Vliyanie persistiruyushhikh infekcij na formirovanie i techenie rekkurentnykh obstruktyvnykh bronkhитov u detej. [Influence of persistent infections on the formation and course of the recurrent obstructive bronchitis in children]. *Pernatologiya ta pediatriia*, 1, 106–112.
3. Semin, S. G., Volkova, L. V., Moiseev, A. B., & Nikitina, N. V. (2012). Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitamina D [Prospects for the biological role of vitamin D studying]. *Pediatriya*, 91(2), 122–131. [in Russian].
4. Sabetta, J. R. DePetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., Landry, M. L. (2010) Serum 25 – hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*, 14, 11088.
5. Abaturon, A. Ye., Gerasimenko, O. N., Kvitnitskaya, T. P. (2008) Rol' mikro- i makroe'lementov v profilaktike chastyikh respiratornykh zabolevanij u detej. [Role of Micro- and Macronutrients in Prophylaxis of Frequent Respiratory Diseases in Children]. *Zdorov'e rebenka*, 5(14), 119–123. [in Russian].
6. Klimova, R. R., Okolysheva, N. V., Chichev, E. V., Tyulenev, Yu. A., Kisteneva, L. B., Malinovskaya, V. V., Kushch, A. A. (2014) Chastota obnaruzheniya markerov herpesvirusnykh infekcij u chasto boleyushhkh detej s ostroj respiratornoj infekciej [Frequency of herpesviral infections markers detection in frequently ill children with acute respiratory infection]. *Pediatriya*, 1, 44–49. [in Russian].
7. Nikulin, B. A. (2008) *Ocenka i korrekciya immunnogo statusa [Evaluation and correction of immune status].* Moscow: GEOTAR: Media. [in Russian].
8. Iozefovich, O. V., Tchernyaeva, T. V., Fridman, I. V. (2011) Ocenka e'ffektivnosti ribosomalnoj immunokorrekcii. [Ribosomal immunocorrection efficacy assessment]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 10(5), 107–111. [in Russian].
9. Ershova, I. B., Vysockij, A. A., Tkachenko, V. I., Lashina, I. A., & Mochalova, A. A. (2009) Chasto boleyushhie deti: vozmozhnosti kompleksnoj rehabilitacii [Frequently ill children: the possibility of comprehensive rehabilitation]. *Ditiachyj Ilkar*, 1, 58–62. [in Ukrainian].
10. Riasnyi, V. M., Apukhovska, L. I., Velykyi, M. M., Shymanskyi, I. O., Labudzynskyi, D. O., Komisarenko, S. V. (2013) Vplyv vitaminu D3 ta metylenbisfosfonatu na imunnu systemu shchuriv za dysfunktsionalnoho osteoporozu [Influence of vitamin D3 and metylenbisphosphonate on the immune system of rats with dysfunctional osteoporosis]. *Biologichni studii*, 7(3), 21–32. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Боярская Л.Н., к. мед. н., профессор, зав. каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com.

Герасимчук Т.С., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Котлова Ю.В., к. мед. н., доцент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Давыдова А.Г., к. мед. н., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 18.06.2014 г.



УДК 616-022-036-08-035-053.2:614.212-044.966

М. Ю. Курочкин, А. Г. Давыдова, Ю. В. Городкова

Оптимизация интенсивной терапии тяжелых бактериальных инфекций у детей в условиях отделения анестезиологии и интенсивной терапии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: бактериальные инфекции, микробиологические методы, детские отделения интенсивной терапии, плазмаферез.

Проведение интенсивной терапии у детей с тяжелыми бактериальными инфекциями часто связано с трудностями эффективного подбора антибиотиков из-за резистентности к ним микрофлоры. С целью оптимизации лечения этой группы пациентов проведено исследование микрофлоры бактериологическим методом при поступлении и при длительном пребывании 30 детей в возрасте от 1 месяца и у 120 новорожденных в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. Четверем детям назначен дискретный плазмаферез. Установлено, что в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных следует шире использовать гликопептиды, линкозамиды и карбапенемы, по жизненным показаниям – оксазолидиноны и фторхинолоны. В отделении анестезиологии и интенсивной терапии старшего возраста при длительном пребывании детей целесообразно использовать цефалоспорины и макролиды. Проведение дискретного плазмафереза способствовало регрессии уровня и нормализации соотношения среднемолекулярных пептидов, что свидетельствует о регрессировании интоксикационного синдрома.

Оптимізація інтенсивної терапії важких бактеріальних інфекцій у дітей в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії

М. Ю. Курочкин, А. Г. Давыдова, Ю. В. Городкова

Проведення інтенсивної терапії у дітей із важкими бактеріальними інфекціями часто пов'язане з труднощами ефективного підбору антибіотиків через резистентність до них мікрофлори. З метою оптимізації лікування цієї групи пацієнтів здійснили дослідження мікрофлори бактеріологічним методом при надходженні та тривалому перебуванні 30 дітей віком від 1 місяця та 120 новонароджених у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Чотирьом дітям призначили дискретний плазмаферез. Встановили, що у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених слід ширше використовувати глікопептиди, лінкозаміди та карбапенеми, за життєвими показаннями – оксазолідинони та фторхінолони. У відділенні анестезіології та інтенсивної терапії старшого віку при тривалому перебуванні дітей недоцільно використовувати цефалоспоринони та макроліди. Проведення дискретного плазмаферезу сприяло регресії рівня та нормалізації співвідношення середньомолекулярних пептидів, що свідчить про регресування інтоксикаційного синдрому.

Ключові слова: бактеріальні інфекції, микробиологічні методи, дитячі відділення інтенсивної терапії, плазмаферез.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 41–44

Optimization of serious bacterial infections intensive therapy in children in Anesthesiology and Intensive Care Department

M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, Yu. V. Horodkova

Effective selection of antibiotics in children with severe bacterial infections is often difficult because of microflora resistance.

Aim. To optimize the treatment of this group of patients.

Methods and results. In order to optimize the treatment of this group of patients we investigated microflora with bacteriological method in 30 children from 1 month and 120 newborns at admission and during prolonged stay in anesthesiology and intensive care unit (AICD). Discrete plasmapheresis was held in four children. It was found that in AICD of newborns glycopeptides, lincosamides and carbapenems should be used widely, under vital indications oxazolidinones and fluoroquinolones may be prescribed.

Conclusion. It is inappropriate to use cephalosporins and macrolides in AICU for older children after their long stay there. Discrete plasmapheresis conducting led to the regression of level and normalization of relations between the middle molecules, indicating the devolution of intoxication syndrome.

Key words: Bacterial Infections, Microbiological Techniques, Pediatric Intensive Care Department, Plasmapheresis.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 41–44

Проведение интенсивной терапии у детей с бактериальными инфекциями в условиях отделений анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) часто сопряжено с трудностями эффективного подбора антибиотиков из-за резистентности к ним микрофлоры. В то же время в некоторых случаях генерализация инфекционного процесса протекает столь стремительно, что для предупреждения развития инфекционно-токсического шока (ИТШ) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) необходимо применение методов экстракорпоральной детоксикации – дискретного плазмафереза [4], поскольку летальность

при СПОН высока и при поражении трех и более органов может приближаться к 100% [2,7,8]. Поэтому проведение бактериологического мониторинга и оценка тяжести токсикозов для установления показаний к эфферентной терапии и определении ее эффективности является актуальной проблемой интенсивной терапии у детей [2,4,5].

Цель работы

Оптимизировать интенсивную терапию путем бактериологического мониторинга и изучения динамики пептидов среднемолекулярной массы при проведении дискретного плазмафереза у детей в ОАИТ.

© М. Ю. Курочкин, А. Г. Давыдова, Ю. В. Городкова, 2014



Материалы и методы исследования

Исследования проводили в течение 6 месяцев в 2013 г. у 120 новорожденных и 30 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с бактериальными токсикоинфекциями хирургического и соматического профиля. Пациенты находились в отделениях АИТ КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5». Бактериологические исследования проводили при поступлении, на 7–10 и 21 сутки пребывания в ОАИТ. Уровень среднемoleкулярных пептидов в крови определяли методом Габриэляна в нашей модификации [1,3]. Динамику среднемoleкулярных пептидов оценивали в 1 сутки, перед и после проведения дискретного плазмафереза.

Статистическую обработку данных производили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Оказалось, что при поступлении детей в ОАИТ старшего возраста (рис. 1) в равных количествах высевалась как грамположительная, так и грамотрицательная микрофлора. При этом частота определения грибов рода *Candida* при поступлении составила более 17%.

Наилучшая чувствительность грамположительной микрофлоры дыхательных путей, выделенной на первом этапе исследования у детей старшего возраста, определялась к гликопептидам, оксазолидинонам и макролидам, несколько ниже – к цефтриаксону и амикацину. Чувствительность к незащищенным пенициллинам не превышала 50%. Как скрининговый препарат для определения метициллин-

чувствительных стафилококков использовали цефокситин. Метициллин-резистентные штаммы стафилококка при поступлении не выделены. Что касается внегоспитальной грамотрицательной микрофлоры, абсолютную чувствительность не отметили ни к одной группе антибиотиков: чувствительность к защищенным пенициллинам и макролидам была ниже 60%; среди цефалоспоринов только к цефтриаксону чувствительность была удовлетворительной, к цефтазидиму и цефепиму она не превышала 50%; достаточно высокой была чувствительность грамотрицательной флоры к аминогликозидам, фторхинолонам и карбапенемам (рис. 2).

Среди нозокомиальной флоры установлено преобладание грамотрицательных бактерий над грамположительными (82,5% и 17,5% соответственно).

На первом месте по частоте встречаемости были представители рода *Pseudomonas* – 27,5% (рис. 3), на втором – микроорганизмы рода *Enterobacter*, штаммы золотистого стафилококка и *Acinetobacter baumannii* (по 10%), госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, энтерококки и *Stenotrophomonas maltophilia* определялись каждый в 7,5% случаев. Только в одном случае выделены грибы рода *Candida*, хотя при поступлении их удельный вес был довольно высок. Такая положительная динамика, вероятно, связана с профилактическим назначением антимикотиков.

При исследовании чувствительности нозокомиальной флоры к антибиотикам (рис. 4) установлено, что грамположительные микроорганизмы обладали абсолютной

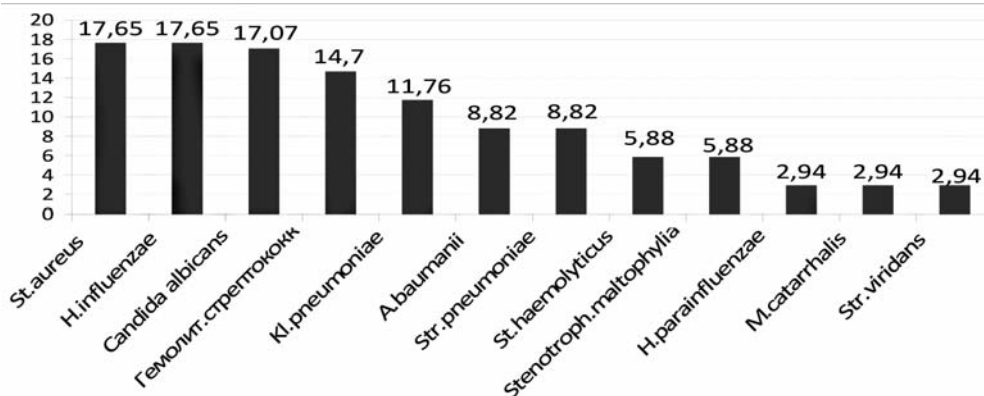


Рис. 1. Микрофлора дыхательных путей при поступлении детей в ОАИТ (в %).

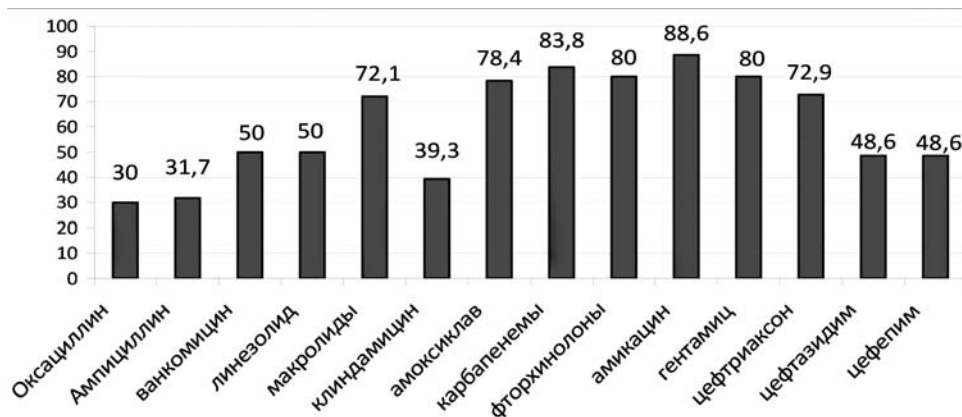


Рис. 2. Чувствительность (в %) негоспитальной микрофлоры, выделенной при поступлении детей в ОАИТ.

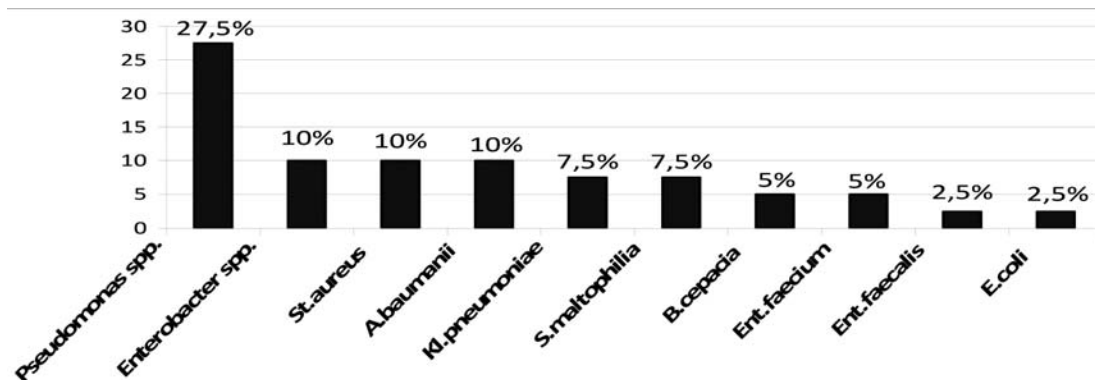


Рис. 3. Нозокомиальные штаммы микроорганизмов, выделенные из дыхательных путей детей в ОАИТ.

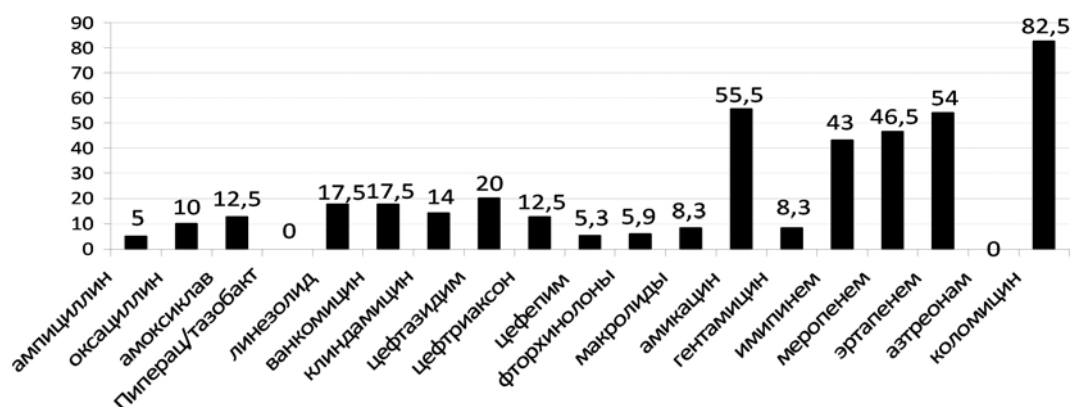


Рис. 4. Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, выделенной у детей в ОАИТ, к антибактериальным препаратам.

чувствительностью к ванкомицину и линезолиду (100%). Однако из-за малого удельного веса грамположительной флоры использовать эти препараты в качестве монотерапии при длительном пребывании детей в отделении не представляется целесообразным. Грамотрицательная микрофлора, которую определяли в большинстве случаев, оказалась чувствительна только к коломицину (колистину), в 55,5% случаев – к амикацину, не более чем в 54% случаев – к карбапенемам, в 20% – к цефтазидиму. Чувствительность грамотрицательной флоры к современным защищенным пенициллинам, макролидам, монобактамам, цефалоспорином 2–3–4-го поколения и фторхинолонам не превышала 12%.

При поступлении детей в ОАИТ новорожденных из дыхательных путей в преимущественном большинстве высевалась грамположительная флора – 95,4%, грамотрицательная составляла лишь 4,5%. В посевах из дыхательных путей при поступлении у новорожденных большую часть выделенных микроорганизмов составил гемолитический стафилококк (64,9%), реже определяли коринебактерии (5,2%), энтерококки и бета-гемолитический стафилококк (по 4,5%). Первичная чувствительность в ОАИТ новорожденных была абсолютной к фторхинолонам, гликопептидам, оксазолидинонам, меропенему, цефотаксиму, ко-тримоксазолу и современным защищенным пенициллинам (кроме амоксицилина), высокой – к линкозамидам (92,31%). К цефалоспорином 4 поколения – 75%, к цефалоспорином 3 поколения – до 83,33%, к цефалоспорином 2 поколения – около 30%. Менее 50% чувствительны к незащищенным пенициллинам, макролидам, цефалоспорином 1 поколения, оксациллину, аминогликозидам, а также к карбапенемам, кроме меропенема (около 60%).

При длительном пребывании детей в отделении реанимации новорожденных превалировал гемолитический стафилококк, хотя его удельный вес несколько уменьшился (64,64%), на втором месте энтерококки, несколько реже определяли нозокомиальные штаммы бактерий рода *Acinetobacter*. При исследовании чувствительности нозокомиальной микрофлоры к антибактериальным препаратам установлено, что грамположительная флора обладала высокой чувствительностью к ванкомицину (97,4%), линезолиду (100%) и линкозамидам (клиндамицин – 93,28%), низкой – к оксациллину (4,2%), ампициллину (37,1%), макролидам (32,5%). Отмечено существенное снижение чувствительности к ко-тримоксазолу, современным защищенным пенициллинам, цефалоспорином 4 и 3 поколения (до 50%), ципрофлоксацину (до 53,3%) и умеренно – к меропенему (до 78,9%).

Анализируя динамику уровня СМ в крови (средние показатели у здоровых детей СМ1 – 0,34±0,005 ед.опт.пл.; СМ2 – 0,156±0,01 ед.опт.пл.; СМ1/СМ2 – 2,17), следует отметить, что у 4 детей (которым проводился дискретный плазмаферез), получавших лечение в ОАИТ старшего возраста (табл. 1), на первом этапе уровень СМ1 был выше средневозрастных значений, на втором этапе отмечен достоверный рост СМ1 – на 25,5%, СМ2 – на 44% соответственно по сравнению с предыдущим этапом; коэффициент СМ1/СМ2 снижился до 1,5.

Клинически у детей прогрессивно нарастали симптомы интоксикации: высокая лихорадка, снижение аппетита, вялость, адинамия, бледно-серые кожные покровы и др. При проведении дискретного плазмафереза заменяли не менее 1 объема циркулирующей плазмы. Динамика маркеров



Таблица 1
Динамика маркеров токсикоза у детей в ОАИТ
на этапах исследования

	Этап исследования	СМ1, ед.опт.пл.	СМ2, ед.опт.пл.	Соотношение СМ1/СМ2
n=4	1	0,43±0,02	0,25±0,015	1,72
	2	0,54±0,019*	0,36±0,013*	1,5
	3	0,31±0,015*	0,14±0,01 *	2,21
n=20	1	0,38±0,024	0,19±0,015	2,00
	2	0,32±0,015	0,15±0,01	2,13
	3	0,31±0,022	0,145±0,03	2,13

Примечание: * – разница достоверна (p<0,05).

токсемии «средних молекул» на 3 этапе после экстракорпоральной детоксикации была достоверной и убедительной: снижение СМ1 на 42,6% и СМ2 на 161% соответственно, нормализация уровня СМ. При этом коэффициент СМ1/СМ2 был 2, что всегда отмечают при благоприятном исходе токсикоза [3]. Клинические проявления токсикоза регрессировали. В то же время у детей, которым экстракорпоральную детоксикацию не проводили, на первом этапе отмечали невыраженное повышение уровня СМ1 на 11,7%, СМ2 на 18% в сравнении со средневозрастными показателями. На втором этапе после проведения эффективной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии отмечена нормализация уровня СМ, при этом коэффициент СМ1/СМ2 стремился к 2.

Выводы

1. Проведение микробиологического мониторинга флоры дыхательных путей в отделениях интенсивной терапии у детей с бактериальными токсикозами показало, что в

ОАИТ старшего возраста при поступлении определяется грамположительная и грамотрицательная флора в равном количестве; в ОАИТ новорожденных при поступлении выделяется преимущественно грамположительная флора.

2. При поступлении детей в ОАИТ чувствительность флоры к современным антибактериальным препаратам достаточно высока для широких возможностей выбора стартовых препаратов или их комбинаций. При этом у детей, длительно находящихся в ОАИТ старшего возраста, целесообразно использовать цефалоспорины, макролиды, пенициллины, в том числе защищенные, и монобактамы. Наиболее оправдано применение аминогликозидов, карбапенемов и коломицина.

3. Учитывая преобладание грамположительной микрофлоры как при поступлении детей, так и при длительном пребывании в ОАИТ новорожденных, следует более широко использовать гликопептиды, линкозамиды, карбапенемы; в качестве препаратов резерва – оксазолидиноны и современные защищенные пенициллины, по жизненным показаниям возможно использование фторхинолонов.

4. Проведение дискретного плазмафереза при тяжелых бактериальных токсикозах у детей показано при нарастании СМ1>0,5 ед.опт.пл., СМ2>0,3 ед.опт.пл., снижении коэффициента СМ1/СМ2 до 1,5 и ниже, что способствует регрессу токсикоза и нормализации его маркеров – среднемолекулярных пептидов в крови.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется динамическое исследование микробиологического мониторинга в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных и детей раннего возраста с последующей оценкой вариабельности микробиологического пейзажа.

Список литературы

1. Габриэлян Н.И. Опыт исследования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.Н. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. – № 3. – С. 133–140.
2. Георгіянц М.А., Корсунов В.А. Септичний шок у дітей / М.А. Георгіянц, В.А. Корсунов. – Харків : Золоті сторінки, 2009. – 245 с.
3. Пат. на изобретение №2070328. Способ прогнозирования исхода токсико-септических заболеваний у детей / [С.С. Киреев, Т.А. Багмут, М.Ю. Курочкин, С.М. Копылов]. Заявка №4814469/14 от 16.04.90; Опубл. 10.12.96 // Бюл. № 34.
4. Ражева И.В. Использование плазмафереза при синдроме эндогенной интоксикации в неонатологии / И.В. Ражева, Е.В. Мельникова, А.Е. Наливкин // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 1. – С. 16–18.
5. Яковлев С.В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности / С.В. Яковлев // Экстремальная медицина. – 2005. – № 1. – 16 с.
6. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / [R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 1394–1396.
7. Shapiro N.I. A blueprint for a sepsis protocol / N.I. Shapiro, M. Howell, D. Talmor // Acad. Emerg. Med. – 2005. – № 12. – P. 352–359.

References

1. Gabrielyan, N. I., & Lipatova, V. N. (1984) Opyt issledovaniya pokazatelya srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevanij u detej [An experience of blood medium molecules investigation for nephrology diseases diagnostic in children]. *Laboratornoe delo*, 3, 133–140. [in Russian].
2. Neorhiiants, M. A., & Korsunov, V. A. (2009). *Septychnyj shock u ditej* [Septic shock in children]. Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
3. (patent) Kireiev, S. S., Bahmut, T. A., Kurochkin, M. Yu., & Kopylov, S. M. (1996). Sposob prognosirovaniya iskhoda toksiko-septicheskikh zabolevanij u detej [Method of toxicological septic diseases outcome in children]. №2070328, *bulletin*, 34.
4. Razheva, I. V., Melnikova, E. V., & Nalivkin, A. E. (2004) Ispol'zovanie plazmafereza pri sindrome endogennoj intoksikacii v neonatologii [Plasmapheresis usage in endogenous intoxication syndrom in children]. *Anestesiologija i reanimatologija*, 1, 16–18. [in Russian].
5. Yakovlev, S. V. (2005). Sovremennye problemy antibakterial'noj terapii hospital'nykh infekcij: «gorjachie tochki» rezistentnosti [Modern problems of hospital infections antibacterial therapy: "hot points" of resistancy]. *E'kstremlnaya medicina*, 1, 16. [in Russian].
6. Dellinger, R. P., Levy, M. M., & Carlet, J. M. (2009). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 36, 1394–1396.
7. Shapiro, N. I., Howell, M., & Talmor, D. (2005). A blueprint for a sepsis protocol. *Acad. Emerg. Med.*, 12, 352–359.

Сведения об авторах:

Курочкин М.Ю., д. мед. н., доцент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail kumiur@rambler.ru.

Давыдова А.Г., к. мед. н., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Городкова Ю.В., магистр каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 26.05.2014 г.



УДК 616–008.64:547.458.2]:[616.98:578.823.91]–08

О. В. Усачова, Н. В. Тарасенко

Місце лактазної недостатності в патогенезі ротавірусної інфекції та можливості її корекції

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ротавірусна інфекція, лактазна недостатність, діти раннього віку, грудне вигодовування, препарат лактази.

В останні роки активно вивчають патогенез ротавірусної інфекції, але залишаються не дослідженими динамічні зміни клініко-лабораторних ознак лактазної недостатності у дітей раннього віку на фоні цієї хвороби та методи їх корекції. З метою підвищення ефективності лікування ротавірусної інфекції у дітей раннього віку шляхом корекції вторинної лактазної недостатності виконали порівняльний аналіз основних клінічних і лабораторних проявів лактазної недостатності в динаміці ротавірусної інфекції у двох групах дітей (по 20 дітей у кожній) залежно від включення до схеми лікування препарату лактази. Використали загальноклінічні, біохімічні методи, виконали пробу Бенедикта та рН-метрію фекалій. Визначили, що у більшості дітей раннього віку на тлі ротавірусної інфекції реєструють клініко-лабораторні ознаки лактазної недостатності від перших днів хвороби. На тлі приймання препарату лактази відбувається швидше нівелювання діарейного синдрому, прискорення нормалізації показників рН калу і проби Бенедикта. Це свідчить про доцільність включення препарату лактази в комплексну терапію ротавірусної інфекції у дітей раннього віку на грудному вигодовуванні.

Место лактазной недостаточности в патогенезе ротавирусной инфекции и возможности ее коррекции

Е. В. Усачева, Н. В. Тарасенко

В последние годы активно изучают патогенез ротавирусной инфекции, тем не менее остаются не исследованными динамические изменения клинико-лабораторных признаков лактазной недостаточности на фоне этой болезни и методы ее коррекции. С целью повышения эффективности лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста путем коррекции вторичной лактазной недостаточности проведен сравнительный анализ основных клинических и лабораторных ее проявлений в динамике ротавирусной инфекции в двух группах детей (по 20 детей в каждой) в зависимости от ввода в лечение препарата лактазы. Использовали общеклинические, биохимические методы, провели пробу Бенедикта и рН-метрию фекалий. Установлено, что у большинства детей раннего возраста на фоне ротавирусной инфекции регистрируют клинико-лабораторные признаки лактазной недостаточности с первых дней болезни. На фоне приема препарата лактазы происходит более быстрое нивелирование диарейного синдрома, ускорение нормализации показателей рН кала и пробы Бенедикта. Это свидетельствует о целесообразности включения препарата лактазы в комплексную терапию ротавирусной инфекции у детей раннего возраста на грудном вскармливании.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, лактазная недостаточность, дети раннего возраста, грудное вскармливание, препарат лактазы.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 45–49

Place of lactase deficiency in the pathogenesis of rotavirus infection and possibilities of its correction

E. V. Usachova, N. V. Tarasenko

Aim. The pathogenesis of rotavirus infection has been actively studied recently, but the dynamic changes of clinical and laboratory signs of the lactase deficiency on the background of this disease and methods of their correction are still not investigated. The comparative analysis of the main clinical and laboratory manifestations of lactase deficiency in the dynamics of rotavirus infection was performed in two numerically equal children groups (20 children in each group), depending on the introduction of lactase in the therapy.

Methods and results. General clinical, biochemical methods, Benedict test and determination of faeces pH with the purpose of increase of efficiency of rotavirus infection treatment in early age children through the correction of secondary lactase deficiency were used. It is established that the majority of early age children on the background of rotavirus infection has clinical and laboratory signs of lactase deficiency from the first day of the disease. The purpose of the lactase in the complex therapy of rotavirus infection helps to speed up the leveling of diarrhea syndrome, to accelerate normalization of the parameters of the Benedict test and the faeces acidity.

Conclusion. It indicates the necessity of inclusion of lactase in the complex therapy of rotavirus infection in early age children.

Key words: Rotavirus infections, Lactase Deficiency, Infants, Breast Feeding, Lactase.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 45–49

Лактазна недостатність (ЛН) є найчастішим варіантом синдрому мальабсорбції у дітей [1,2]. Особливе значення проблема ЛН має в ранньому віці, оскільки саме в цей період молоко та молочні продукти є основною часткою раціону дитини, а лактоза становить приблизно 80–85% вуглеводів грудного молока і міститься в ньому в кількості 6–7 г/100 мл [3,4].

Продукти перетравлення вуглеводів всмоктуються з тонкої кишки в кров портальної венозної системи у формі моносахаридів [5]. У слизовій оболонці тонкого кишечника

міститься 5 дисахаридаз: лактаза, сахараза, мальтаза, ізо-мальтаза і трехалаза [5]. Активність усіх дисахаридаз зосереджена в пристінковому шарі слизу щіткової облямівки епітелію тонкого кишечника [6]. Розподіл лактази уздовж осі ворсинка-крипта відбувається нерівномірно. Клітини крипталної зони, що є зоною розмноження ентероцитів, рухаються в напрямку вершин ворсин, одночасно із процесом їх диференціювання. Кожні 5–6 діб відбувається оновлення клітин епітелію кишечника. Експериментально доведено, що високу активність дисахаридаз (лактази, саха-



рази, ізомальтази) забезпечують саме зрілі диференційовані ентероцити [7]. Лактаза розташована в апікальній частині ентероцита, чим і зумовлене частіше виникнення ЛН при пошкодженні слизової оболонки будь-якої етіології у порівнянні з дефіцитом інших ферментів.

Лактоза є поживним субстратом для молочнокислих бактерій (переважно лакто- і біфідобактерій), її невелике надходження в товсту кишку необхідне для закислення вмісту і формування нормального біоценозу кишечника [7–9]. Зброджування лактози відбувається з утворенням молочної та оцтової кислот, а також газів – діоксиду вуглецю, метану і водню. Утворені органічні кислоти стимулюють перистальтику кишечника, створюють кисле середовище, що перешкоджає розмноженню гнилісної флори. При надлишковому надходженні лактози в товсту кишку, що має місце при ЛН, виникає підвищення осмотичного тиску, кількісна і якісна зміна складу кишкової мікрофлори з розвитком клінічних проявів діарейного синдрому [10,11].

Клінічна картина ЛН визначається синдромом бродильної диспепсії: здуття живота, бурчання, неспокій дитини («кишкові кольки»), рідкі, водянисті, «тріскучі» випорожнення; характерна наявність вільної рідини – на пелюшці навколо калових мас помітна пляма рідини. Нерідко спостерігається блювання, зригування, частота випорожнень залежить від ступеня гіполактазії і може доходити до 10–15 разів на добу, що призводить до дегідратації [12,13].

Однією з причин ЛН є ротавірусна інфекція (РВІ) [5]. Останніми роками активно вивчають патогенез розвитку ЛН при цій хворобі [10]. Однак залишаються не вивченими динамічні зміни клініко-лабораторних ознак ЛН у дітей раннього віку з РВІ, методи її корекції.

Мета роботи

Підвищити ефективність лікування ротавірусної інфекції (РВІ) у дітей раннього віку шляхом вивчення клініко-лабораторних показників тяжкості лактазної недостатності та розробки методу її корекції.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження складалось із двох послідовних етапів. Мета першого етапу полягала в аналізі клініко-лабораторних ознак ЛН у дітей раннього віку в динаміці РВІ. Для цього обстежили 20 дітей із РВІ віком від 1 до 18 міс., що перебували на грудному вигодовуванні. Група дослідження сформована методом випадкової вибірки при надходженні дітей до дитячого кишкового відділення Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні (ЗОІКЛ) за період з 01.02.13 до 01.04.13 р. Діагноз РВІ встановлений на основі клінічної картини та підтверджений виявленням антигена ротавірусу в калі шляхом його тестування за допомогою тест-систем СІТО TEST ROTA фірми Pharmasco. Для верифікації діагнозу також здійснили бактеріологічне дослідження фекалій для ідентифікації ймовірного бактеріального збудника. Критерії відбору до групи спостереження: наявність РВІ, що підтверджена лабораторно, вік від 1 до 18 міс., перебування на грудному вигодовуванні, госпіталізація не пізніше ніж дві доби від появи перших симптомів захворювання, від-

сутність в анамнезі явищ ЛН, виключення ГКІ, що викликана патогенними бактеріями. Пацієнтів із хронічною чи вродженою патологією ШКТ та імунodefіцитом виключали із дослідження.

Серед пацієнтів – 11 (55%) хлопчиків і 9 (45%) дівчаток. Вікова структура: 1–6 міс. – 7 (35%) дітей, 6–12 міс. – 6 (30%) дітей, 12–18 міс. – 7 (35%) дітей, поділ за віком рівномірний.

Динамічне клінічне спостереження за дітьми здійснювали від дня госпіталізації і до виписування зі стаціонару. Усім дітям у динаміці виконали загальноклінічний огляд із фізикальним обстеженням органів і систем, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження сироватки крові (білірубін і його фракції, АЛАТ, АсАТ, тимолова проба, рівень глюкози крові, креатиніну, сечовини), визначення кетонів у сечі.

У всіх дітей групи спостереження тричі (у день госпіталізації, на 3 та 5 добу лікування) визначали вміст вуглеводів у фекаліях пробою Бенедикта, виконували рН-метрію фекалій. Також у динаміці від дня госпіталізації тричі (у відповідні терміни) проводили копроцитограму.

Усі діти основної групи отримували лікування згідно з наказом МОЗ України № 803 від 10.12.2007 р. «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей».

Контрольну групу сформували 30 дітей без ознак діареї, яких лікували стаціонарно в інфекційно-боксованому відділенні Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні (ЗОКДЛ) з приводу захворювань органів дихання (ринофарингіту та обструктивного бронхіту). Всім пацієнтам контрольної групи в день госпіталізації також виконували ротатест, за результатами якого виявили, що всі діти були рота-негативними. Основні критерії відбору дітей до групи контролю: вік від 1 до 18 міс., грудне вигодовування.

Крім того, до обстеження дітей залучали так, щоб вікові групи 1–6 міс., 6–12 міс. та старше за 12 міс. у процентному відношенні в основній і контрольній групах були майже однаковими.

Отже, у групі контролю діти до 6 міс. – 30% (9 дітей), 6–12 міс. – 40% (12 дітей), 12–18 міс. – 30% (9 дітей). Усім дітям групи контролю визначили кількість вуглеводів у фекаліях методом Бенедикта та виконали рН-метрію фекалій.

Мета наступного етапу дослідження полягала у визначенні ефективності препарату лактази в комплексній терапії РВІ. Здійснили порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників ЛН у двох групах дітей із РВІ. Перша група – пацієнти основної групи дослідження, які отримували базисну та симптоматичну терапію РВІ. До другої групи увійшли 20 дітей віком від 1 до 18 міс. на грудному вигодовуванні, хворих на РВІ. Ці пацієнти лікувались в дитячому кишковому відділенні ЗОІКЛ за період із 01.04.2013 й до 01.06.2013 р. і отримували в комплексній терапії препарат лактази (National Enzyme Company, США). До цієї групи включили таку саму кількість дітей, як і до першої, групи максимально близькі за віковим співвідношенням та статевим складом (табл. 1). Критерії відбору відповідали критеріям першої групи.

Препарат лактази призначали від першого дня пере-



бування у стаціонарі дітям другої групи в дозі 7 мг на кожні 100 мл грудного молока. Перед кожним годуванням грудьми фермент додавали до 10–15 мл зцідженного молока, яке залишали на 5 хвилин для ферментації та давали дитині. Після цього прикладали її до грудей.

Таблиця 1

Вікова структура груп спостереження

Вік	Перша група (n; %)	Друга група (n; %)
1–6 міс.	7; 35%	6; 30%
6–12 міс.	6; 30%	7; 35%
12–18 міс.	7; 35%	7; 35%

Примітка: вірогідних відмінностей за критерієм χ^2 немає.

Статистично результати опрацювали за допомогою програмних пакетів STATISTIKA v. 6.1 (SNANSOFT). На початковому етапі використовували графічний метод W-критерію Шапіро – Уїлка, перевіряли показники на відповідність їх нормальному розподілу. Досліджувані ознаки не мали нормального розподілу, тому для подальшого статистичного аналізу використовували непараметричні методи: частоти номінальних ознак порівнювали за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона; для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна – Уїтні; а також методи кореляційного аналізу за критерієм Спірмена.

Результати та їх обговорення

Діарейний синдром виявили в усіх дітей групи дослідження, в абсолютній більшості з них він характеризувався появою рясних водянистих, іноді пінистих випорожнень із кислим запахом, прозорих чи світло-жовтого кольору, без патологічних домішок, рідше із згустками слизу, неперетравлених часток. Маніфестацію діареї вже в першу добу захворювання спостерігали у 18 дітей (90%). У половини дітей (10 – 50%) максимальну виразність діареї відзначали в перші дві доби РВІ, частота випорожнень поступово знижувалась протягом наступної доби та зменшенням у них патологічних домішок (слизу, зелені). Ще 25% пацієнтів (5 дітей групи дослідження) мали наростаючий характер діареї

із максимальними її проявами із третьої до п'ятої доби хвороби включно. У 5 хворих діарейний синдром розвивався поступово із максимальною виразністю на другу-третю добу захворювання (8,4±0,8 разів на добу) та стрімким нівелюванням цього синдрому в наступні дні.

У середньому максимальну частоту дефекацій (8,0±1,3 разів на добу) визначали на 2,3±1,0 доби РВІ. Тривалість діареї у групі спостереження становила 7,7±1,2 доби (табл. 2).

Діарейний синдром у 95% хворих супроводжувався вираженими явищами метеоризму: здуттям живота, підвищенням газоутворення та флатуленцією, які з'являлись у перші дві доби хвороби і тривали в середньому 4,7±1,6 доби. У 95% хворих, яких обстежили, поряд із діареєю та метеоризмом із перших днів РВІ відзначали урчання кишечника, що тривало протягом 4,6±1,0 доби.

Треба відзначити, що 25% (5 дітей) досліджуваної групи мали другу хвилю діареї. Вона виникала на 8,2±1,0 доби РВІ на тлі попередньої нормалізації випорожнень, мала легший перебіг із частотою дефекацій 5,8±0,8 разів протягом доби і менш вираженими явищами метеоризму, а також була відносно нетривалою (2,8±0,4 доби).

Протягом лабораторного дослідження (табл. 3) виявили, що у більшості дітей (18 – 90%) уже в день госпіталізації підвищувався рівень вуглеводів у калі щодо вікових показників, дорівнюючи в середньому 0,6±0,3% (p<0,05).

Максимальний показник рівня вуглеводів у фекаліях реєстрували в першу добу у 10% (2) пацієнтів, на третю добу – у 80% (16), на п'яту добу – у 60% (12) дітей. Отже, у 50% дітей цей показник залишався на максимальних позначках від третьої до п'ятої доби включно. За нашими даними, середні показники проби Бенедикта підвищувались від 0,6±0,3% у день госпіталізації до 1,0±0,3% на третю добу, залишались майже на тому ж рівні (0,9±0,3%) на п'яту добу дослідження.

В абсолютній більшості хворих (16 дітей – 80%) у день госпіталізації визначали різко кислу рН калу – нижче 5,5 (в середньому 5,3±0,2), що характерно для бройдильної диспепсії (у групі контролю середній показник рН дорівнював 5,8±0,3; p<0,05). На третю добу РВІ показник рН калу залишався майже на тому ж рівні, становлячи 5,3±0,2, різко кислий – у 15 дітей (75%). На п'яту добу захворювання

Таблиця 2

Клінічні ознаки ЛН, які вивчали у дітей раннього віку з РВІ (n=20)

Показник	Частота спостережень n (%)	Характеристика		Тривалість (діб)	Наявність II хвилі	
		max значення (M±m)	день max виразності (M±m)		частота спостережень n (%)	день реєстрації (M±m)
Діарея	20 (100%)	8±1,3	2,3±1,0	7,7±1,2	5 (25%)	7,7±1,7
Блювання	12 (60%)	4,1±1,7	1,5±1,0	1,7±0,7	2 (10%)	5±1,2
Метеоризм	19 (95%)			4,7±1,6		
Урчання кишечника	19 (95%)			4,6±1,0		

Таблиця 3

Показники проби Бенедикта та рН-метрії калу дітей раннього віку групи 1 у динаміці РВІ (n=20)

Показник	День госпіталізації (M±m)	III доба (M±m)	V доба (M±m)	Контроль (n=30)
Загальна кількість вуглеводів у калі (%)	0,6±0,3*	1,0±0,3*	0,9±0,3*	0,14±0,1
рН калу	5,3±0,2*	5,3±0,2*	5,6±0,3	5,8±0,3

Примітка: * – p < 0 щодо групи контролю за критерієм Манна – Уїтні.



спостерігали певне підвищення кислотності фекалій – до $5,6 \pm 0,3$ в середньому.

У результаті аналізу копроцитограми виявили, що у день госпіталізації у більшості дітей вона мало відрізнялась від норми: нейтральний жир визначали лише у 5%, крохмаль – у 10%, перетравлену клітковину – у 60%, неперетравлену – у 20%, йодофільна флора наявна у фекаліях 50% дітей. На третій день спостереження показники копроцитограми свідчили про розвиток явищ ферментопатії вже у переважної більшості дітей: нейтральний жир визначали у 35% випадків, крохмаль – в 40%, перетравлену клітковину – в 90%, неперетравлену – у 65%. У фекаліях 45% хворих виявили йодофільну флору. На п'яту добу захворювання результати копроцитограми вказували на явища ферментопатії у ще більшої кількості хворих: у 55% дітей у калі наявний крохмаль, у 60% – нейтральний жир, у 85% – перетравлена клітковина, у 65% – йодофільна флора.

Отже, за даними клініко-лабораторних обстежень у більшості дітей раннього віку з РВІ, які перебували на грудному вигодовуванні, зареєстровані прояви ЛН, котра зберігалась тривало.

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників ЛН у хворих на РВІ залежно від виду лікування (без та із препаратом лактази) показав (рис. 1), що тривалість діареї у дітей, у патогенетичній терапії яких використовували препарат лактази, була вірогідно нижчою ($5,5 \pm 1,0$ доби) за відповідний показник пацієнтів першої групи ($7,7 \pm 1,2$ доби; $p < 0,05$). На тлі приймання лактази визначили позитивну тенденцію динаміки діарейного синдрому: у 80% він мав згасаючий характер із другої-третьої доби хвороби із прогресивним зниженням кількості випорожнень на добу, зменшенням у калі рідкої частини, а також патологічних домішок. Так, уже на четверту добу захворювання у дітей, які отримували препарат лактази, спостерігали зниження частоти випорожнень в середньому до $4,0 \pm 1,2$ раз на добу (в першій групі цей показник був вище – $5,4 \pm 1,4$ раз на добу), у 65% (13 хворих) випорожнення набули калового характеру, а у 50% (10 дітей) від четвертої доби РВІ у фекаліях не виявили патологічних домішок (слиз і зелень). У першій групі хворих тільки у 25% (5 дітей) і 20% (4 особи) відповідно спостерігали подібні показники на четверту добу РВІ.

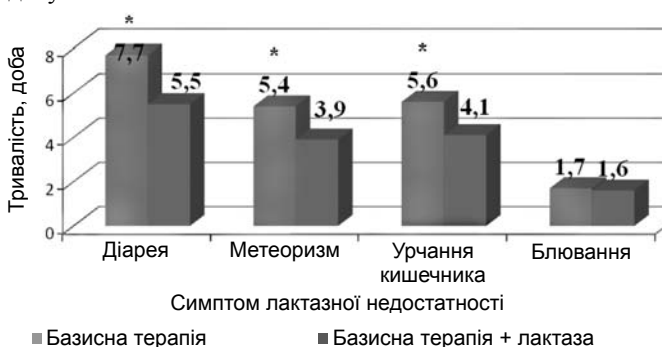


Рис. 1. Порівняльний аналіз тривалості основних клінічних симптомів вторинної ЛН у дітей залежно від виду терапії.

Примітка: * – $p < 0,05$ між групами спостереження.

Також слід зауважити, що жодна дитина із групи 2 не мала другої хвилі діареї, але її спостерігали у 25% дітей, які отримували тільки базисну та симптоматичну терапію, $p < 0,05$.

При об'єктивному обстеженні хворих, а також за результатами опитування матерів виявили різницю у ступені виразності та тривалості метеоризму в дітей обох груп. Так, уже на другу-третю добу від початку приймання лактази у більшості дітей групи зменшувались прояви кишкового метеоризму, покращувалась перистальтика кишечника, поліпшувався емоційний стан та апетит. Тривалість метеоризму та урчання кишечника в цій групі дітей були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів на базисній та симптоматичній терапії – $3,2 \pm 0,9$ та $3,5 \pm 1$ проти $4,7 \pm 1,6$ та $4,6 \pm 1,0$ відповідно ($p < 0,05$).

Результати порівняльного аналізу кількості вуглеводів у фекаліях дітей, які отримували базисну і симптоматичну терапію РВІ, та таких, у лікуванні яких додатково використовували лактазу (рис. 2), засвідчили: середні показники проби Бенедикта в день госпіталізації були майже однаковими ($0,6 \pm 0,3\%$ та $0,7 \pm 0,4\%$ відповідно). Також не було вірогідної різниці за цим показником на третю добу спостереження: $1,0 \pm 0,3\%$ у дітей першої групи проти $0,9 \pm 0,3\%$ у другій групі. Однак при аналізі показників проби Бенедикта на п'ятий день лікування в дітей другої групи відзначали позитивну динаміку: кількість вуглеводів у фекаліях зменшувалась майже вдвічі ($0,5 \pm 0,1\%$) у порівнянні із пацієнтами першої групи, які майже не мали динаміки цього показника ($0,9 \pm 0,3\%$) в аналогічний термін лікування ($p < 0,05$).

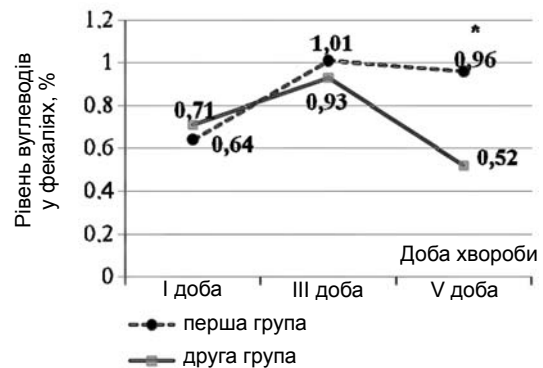


Рис. 2. Порівняльний аналіз показників проби Бенедикта у дітей із РВІ в динаміці спостереження залежно від виду терапії.

Примітка: * – $p < 0,05$ між групами спостереження; перша група – пацієнти, які отримували базисну терапію; друга група – пацієнти, які отримували базисну терапію і лактазу.

При аналізі змін показників кислотності фекалій у динаміці РВІ потрібно відзначити, що в день госпіталізації рН калу була різко кислою у дітей обох груп і в першій групі дорівнювала в середньому $5,3 \pm 0,2$, у другій – $5,2 \pm 0,3$. У дітей, які отримували препарат лактази, на третю добу дослідження помітили тенденцію до нормалізації рН ($5,5 \pm 0,5$) у порівнянні із дітьми першої групи, в яких в аналогічний термін динаміка відсутня ($5,3 \pm 0,2$), але показники не були вірогідними через значне стандартне відхилення. На третю добу лікування у 60% (13) дітей другої групи показники рН калу дорівнювали 5,5 і більше, аналогічну позитивну динаміку у цей же термін відзначали лише у 35% дітей першої групи. На п'яту добу спостереження 95% дітей, які отримували препарат лактази, мали кислу рН фекалій ($5,5-6,9$), котра в середньому дорівнювала $6,1 \pm 0,3$ (норма для дітей цього віку). У хворих першої групи в аналогічний термін також визначили тенденцію до нормалізації кислотності



фекалий (середній показник – 5,6±0,3), але у 20% дітей рН залишалась різко кислою (нижче ніж 5,5).

Аналізуючи та порівнюючи результати копроцитограм дітей обох груп, у першу добу лікування не помітили суттєвих відмінностей. На третю добу спостереження результати копроцитограми дітей обох груп також були подібними і свідчили про розвиток ферментопатії: нейтральний жир визначали в 45% випадків, перетравлену клітковину – в 90%, йодофільну флору – в 45%. Важливо, що в меншій кількості дітей у порівнянні із першою групою в калі визначали крохмаль (20% випадків проти 40% відповідно). Показники копроцитограм, що виконали на п'яту добу спостереження, у дітей, які отримували в лікуванні препарат лактази, свідчили про позитивну динаміку процесів перетравлення та усмокування щодо дітей першої групи. Так, крохмаль визначали лише у 5% хворих (проти 55% у першій групі), йодофільну флору – у 30% (проти 65% у першій групі), перетравлену клітковину – у 50% (в першій групі – у 85%). Лише нейтральний жир наявний майже в однаковій кількості дітей обох груп (в 60% хворих першої і 55% другої групи).

У жодному випадку призначення препарату лактази не спостерігали проявів побічних реакцій.

Висновки

У більшості дітей раннього віку на тлі РВІ зареєстрували клініко-лабораторні ознаки ЛН від перших днів хвороби, вони зберігались у термін понад п'ять днів.

Серед лабораторних ознак ЛН більш ранніми є зміни рН калу в бік кислого середовища (вже на першу-другу добу захворювання), а накопичення вуглеводів у фекаліях відбувається пізніше і досягає максимуму на третю добу хвороби.

Використання в патогенетичній терапії РВІ в дітей раннього віку, які перебувають на грудному вигодовуванні, препарату лактази прискорює одужання пацієнтів через скорочення термінів реєстрації клініко-лабораторних ознак ЛН.

На зменшення проявів ЛН у пацієнтів із РВІ, які приймали препарат лактази, вказує як швидке нівелювання діарейного синдрому, так і прискорення нормалізації показників рН калу і проби Бенедикта (на п'яту добу хвороби).

Список літератури

1. Хавкин А.И. Лактазная недостаточность / А.И. Хавкин, Н.С. Жигарева // Гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 78–82.
2. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью / [О.А. Кондракова, Л.Н. Мазанкова, А.М. Затевалов и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 74–81.
3. Зиятдинова Н.В. Лактазная недостаточность у детей / Н.В. Зиятдинова, Р.А. Файзуллина // Практическая медицина. – 2010. – № 3(42). – С. 44–47.
4. Grand R.J. Lactose malabsorption / R.J. Grand, R.K. Montgomery // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2008. – № 11(1). – P. 19–25.
5. Первичная и вторичная лактазная недостаточность / [М.Г. Ипатова, Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов и др.] // Фарма-тека. – 2013. – № 11. – С. 41–44.
6. Усенко Д.В. Лактазная недостаточность у детей / Д.В. Усенко, А.В. Горелов // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 78–82.
7. Самаль Т.Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста – современные подходы // Т.Н. Самаль, С.Е. Украинцев // Медицинская панорама. – 2004. – № 2. – С. 60–62.
8. Проблемные вопросы течения и терапии лактазной недостаточности у детей раннего возраста / [О.Г. Шадрин, Т.Л. Марушко, В.П. Мисник и др.] // Современная педиатрия. – 2011. – № 6(40). – С. 157–162.
9. Swagerty D.L. Lactose intolerance / D.L. Swagerty, A.D. Walling, R.M. Klein // Am. Fam. Physician. – 2002. – Vol. 65. – Suppl. 9. – P. 1845–1850.
10. Vesa T.H. Lactose intolerance / T.H. Vesa, P. Marteau, R. Korpela // J. Am. Coll. Nutr. – 2000. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. 165–175.
11. Марушко Ю.В. Проблема кишечных колик та лактазної недостатності у дітей / Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца, М.А. Аль-Наджар // Современная педиатрия. – 2012. – № 2(42). – С. 114–119.
12. Effect of exogenous β -galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study / [M. Montalto, G. Nucera, L. Santoro et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 59. – P. 489–493.
13. Herman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents / M.B. Heyman // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118(3). – P. 1279–1286.
2. Kondrakova, O. A., Mazankova, L. N., Zatevalov, A. M., Begiashvili, L. V., Babin, V. N., & Dubinin, A. V. (2008). Narushenie mikrobiocenoza kishechnika u detej rannego vozrasta s vtorichnoj laktaznoj nedostatochnost' yu [Intestinal microenvironmental disorders in babies with secondary lactase deficiency]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 2, 74–81. [in Russian].
3. Ziatdinova, N. V., & Faizullina, R. A. (2010). Laktaznaya nedostatochnost' u detej [Lactase deficiency at children]. *Prakticheskaya medicina*, 3(42), 44–47. [in Russian].
4. Grand, R. J., & Montgomery, R. K. (2008). Lactose malabsorption. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 11(1), 19–25. doi: 10.1007/s11938-008-0003-0.
5. Ipatova, M. G., Mukhina, Yu. G., & Shumilov, P. V., Chubarova, A. T., & Sheyanov, G. G. (2013). Pervichnaya i vtorichnaya laktaznaya nedostatochnost' [Primary and secondary lactase deficiency]. *Farmateka*, 11, 41–44. [in Russian].
6. Usenko, D. V., & Gorelov, A. V. (2009). Laktaznaya nedostatochnost' u detej [Lactase deficiency in children]. *Pediatriya*, 1, 33. [in Russian].
7. Samal', T. N., & Ukrainev, S. E. (2004). Laktaznaya nedostatochnost' u detej rannego vozrasta – sovremennye podkhody [Lactase deficiency in early age children – modern approaches]. *Medicinskaya panorama*, 2, 60–62. [in Belarus].
8. Shadrin, O. G., Marushko, T. L., Misnyk, V. P., Fysun, V. M., & Marushko, K. R. (2011). Problemnnye voprosy techeniya i terapii laktaznoj nedostatochnosti u detej rannego vozrasta [Challenges of the Clinical Features and Treatment of Lactose intolerance in infants]. *Sovremennaya pediatriya*, 6(40), 157–162. [in Ukrainian].
9. Swagerty, D. L., Walling, A. D., & Klein, R. M. (2002). Lactose intolerance. *Am Fam Physician*, 65(9), 1845–1850.
10. Vesa, T. H., Marteau, P., & Korpela, R. (2000). Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr*, 19, 165–175.
11. Marushko, Yu. V., Iovitsa, T. V., & Al-Nadzhar, M. A. (2012). Problema kyshkovykh kolok ta laktaznoi nedostatnosti u ditei [The problem of intestinal colic and lactase insufficiency in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 2 (42), 114–119. [in Ukrainian].
12. Montalto, M., Nucera, G., Santoro, L., Curigliano, V., Vastola, M., Covino, M. et al. (2005). Effect of exogenous β -galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr*, 59, 489–493. doi:10.1038/sj.ejcn.1602098.
13. Herman, M. B. (2006). Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 118 (3), 1279–1286.

Відомості про авторів:

Усачова О.В., д. мед. н., доцент каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kdib@mail.ru.

Тарасенко Н.В., магістр каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 10.06.2014 г.

В. А. Вишневецкий^{1,2}

Причины, диагностические ошибки при повреждениях периферических нервов конечностей

¹ГУ «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины»,²КУ «Городская клиническая больница №16», г. Днепропетровск**Ключевые слова:** периферические нервы, конечности, травмы, причины, диагностические ошибки.

Довольно высокий процент диагностических и других видов ошибок, а также возникающих осложнений указывает на актуальность проблемы повреждений периферических нервов в медицинском и социальном аспектах. С целью анализа и выяснения причин диагностических ошибок и осложнений провели клинично-неврологическое и электродиагностическое исследование у 72 пациентов с повреждениями периферических нервов верхних и нижних конечностей. Распределение пациентов проводили с учетом вида, степени повреждения нервов конечностей, а также формы нарушения целостности нервного ствола. Установлено, что наиболее частый процент повреждений лучевого нерва отмечали на уровне плеча, локтевого и срединного нерва – на уровне предплечья. Проанализированы тактико-диагностические ошибки, допускаемые хирургами при оказании медицинской помощи этой категории пациентов, уточнены основные причины ошибок и осложнений, которые отмечают при данном виде травм.

Причини, діагностичні помилки при ушкодженнях периферичних нервів кінцівок

В. О. Вишневецький

Доволі високий процент діагностичних та інших видів помилок, а також ускладнень, що виникають, вказує на актуальність проблеми ушкоджень периферичних нервів у медичному й соціальному аспектах. З метою аналізу і виявлення причин діагностичних помилок і ускладнень здійснили клініко-неврологічне й електродіагностичне дослідження у 72 пацієнтів з ушкодженнями периферичних нервів верхніх і нижніх кінцівок. Поділ пацієнтів на групи здійснили враховуючи вид, ступінь ушкоджень нервів кінцівок, а також форми порушень цілісності нервового стовбура. Найвищий процент випадків ушкоджень променевого нерва відзначили на рівні плеча, ліктьового та срединного нервів – на рівні передпліччя. Проаналізували тактико-діагностичні помилки, яких припускаються хірурги при наданні медичної допомоги цій категорії пацієнтів, уточнили основні причини помилок і ускладнень, що трапляються при цих травмах.

Ключові слова: периферичні нерви, кінцівки, пошкодження, причини, діагностичні помилки.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 50–55*

Reasons and diagnostic errors in cases of the peripheral nerves of extremities injuring

V. A. Vishnevskiy

Aim. Author presented the results of clinic-neurological and electrodiagnostical studying of 72 patients with injuries of upper and lower extremities. These injuries often are the heaviest form of motor and sensory disorders.

Methods and results. This type of traumatism is accompanied by long-term violations of ability to work and high level of disability (28-75% of cases). The distribution of patients in the study was carried out according to the type, degree of damage the nerves of limbs, and forms of disturbance of the integrity of the neural trunk. In our research the most frequent were the radial nerve injury on a shoulder, and the middle and the ulnar nerves on a forearm.

Conclusion. The author analyzed the tactics and diagnostic errors of surgeons by providing of the medical care for this category of patients, and specified the basic reasons of the errors and complications which take place with this type of injury.

Key words: Peripheral Nerves, Extremities, Injuries, Causes, Diagnostic Errors.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 50–55*

Травма периферических нервов конечностей (ПНК), по мнению многих авторов, составляет от 1,5 до 3,5% от общего травматизма в мирное время, а по утрате трудоспособности занимает одно из первых мест, приводя к стойкой инвалидизации в 28–75% случаях. Подавляющее большинство таких больных – лица молодого трудоспособного возраста [1,2,7,8].

Травма нервов на верхних конечностях возникает в области плеча и нижней трети предплечья и кисти (почти 55% всех поражений верхней конечности), около 20% из них сопровождается повреждением нескольких нервов. Повреждения в подмышечной области и верхней трети плеча, составляя всего 6% всех повреждений, достаточно часто (практически в половине случаев) сопровождаются повреждением двух и более нервов. Для нижней конечности

зоной риска является область нижней трети бедра – верхней трети голени, на которую приходится более 65% всех повреждений периферических нервов [3,5,6,11].

Единая классификация травм ПНК, к сожалению, до настоящего времени не разработана. Большинство из них существенно отличаются как по форме, так и по содержанию от других классификационных схем. При существующих классификациях повреждений периферических нервов не всегда прослеживаются соответствия между характером их травмы, морфологическими изменениями и клинической картиной. По нашему мнению и данным медицинской литературы, лучше выделять три формы нарушения целостности нервного ствола (морфологически) [1,7–9,12]:

- ушиб нерва;
- частичный анатомический перерыв;
- полный анатомический перерыв.



В клиническом течении повреждений нервов выделяют 5 периодов: а) острый (первые 3 недели после травмы); б) ранний (от 3 недель до 2–3 месяцев); в) промежуточный (от 2–3 до 6 месяцев); г) поздний (от 6 месяцев до 3–5 лет); д) отдаленный (3–5 лет и более после травмы).

Предлагаемая классификация, хотя и несколько объемна, но учитывает специфические особенности травм периферических нервов, помогает в клинической диагностике и выработке рациональных методов лечения.

Пострадавшие с ранениями нервов в срочной помощи не нуждаются, так как подобные повреждения непосредственно жизни больного не угрожают. Однако от качества медицинской помощи на всех этапах зависит как клиническое течение, так и прогноз. Если в остром периоде после травмы методы лечения этих больных почти целиком зависят от характера повреждения нервного ствола, то в дальнейшем существенное влияние оказывают различные осложнения с развитием рубцово-спаечных процессов и контрактур суставов [2,3,5,10–12].

Как свидетельствуют данные специализированной литературы, при переломах длинных трубчатых костей повреждения нервов отмечают в 1,5–16% случаев, а при вывихах в крупных суставах – от 1 до 6% случаев [1,2,5,8].

Достаточно часто травматизация нервов возникает при ушибах конечностей, и повреждения нервов при этом ведущие в клинической картине. Но к сожалению, практические врачи мало знакомы с морфологическими и патофизиологическими процессами, которые происходят в нерве при разных степенях его повреждения.

Различные ошибки диагностики и лечения среди поступивших в стационары имели место в 71,9–74,8% случаев повреждений нервов конечностей. Ошибки в хирургии нервов не только приводят к неудовлетворительным исходам и повторным операциям, но и являются причиной многочисленных осложнений: болевых синдромов, перивазоневрального склероза, миогенных и артрогенных контрактур и других вторичных нейродистрофических изменений в тканях конечностей, которые часто принимают необратимый или довольно стойкий характер и трудно поддаются лечению [1,7,8].

Причины травм ПНК: переломы ключицы, плеча, внутрисуставные переломы в локтевом суставе, переломы костей предплечья, большеберцовой кости в верхней и средней трети и головки малоберцовой кости, наличие колото-резаных, ушибленных, рубленых и огнестрельных ран. Происхождение этих повреждений было связано с бытовыми, производственными и огнестрельными травмами, а также ДТП [2,8,13].

Довольно высокий процент диагностических и других видов ошибок, а также возникающих осложнений указывает на актуальность данной проблемы в медицинском и социальном аспектах.

Ранняя диагностика повреждений нервов связана с определенными трудностями, так как для точного установления характера и тяжести повреждения нервного ствола нередко кроме клинического обследования необходимы

сложные параклинические диагностические исследования [8,9]. Длительное восстановление функции конечности, особенно после наложения шва нерва (ввиду естественного медленного процесса регенерации нервных волокон), вызывает у хирургов чувство неудовлетворенности своей работой [7,10].

До сих пор существуют различные точки зрения на методы лечения: допускается переоценка возможностей спонтанной регенерации нервных волокон, что приводит к преобладанию консервативных методов. Особенно много ошибок врачи допускают при политравме, когда все внимание направлено на борьбу с тяжелыми, угрожающими для жизни повреждениями, когда в основном проводятся реанимационные мероприятия [1,5,8]. При оказании первой помощи, если есть повреждения ПНК, не производится иммобилизация, что является существенной ошибкой, так как своевременная и правильная иммобилизация конечности предупреждает не только расхождение концов нервов, но и образование гематом вокруг нерва и внутри него и в других анатомических образованиях. Диагноз повреждения нерва устанавливаются через 3–4 недели и даже позже с момента травмы, при обнаружении у больных вторичных признаков денервации конечности [2,6,8,12].

Цель работы

Провести анализ и установить причины диагностических ошибок и осложнений, развивающихся при травмах периферических нервов конечностей.

Материалы и методы исследования

Изучили истории болезни 72 больных с повреждениями периферических нервов верхних и нижних конечностей, которые находились на обследовании и лечении в травматологической клинике КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 16» ДООС с 2010 по 2013 г.

Среди больных – 55 мужчин и 17 женщин. Возраст пациентов: от 14 до 20 лет – 5 (12,6%); 21–40 лет – 37 (51,2%); 41–60 лет – 23 (26,4%), 61 и старше – 7 (9,8%) больных. 42 (58,3%) пациента поступили из других лечебных учреждений города и области.

Для установления вида травм периферических нервов больных разделили на группы: первичные травмы – 46 человек, вторичные (ятрогенные) – 26 (табл. 1, 2).

Таблица 1

Первичные повреждения периферических нервов конечностей

Вид поврежденного нерва	Количество больных	%
Плечевое сплетение	2	4,3
Лучевой нерв	15	32,8
Срединный нерв	2	4,3
Локтевой нерв	6	13,1
Лучевой и срединный нерв	2	4,3
Срединный и локтевой нерв	7	15,2
Седалищный нерв	3	6,5
Бедренный нерв	1	2,2
Большеберцовый нерв	3	6,5
Малоберцовый нерв	5	10,8
Итого	46	100,0

Таблица 2

Вторичные повреждения периферических нервов конечностей (ятрогенные)

Вид поврежденного нерва	Количество больных	%
Лучевой нерв	14	53,8
Срединный и лучевой нерв	2	7,7
Седалищный нерв	2	7,7
Бедренный нерв	1	3,8
Большеберцовый нерв	1	3,8
Малоберцовый нерв	6	23,2
Итого	26	100,0

Травмы ПНК чаще всего возникали в быту, при ДТП, производственных и огнестрельных ранениях, а также были вызваны медицинскими манипуляциями и операциями.

Повреждения плечевого сплетения отмечены у 2 больных. У одного пациента возникло при переломе ключицы по типу верхнего паралича Duchenne – Erb с явлениями раздражения и выпадения чувствительности в наружных отделах плеча и предплечья и функции мышц проксимального отдела руки. У второго больного с несвежим подкрыльцовым вывихом головки плеча развился нижний паралич Dejerine – Klumpke с выпадением функции мышц дистального отдела руки и чувствительности кожи внутренних отделов кисти и предплечья. Повреждения лучевого нерва на уровне плеча отмечены у 15 пациентов: у 9 с закрытыми переломами плечевой кости со смещением отломков и у 6 пострадавших с резаными и рублеными ранами.

У 9 человек повреждения лучевого нерва имели место на уровне локтевого сустава при закрытых внутрисуставных переломах-вывихах, у 3 больных – при открытых повреждениях. У 1 пациента с огнестрельным ранением отмечены сочетанные повреждения лучевого-срединного нервов и срединного-локтевого нервов. У 6 человек с колото-резаными ранами на уровне нижней трети предплечья имели место повреждения сухожилий сгибателей кисти, лучевого и срединного нервов, у 3 больных – повреждения сухожилий сгибателей кисти, локтевого и срединного нервов.

Повреждения седалищного нерва отмечены у 3 больных с задне-верхним вывихом в тазобедренном суставе и переломами крыши вертлужной впадины. Первичные повреждения малоберцового нерва у 2 пациентов были связаны с переломами головки малоберцовой кости и большеберцовой кости в верхней трети.

Анализ частоты и причин ятрогенных повреждений ПНК показал частое повреждение лучевого нерва: у 8 из 14 (53,8%) пациентов – на уровне плеча, у 6 – в средней и нижней трети предплечья. В других случаях отмечено сочетание травмы лучевого и срединного нерва, а также срединного и локтевого нерва.

Проведено наблюдение 2 пациентов с невритами седалищного нерва. Механизм развития неврологических расстройств разный: в первом случае – инъекции лекарственного препарата (кордиамина) в ягодичную область, во втором – миграция в ягодичную область металлического стержня после остеосинтеза перелома бедра. Такие доволь-

но редкие осложнения описаны и другими авторами [1,8]. Невриты большеберцового нерва у 1 пациента и малоберцового нерва у 6 больных развивались после резекции опухолей различного генеза или как следствие применения компрессионно-дистракционных аппаратов (АВФ) на проксимальном отделе голени.

Анализ характера ошибок, допущенных на предыдущих этапах лечения до поступления в нашу клинику, показал наличие в ряде случаев дефектов хирургической техники, связанных с несовершенным знанием хирургами топографической анатомии периферических нервов при их восстановлении, и, как следствие, ведущих к нарушению взаимоотношений анатомо-топографических структур:

а) у 2 пациентов отмечено ошибочное сшивание центрального конца срединного нерва с периферическим концом сухожилия длинной ладонной мышцы;

б) у 3 больных были сшиты центральный конец локтевого нерва с периферическим концом сухожилия локтевого



Рис. 1. Топография мышц, сухожилий, нервов и сосудов предплечья.



Рис. 2. Примеры ошибочного сшивания нервов с сухожилиями на предплечье:

а) шов срединного нерва с периферическим концом сухожилия длинной ладонной мышцы; б) шов центрального конца локтевого нерва с сухожилием глубокого сгибателя пальцев кисти.

сгибателя пальцев (рис. 1, 2).

При ошибочном сшивании центрального конца нерва с периферическим концом сухожилия отмечают отсутствие активных движений в том или ином пальце, а также появление болей при пассивных движениях этого пальца и типичной иррадиацией болей в зону поврежденного нерва.

Травмы нервных стволов конечностей могут вызывать разнообразные по степени повреждения:

- невротмезис (полный и частичный перерыв) – нарушение анатомической целостности – диагностирован у 43 пациентов (59,7%);
- аксонотмезис – перерыв части осевых цилиндров при сохранении целостности эпинеурия (при компрессии или растяжении нерва) – у 19 пациентов (26,4%);



- невропраксия – микроструктурные повреждения без нарушения целостности осевых цилиндров, что обусловлено фокальной демиелинизацией, с приходящим нарушением невралной проводимости – у 10 пациентов (13,9%). Эти патологические изменения имели место при сотрясении и ушибах нерва.

Как видно из таблиц 1, 2, наиболее часто был травмирован лучевой нерв – 33 (45,8%) случая, в средней трети плеча это наблюдали после резекции головки лучевой кости при ее оскольчатых переломах. В нижней трети предплечья травматизации чаще подвергался срединный и локтевой нервы – 11 (15,3%) случаев. Это отмечали и другие авторы [1,5,8,11]. Согласно нашему анализу, из 72 больных оперированы 54 (75,0%), консервативное лечение проведено у 18 (25,0%).

Результаты и их обсуждение

Диагноз травмы нервных стволов в клинике ставили на основании клиничко-неврологического обследования и с использованием параклинических методов исследования: электронейромиографии, термотопографии, внутримышечной электромиографии, рентгенографии костей и суставов, в сложных случаях повреждений ПНК – МРТ.

Сложность диагностики обусловлена тем, что функция нерва нарушается одинаково как при анатомическом перерыве, так и без него, при полном функциональном блоке, в связи с ушибом, сдавлением, внутриволоковой гематомой или частичным его ранением. Наши наблюдения и данные специализированной литературы [1,4,7,8,12] подтверждают, что решающее значение в диагностике повреждений периферических нервных стволов имеет проводимость травмированного нерва и динамика расстройств проводимости.

Клинически полный перерыв проявляется вялым параличом мышц, иннервируемых поврежденным нервом, потерей чувствительности и угасанием рефлексов. Постепенно развивается атрофия мышц, отмечают умеренные трофические расстройства в виде похолодания и цианоза кожных покровов, их сухости. Через 2–3 недели наступает утрата или значительное снижение электровозбудимости мышц [4,8,9].

Частичная утрата проводимости нервом обычно обусловлена перерывом лишь части волокон, внутриволоковым кровоизлиянием, отеком, что клинически проявляется парезом соответствующих мышц и гипестезией в зоне иннервации поврежденного нерва. При этом, как правило, снижаются или полностью выпадают более дифференцированные виды чувствительности – чувство прикосновения, локализации, тепловой дифференцировки. Болевая и температурная чувствительность сохраняются. Данные научной литературы и наш опыт наблюдения больных в остром периоде после травмы показывают, что методы лечения таких пациентов почти целиком зависят от характера повреждения нервного ствола, в дальнейшем существенное влияние на это оказывают различные осложнения и развитие рубцово-спаечных процессов и контрактур.

Для неполного перерыва проводимости нервного ствола характерно появление болей и парестезий после травмы, а в более поздний период – трофических расстройств. Электровозбудимость мышц вначале может отсутствовать, но затем в той или иной степени восстанавливаться. Устанавливают такие биопотенциалы действия мышц за счет функции сохранившихся аксонов.

Повреждения нервных стволов часто сочетаются с повреждениями других тканей конечности: сосудов, мышц, костей, сухожилий. В связи с этим в клинической картине могут превалировать те или иные симптомы таких повреждений.

До сих пор существуют различные точки зрения на методы лечения травм нервов: допускается переоценка возможностей спонтанной регенерации нервных волокон, а консервативные тенденции мешают активному влиянию на процесс лечения больных с повреждением периферических нервов.

Анализируя отдаленные результаты лечения больных с данной патологией, установили, что динамика восстановления иннервации медленная. Даже при безупречно выполненном шве нерва осевые цилиндры центрального отрезка должны прорасти в ствол периферического отрезка на всем протяжении, на что уходит от 1,5 до 6–8–10 месяцев [2,4,10].

Морфологические исследования, проведенные авторами [4,9,10], показали: подвергшиеся воздействию механической травмы нервные стволы и осевые цилиндры уже на 3–5 сутки находятся в состоянии дегенерации и распада. Однако на 5–7 сутки, наряду с продолжающимся процессом валлеровской дегенерации осевых цилиндров периферической части нервного ствола, начинает развиваться прогрессивная реакция с появлением регенерирующих аксонов и капилляров в центральном конце нервного ствола. Кроме того, идет активное развитие молодой соединительной ткани, задерживающей рост нервных волокон, которые не могут ее прорасти. Начинается их реверсивный ход с образованием так называемых «войлочных сплетений» молодых аксонов. При этом часто образуются невромы центрального конца поврежденных нервов. В стволе нерва развивается фиброз, что также препятствует созреванию и росту регенерирующих аксонов. Регенерирующие возможности постепенно исчерпываются в течение 3–5 месяцев, и двигательная функция нерва поврежденной конечности восстанавливается очень медленно и далеко не всегда. Следует отметить, около 6% случаев повреждений были допущены при диагностике и лечении у пострадавших с политравмой, так как при оказании реанимационной помощи или проведении интенсивной терапии все внимание уделяется сохранению жизненно важных функций организма, а травма нервных стволов мало привлекает внимание врачей, часто ее не диагностируют.

Не можем согласиться с мнением достаточно многих хирургов и травматологов о так называемой «оправданной» отсрочке активного лечения повреждений ПНК до 8–10 и более месяцев. Только консервативное и особенно оперативное лечение в ранние сроки после травмы нервных стволов является наиболее эффективным. Оно должно проводиться, в крайнем случае, до 2 или 3–4 недель после травмы при постоянном неврологическом и электронейромиографическом контроле через каждый месяц.

При изолированных повреждениях нервных стволов, как правило, не возникают сложности при постановке диагноза. Однако, по нашим данным, в 19% случаев на догоспитальном этапе допущены такие ошибки: необоснованное или неправильное использование кровоостанавливающего

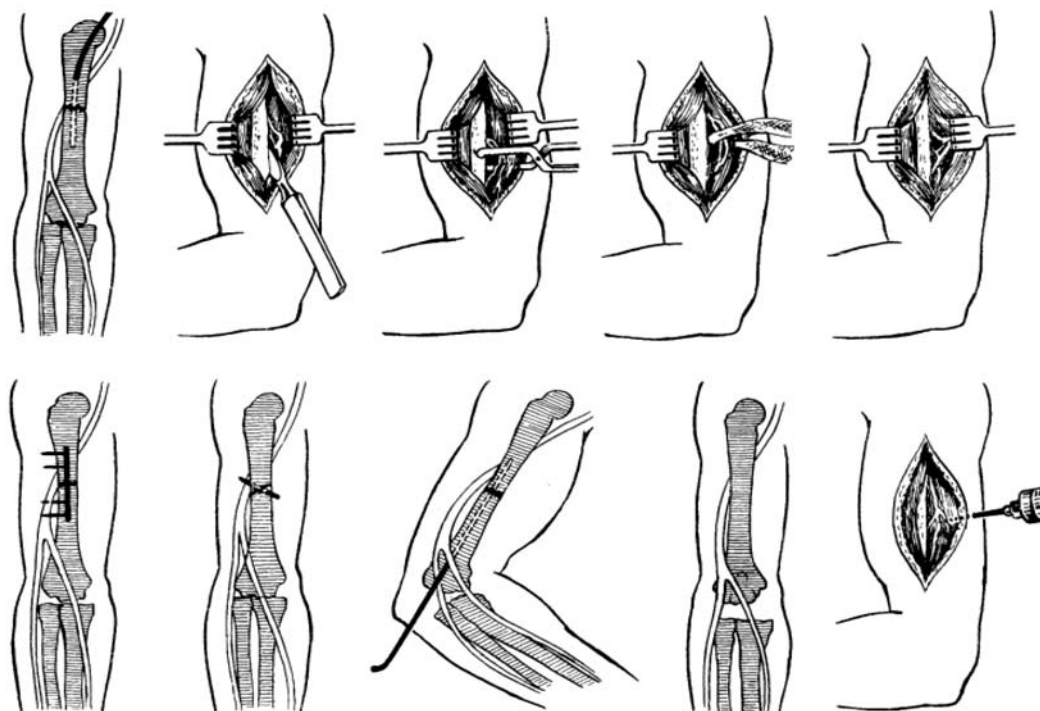


Рис. 3. Повреждения лучевого нерва при операциях и манипуляциях на плече.

жгута, иногда на срок более 2 часов, приводящее к ишемии нервного ствола; неустраненное сдавление конечности гипсовой повязкой.

Кроме того, фиксация конечности средствами транспортной иммобилизации на догоспитальном этапе не проводится или применяется в невыгодном функциональном положении для нерва. Это приводит к расхождению концов поврежденного нерва, увеличению гематом вокруг или внутри него.

Из лечебных ошибок, которые обычно допускают хирурги, мы отметили диагностические, тактические и технические:

- 1) отсутствие специального инструментария и оборудования для операций на нерве;
- 2) несоответствие квалификации хирурга и погрешности хирургической техники во время операции на нерве;
- 3) случаи сочетанных переломов костей конечностей и вывихов с повреждением одного или двух нервных стволов;
- 4) отказ от ПХО при небольших колотых и резаных ранах, несмотря на признаки повреждения нерва;
- 5) сшивание конца нерва с концом сухожилия;
- 6) вторичные повреждения ПНК во время операций и медицинских манипуляций, особенно после остеосинтеза переломов костей различными металлическими конструкциями и аппаратами внешней фиксации (АВФ);
- 7) инъекции лекарственных препаратов в область нерва;
- 8) отсутствие у врачей неврологической настороженности.

Для наглядности приводим изображение наиболее частых, по нашим данным, вариантов повреждения лучевого нерва (рис. 3).

Следовательно, установление причин и ошибок, а также их анализ поможет травматологам и хирургам снизить количество ошибок и осложнений при диагностике и лечении повреждений ПНК с использованием предлагаемой

классификации и выделением первичной и вторичной (ятрогенной) групп. В настоящее время диагностика и лечение травматических невропатий верхних и нижних конечностей не имеет стандартизированной общепринятой системы для оценки уровня, степени и характера этих повреждений. Поэтому клиницисты не только не застрахованы от ошибок, но и нередко заблуждаются в интерпретации результатов неврологического обследования и дополнительных методов исследования, которые позволят не только установить факт поражения нервного ствола, но и верифицировать степень повреждения нервных волокон.

Выводы

Травма периферических нервов конечностей составляет от 1,5 до 3,5% случаев общего травматизма, а по утрате трудоспособности занимает одно из первых мест, приводя к стойкой инвалидности в 28–75% случаев.

В настоящее время диагностика и лечение периферических нервов конечности не имеет стандартизированной общепринятой системы для оценки уровня, степени и характера этих травм.

Распределение пациентов по этиологии и уровням повреждения периферических нервов, на наш взгляд, помогло уточнить и объективизировать причины их травматизации, а также установить ошибки, допускаемые на этапах диагностики и лечения.

Наиболее часто на плече повреждению подвергаются стволы лучевого нерва (45,8%), на предплечье – срединного и локтевого нервов (15,3%). Тактика «оправданного выжидания» хирургами спонтанной реиннервации аксонов в нервном стволе в течение 8–10 месяцев приводит к неудовлетворительным результатам лечения и даже инвалидности.



Список литературы

1. Берстнев В.П. Диагностика и хирургическое лечение поврежденных нервов конечностей : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. / В.П. Берстнев. – Л., 1986. – 36 с.
2. Григорович К.А. Значение вида травм нерва для исхода повреждения нерва / К.А. Григорович // Вестник хирургии им. Грекова – 1976. – № 7. – С. 128–132.
3. Гришин И.Г. Диагностика и тактика лечения повреждений локтевого сосудисто-нервного пучка кисти / И.Г. Гришин, А.И. Крупаткин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1992. – № 2. – С. 3–7.
4. Кондрашов А.Н. Местная гипотермия в комплексном лечении открытых переломов длинных и трубчатых костей : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / А.Н. Кондрашов. – Днепропетровск, 1974. – 25 с.
5. Ушкодження променевого нерва, поєднані з переломом плечової кістки / Б.М. Лузан, О.С. Кучерук, М.М. Татарчук, Ю.В. Цимбалюк // Травма. – 2013. – Т. 14. – № 5. – С. 36–43.
6. Мателенок Е.М. Роль локтевого нерва в формировании контрактур локтевого сустава / Е.М. Мателенок // Ортопедия, травматология и ортопедия. – 1997. – № 4. – С. 26–29.
7. Ониани А.А. Обоснование сроков оперативных вмешательств при травматических повреждениях периферических нервов : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / А.А. Ониани. – Тбилиси, 1987. – 248 с.
8. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы / Я.Ю. Попелянский. – М. : Медицина, 1989. – 464 с.
9. Самоткин Б.А. Осложнения при лечении травм нервов конечностей / Б.А. Самоткин, А.Н. Соломин. – Л. : Медицина, 1987. – 96 с.
10. Страфун С.С. Клініко-електроміографічні стадії денерваційно-реіннерваційного процесу у м'язах кінцівок при ушкодженнях периферичних нервів / С.С. Страфун, О.Г. Гайко // Травма. – 2012. – Т. 13. – № 4. – С. 121–127.
11. Прикладные аспекты проблемы регенерации периферического нерва / [Ю.А. Чельшев, И.С. Рагинов, А.А. Кубицкий и др.] // Материалы научной конференции «Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей» / Военно-медицинская академия. – СПб., 2001. – С. 11.
12. De Franco M.J. Radial nerve injuries associated with humeral fractures / M.J. De Franco, J.N. Lawtow // J. Hand. Surg. Am. – 2006. – Vol. 31. – P. 655–663.
13. Stöhr M. Jatrogene Nerven Lasionen / M. Stöhr // Stuttgart. – New York, 1980 – 200 p.

References

1. Berstnev, V. P. (1986) *Diahnostika i khirurgicheskoe lechenie povrezhdenij nervov konechnosti* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnosis and surgical treatment of nerve damage of limbs. Dr. med. sci. diss.] Leningrad. [in Russian].
2. Grigorovich, K. A. (1976). *Znachenie vida travm nerva dlya iskhoda povrezhdeniya nerva* [The value of the type of nerves injuries for outcome of it damages]. *Vestnik khirurgii im. Grekova*, 7, 128–132. [in Russian].
3. Grishyn, I. H., & Krupatkin, A. I. (1992). *Diagnostika i taktika lecheniya povrezhdenij lokteвого сосудисто-нервного пучка* [Diagnosis and treatment tactics of injuries of the ulnar neurovascular bundle]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 2, 3–7. [in Ukrainian].
4. Kondrashov, A. N. (1974) *Mestnaya gipotermiya v kompleksnom lechenii otkrytykh perelomov dlinnukh i trubchatykh kostej* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [The local hypothermia in complex treatment of long bones fractures. (Extended abstract of candidate's thesis). Dnepropetrovsk. [in Ukrainian].
5. Luzan, B. M., Kucheruk, O. Ye., Tatarchuk, M. M., Tsymbaliuk, Yu. V. (2013). *Ushkodzhennia promenevogo nerva, poiednanni z perelomom plechovoi kistku* [Damage to the radial nerve, combined with fractures of the humerus]. *Travma*, 14(5), 36–43. [in Ukrainian].
6. Matelenok, Ye. M. (1997). *Rol' loktevogo nerva v formirovanii kontraktur loktevogo sustava* [The role of the ulnar nerve in the formation of contractures of the elbow joint]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 4, 26–29. [in Ukrainian].
7. Oniani, A. A. (1987) *Obosnovanie srokov operativnykh vmeshatel'stv pri travmaticheskikh povrezhdeniakh perifericheskikh nervov* (Dis...kand. med. nauk). [Justification of the terms to operative interventions in traumatic injuries of peripheral nerves. Dr. med. sci. diss.]. Tbilisi. [in Georgia].
8. Popelyanskij, Ya. Yu. (1989). *Bolezni perifericheskoy nervnoj sistemy* [The diseases of peripheral nervous system]. Moscow: Medicina. [in Russian].
9. Samotkin, B. A., & Solomin, A. N. (1987). *Oslozhneniya pri lechenii travm nervov konechnostej* [The complications of the treatment the traumas of nerves at the extremities injuries]. Leningrad: Medicina. [in Russian].
10. Strafun, S. S., & Haiko, O. H. (2012). *Kliniko-elektromiografichni stadii denervatsiino-reinnervatsiinoho protsessu u miazakh kintsivok pry ushkozhdzheniakh periferichnykh nerviv* [Clinical and electromyographical stages of denervation-reinnervation process in the muscles of the limbs with injuries of peripheral nerves]. *Travma*, 13(4), 121–127. [in Ukrainian].
11. Chelyshev, Yu. A., Rahinov, I. S., Kubitskii, A. A., Alekseeva, E. B., & Shahidylin, T. F. (2001) *Prikladnye aspekty problemy reheneratsii perifericheskoho nerva* [Applied aspects of the regeneration the peripheral nerves] Proceedings of the Scientific Conference «The materials of scientific conference «The morphological aspects of hystogenesis and tissue regeneration», (S. 11). Saint Petersburg. [in Russian].
12. De Franco, M. J., & Lawtow, J. N. (2006). *Radial nerve injuries associated with humeral fractures*. *J. Hand. Surg. Am.*, 31, 655–663.
13. Stöhr, M. (1980) *Jatrogene Nerven Lasionen*. Stuttgart: New York.

Сведения об авторе:

Вишневыский В.А., заслуженный врач Украины, д. мед. н., доцент, ГУ «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины», главный врач КУ «Городская клиническая больница № 16», E-mail: vishnevskiy@pochta.com.

Поступила в редакцию 13.06.2014 г.



УДК165.194:616.831-005.4-036.81-092

А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов, Л. В. Новикова

Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом

*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** *мозговой ишемический полушарный инсульт, острый период, когнитивные нарушения.*

Актуальны исследования, направленные на верификацию когнитивных нарушений у пациентов с мозговым инсультом уже в остром периоде заболевания для последующей своевременной оптимизации лечебных мероприятий. С целью изучения особенностей и динамики когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом в остром периоде заболевания провели клинично-компьютерно-томографическое исследование 41 пациента. Установили, что больные с повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом характеризуются более низким суммарным баллом по шкалам Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment и Frontal Assessment Battery. В структуре когнитивного дефицита при первичном мозговом ишемическом полушарном инсульте доминируют умеренные когнитивные нарушения, при повторном – деменция легкой и умеренной степени выраженности. Отмечен транзиторный характер нарушений перцептивно-гностической сферы у больных в остром периоде первичного мозгового ишемического полушарного инсульта. Установлены ведущие когнитивные домены, дисфункция которых ассоциирована с более выраженным когнитивным дефицитом у больных повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом.

Особливості і динаміка когнітивних порушень у хворих на первинний і вторинний мозковий ішемічний півкульовий інсульт

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов, Л. В. Новикова

Актуальними є дослідження, що спрямовані на верифікацію когнітивних порушень у пацієнтів із мозковим інсультом уже в гострому періоді захворювання для своєчасної оптимізації лікувальних заходів. З метою вивчення особливостей і динаміки когнітивних порушень у хворих на первинний і повторний мозковий ішемічний півкульовий інсульт у гострому періоді захворювання здійснили клініко-комп'ютерно-томографічне дослідження 41 пацієнта. Виявили, що хворі із повторним мозковим ішемічним півкульовим інсультом характеризуються нижчим сумарним балом за шкалами Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment і Frontal Assessment Battery. У структурі когнітивного дефіциту при первинному мозковому ішемічному півкульовому інсульті домінують помірні когнітивні порушення, при повторному – деменція легкого та помірного ступеня вираженості. Виявили транзиторний характер порушень перцептивно-гностичної сфери у хворих у гострому періоді первинного мозкового ішемічного півкульового інсульту. Встановили провідні когнітивні домени, дисфункція яких асоційована з більш вираженим когнітивним дефіцитом у хворих на повторний мозковий ішемічний півкульовий інсульт.

Ключові слова: *мозковий ішемічний півкульовий інсульт, гострий період, когнітивні порушення.**Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 56–59*

Characteristics and dynamics of cognitive impairment in patients with primary and recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke

А. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов, Л. В. Новикова

Aim. The results of clinical, computerized tomographic investigation in 41 patients in acute period of brain ischemic supratentorial stroke are described in the article.

Materials and methods. It was detected that patients with recurrent ischemic supratentorial stroke are characterized with lower summary score by Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and Frontal Assessment Battery scales than those with first stroke episode. It was revealed that moderate cognitive disturbances are prevailed in the structure of cognitive disorders in primary stroke, while in recurrent brain ischemia mild and moderate dementia is dominated.

Conclusions. Transitory type of perception-gnostic field violations in primary ischemic supratentorial stroke was established. The leading cognitive domains which are associated with expressed cognitive disfunction in patients with recurrent brain ischemia are detected.

Key words: *Cerebral Ischemic Hemispheric Stroke, Acute period, Cognitive Impairments.**Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 56–59*

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой инсульт (МИ) – глобальная медико-социальная проблема современной ангионеврологии, которая занимает ведущие места в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира. В настоящее время эта патология получила масштаб мировой пандемии. Ежегодно регистрируют свыше 16 млн новых случаев МИ и около 7 млн смертей от него. В Украине в 2013 г. зарегистрировали 111 953 случаев МИ. Одни из наиболее значимых постинсультных осложнений – когнитивные нарушения, которые существенно нарушают мотивацию пациентов и

тем самым значительно затрудняют их реабилитацию на всех этапах, являясь причиной высокой уровня социально-трудовой дезадаптации, что имеет не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость [1,2,3,8].

На основании мета-анализа опубликованных к настоящему времени результатов эпидемиологических исследований установлено, что когнитивные нарушения различной степени выраженности устанавливаются у 40–90% пациентов с МИ в первые 2 недели заболевания. Согласно данным ВОЗ, перенесенный МИ повышает риск развития сосудистой деменции в 4–12 раз. Так, постинсультная деменция развивается у 5–40% лиц, перенесших МИ, в первые 6 месяцев,



при этом у 30% больных возникают предементные когнитивные нарушения. Прямые и непрямые затраты на лечение одного пациента с инсультом в европейских странах составляют 55–73 тыс. долларов США, одного пациента с деменцией – 13,5–24 тыс. долларов США [4–7]. Названные медико-социальные аспекты обосновывают актуальность проведения исследований, направленных на верификацию когнитивных нарушений у пациентов с МИ уже в остром периоде заболевания для последующей своевременной оптимизации лечебных мероприятий.

Цель работы

Изучить особенности и динамику когнитивных нарушений (КН) у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) в остром периоде заболевания.

Пациенты и методы исследования

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета (научный руководитель – д. мед. н., профессор А. А. Козелкин) на базе отделения острых нарушений мозгового кровообращения Запорожского городского ангионеврологического центра проведено открытое, сравнительное, проспективное, когортное исследование, которое включало комплексное клинико-параclinical обследование 41 больного (26 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 45 до 85 лет (средний возраст – $66,4 \pm 1,4$ года) в остром периоде левополушарного (2 больных) и правополушарного (39 больных) МИПИ. Первую группу наблюдения составили 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин, средний возраст – $65,6 \pm 1,6$ лет), у которых МИПИ развился впервые. Вторую группу составили 13 пациентов (7 мужчин и 6 женщин, средний возраст – $68,1 \pm 2,5$ лет) с повторным МИПИ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, латерализации очага и исходному уровню неврологического дефицита.

Все больные госпитализированы в течение 24 часов от дебюта очагового неврологического дефицита. Диагноз МИПИ устанавливали на основании клинических критериев и результатов компьютерно-томографического исследования головного мозга, проведенного с помощью мультиспирального компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ). Критерии исключения: инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, геморрагический или смешанный тип мозгового инсульта, афатические нарушения, психомоторное возбуждение, наличие онкологической и декомпенсированной соматической патологии, сахарного диабета, гипотиреоза и анамнестических данных о злоупотреблении алкоголем.

Всем пациентам проводили динамическое клинико-неврологическое исследование по специально разработанному протоколу, с целью количественного учета выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта NIH в дебюте и динамике заболевания. Когнитивный статус оценивали в первые 72 часа от дебюта очагового неврологического дефицита и на 10–13 сутки заболевания по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Frontal Assessment Battery (FAB), при этом отсутствию когнитивных нарушений соответствовало значение суммарного балла 28–30 по шкале

MMSE и 26–30 по шкале MoCA, умеренные когнитивные нарушения диагностировали при значении 24–27 баллов по шкале MMSE, деменцию легкой степени выраженности – при суммарном балле 20–23 по шкале MMSE, деменцию умеренной степени выраженности – 11–19 баллов по шкале MMSE. Клинико-социальный исход острого периода МИПИ определяли по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 21 сутки заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA; серийный номер AXXR712D833214FAN5). В связи с тем, что распределение большинства показателей не соответствовало законам нормальности согласно тесту Шапиро – Уилка, описательная статистика представлена в виде значения медианы и межквартильного размаха. Для установления различий медиан исследуемых параметров использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона для связанных и несвязанных выборок соответственно, для оценки силы связи качественных (дискретных) признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона и коэффициент Крамера (V). Критическим для отклонения соответствующих статистических гипотез был уровень значимости указанных критериев $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе больных первичным МИПИ в 1–3 сутки заболевания когнитивный дефицит различной степени выраженности по шкале MMSE установлен у 17 (60,7%) пациентов, на 10–13 сутки – у 12 (42,9%), при этом в 88,2% и 91,7% доминировали умеренные когнитивные нарушения. В группе пациентов с повторным МИПИ когнитивный дефицит различной степени выраженности по шкале MMSE отмечен у 12 (92,3%) и 13 (100,0%) больных в 1–3 и 10–13 сутки соответственно, при этом деменция легкой степени диагностирована у 4 (33,3%) пациентов с когнитивными нарушениями в 1–3 сутки и у 3 (23,1%) – на 10–13 сутки заболевания, деменция умеренной степени выраженности – у 3 (25,0%) пациентов с когнитивными нарушениями в 1–3 сутки и у 5 (38,5%) лиц – на 10–13 сутки заболевания.

На основании сравнительного анализа частот градаций суммарного балла по шкале MMSE установлено, что повторный МИПИ ассоциирован с более выраженной когнитивной дисфункцией в 1–3 (критерий χ^2 Пирсона=13,291, $p=0,004$; коэффициент Крамера V=0,57) и 10–13 сутки заболевания (критерий χ^2 Пирсона=21,662, $p=0,0001$; коэффициент Крамера V=0,73) (рис. 1, 2).

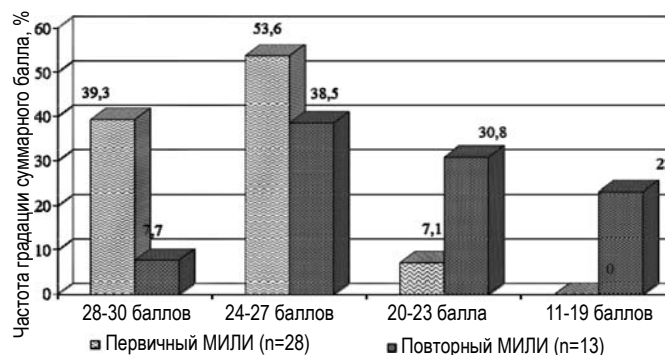


Рис. 1. Частота градаций суммарного балла по шкале MMSE у больных первичным и повторным МИПИ на 1–3 сутки заболевания.

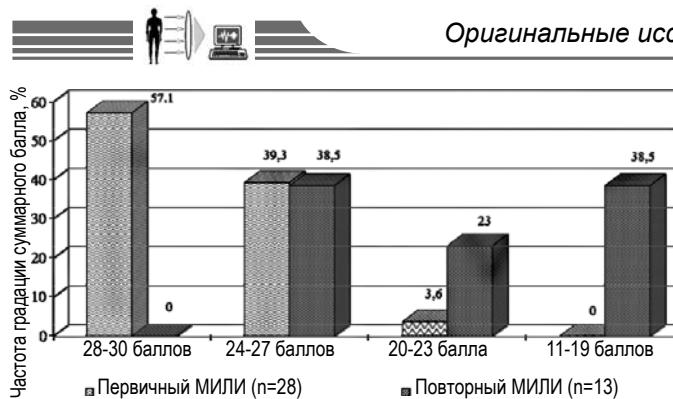


Рис. 2. Частота градаций суммарного балла по шкале MMSE у больных первичным и повторным МИПИ на 10–13 сутки заболевания.

Пациенты с повторным МИПИ во всех контрольных точках наблюдения характеризовались достоверно более глубоким когнитивным дефицитом (табл. 1).

Значения суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA и FAB у больных повторным МИПИ в 1–3 сутки заболевания составили 23 (20–25), 22 (17–23) и 14 (13–15) соответственно, что было достоверно ниже уровней аналогичных показателей на 14,8% ($p<0,01$), 15,4% ($p<0,01$) и 17,6% ($p<0,01$) в группе пациентов, у которых МИПИ развился впервые. Указанные межгрупповые отличия формировались за счет более выраженной у больных повторным МИПИ

дисфункции таких когнитивных доменов: аллопсихическая ориентация (8 (7–10) баллов против 10 (9–10) по шкале MMSE, $p<0,05$; 4 (3–6) балла против 6 (5–6) по шкале MoCA, $p<0,01$), внимание и счет (3 (1–3) балла против 5 (4–5) по шкале MMSE, $p<0,01$); 4 (3–5) балла против 6 (5–6) по шкале MoCA, $p<0,01$), оптико-пространственная деятельность (3 (2–4) балла против 4 (3,75–5) по шкале MoCA, $p<0,01$), память (1 (1–2) балл против 3 (2–4) по шкале MoCA, $p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о более высокой информативности шкалы MoCA в сравнении со шкалой MMSE в аспекте верификации структуры когнитивных нарушений у больных в остром периоде МИПИ, что обосновывает целесообразность комплексного использования этих шкал.

Лобная дисфункция по шкале FAB у пациентов с повторным МИПИ в 1–3 сутки также была более выраженной (14 (13–15) баллов против 17 (15,75–18), $p<0,01$) и характеризовалась доминированием нарушений беглости речи (2 (2–3) балла против 3 (2,75–3), $p<0,05$) и усложненной реакции выбора (2 (2–2) балла против 3 (2–3), $p<0,05$).

На 10–13 сутки такая структура межгрупповых отличий сохранялась: значения суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA и FAB у больных повторным МИПИ составили 24 (21–26), 22 (16–23) и 14 (13–15) соответственно, что было достоверно ниже уровней аналогичных показателей на

Таблица 1

Уровень когнитивного дефицита по шкалам MMSE, MoCA и FAB у больных в динамике течения острого периода первичного и повторного мозгового ишемического полушарного инсульта

Шкала, когнитивный домен		Сутки заболевания, группа наблюдения, балл Ме (Q1-Q3)			
		1–3 сутки		10–13 сутки	
		1 группа первичный МИПИ (n=28)	2 группа повторный МИПИ (n=13)	1 группа первичный МИПИ (n=28)	2 группа повторный МИПИ (n=13)
MMSE	Аллопсихическая ориентация	10 (9–10)	8 (7–10)*	10 (9–10)	9 (7–10)*
	Восприятие	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)
	Внимание и счет	5 (4–5)	3 (1–3)**	5 (4–5)	2 (2–4)**
	Память	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (2–3)	2 (1–3)
	Перцептивно-гностическая сфера	8 (8–9)	8 (6–8)	9 (8–9)#	8 (6–8)**
	Сумма	27 (25–29)	23 (20–25) **	28 (27–29) ##	24 (21–26) **
MoCA	Оптико-пространственная деятельность	4 (3,75–5)	3 (2–4) **	5 (3,75–5)	3 (2–4)**
	Называние	3 (3–3)	3 (2–3)	3 (3–3)	3 (3–3)
	Внимание и счет	6 (5–6)	4 (3–5)**	6 (5–6)	4 (3–5)**
	Речь	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (1–2)
	Скорость слов за 1 минуту	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (0–1)
	Абстрактное мышление	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (2–2)
	Отсроченное воспроизведение (память)	3 (2–4)	1 (1–2)**	4 (2–4)	1 (1–2) **
	Аллопсихическая ориентация	6 (5–6)	4 (3–6)**	6 (5–6)	5 (4–5)**
	Сумма	26 (24–27,25)	22 (17–23)**	27 (25–29)	22 (16–23) **
FAB	Обобщение	3 (3–3)	3 (2–3)	3 (3–3)	3 (3–3)
	Беглость речи	3 (2,75–3)	2 (2–3)*	3 (2,75–3)	2 (2–3)*
	Динамический праксис	3 (3–3)	3 (2–3)	3 (3–3)	2 (2–3)**
	Простая реакция выбора	3 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	2 (2–3)
	Усложненная реакция выбора	3 (2–3)	2 (2–2)*	3 (2–3)	2 (2–2)*
	Хватательные феномены	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)
		Сумма	17 (15,75–18)	14 (13–15)**	17 (16–17,25)

Примечание: МИПИ – мозговой ишемический полушарный инсульт; MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal Cognitive Assessment, FAB – Frontal Assessment Battery, Me (Q1–Q3) – медиана (нижний квартиль – верхний квартиль), * – достоверность различий с 1 группой по критерию Манна – Уитни $p<0,05$, ** – достоверность различий с 1 группой по критерию Манна – Уитни $p<0,01$, # – достоверность различий с параметрами на 1–3 сутки по критерию Вилкоксона $p<0,05$; ## – достоверность различий с параметрами на 1–3 сутки по критерию Вилкоксона $p<0,01$.



14,3% ($p < 0,01$), 18,5% ($p < 0,01$) и 17,6% ($p < 0,01$) в группе пациентов с первичным МИПИ. Характерно также появление в данной контрольной точке наблюдения статистически значимых различий групп пациентов по параметрам перцептивно-гностической сферы (8 (6–8) баллов против 9 (8–9) по шкале MMSE, $p < 0,01$) и динамического праксиса (2 (2–3) балла против 3 (3–3) по шкале FAB, $p < 0,01$).

В группе больных первичным МИПИ на 10–13 сутки зарегистрирована незначительная редукция когнитивного дефицита по шкале MMSE в форме достоверного увеличения значения медианы суммарного балла с 27 (25–29) до 28 (27–29) ($\Delta\% = +3,7$, $p < 0,01$) за счет улучшения функций перцептивно-гностической сферы, тогда как у пациентов с повторным МИПИ когнитивные нарушения в динамике течения острого периода заболевания носили стойкий характер и ассоциировались с тенденцией к более высокому баллу по МШР на 21 сутки заболевания.

Обратимый характер нарушений перцептивно-гностической сферы у пациентов в остром периоде первичного МИПИ, по нашему мнению, обусловлен определенной сохранностью компенсаторных механизмов. Наличие более выраженного когнитивного дефицита в дебюте повторного МИПИ без признаков редукции в динамике течения острого периода заболевания, вероятно, обусловлено недостаточностью саногенетических механизмов в условиях прогрессирующей церебральной перфузионной недостаточности и подтверждает положение о высокой значимости острой церебральной ишемии в реализации активирующих влияний на нейрональный апоптоз в супратенториальных структурах. Для уточнения патогенетических механизмов формирования и прогрессирования когнитивных наруше-

ний в остром периоде первичного и повторного МИПИ целесообразно проведение клинко-морфофункциональных сопоставлений в рамках проспективных исследований соответствующей статистической мощности.

Выводы

У больных первичным мозговым ишемическим полушарным инсультом когнитивный дефицит по шкале MMSE устанавливается у 60,7% на 1–3 сутки, у 42,9% – на 10–13 сутки заболевания. Он представлен преимущественно умеренными когнитивными нарушениями. При повторном мозговом ишемическом полушарном инсульте когнитивные нарушения по шкале MMSE определяют у 92,3% больных на 1–3 сутки, у 100,0% – на 10–13 сутки заболевания, при этом доминирует деменция легкой и умеренной степени выраженности.

Пациенты с повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом характеризуются более выраженным когнитивным дефицитом по шкалам MMSE ($p < 0,01$), MoCA ($p < 0,01$) и FAB ($p < 0,01$) на 1–3 и 10–13 сутки заболевания в сравнении с больными, у которых мозговой ишемический полушарный инсульт развился впервые.

Нарушения перцептивно-гностических функций у больных в остром периоде первичного мозгового ишемического полушарного инсульта носят транзиторный характер. Более выраженный когнитивный дефицит у пациентов с повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом в дебюте заболевания реализуется в сфере аллопсихической ориентации, внимания и счета, памяти, оптико-пространственной деятельности с последующим углублением нарушений перцептивно-гностических функций и динамического праксиса.

Список литературы

1. Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений / Н.Ю. Бачинская // *Нейро News*. – 2010. – № 2/1. – С. 12–17.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений / О.С. Левин, М.А. Дударова, Н.И. Усольцева // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 5–12.
3. Шахпаронова Н.В. Нейропротекторная терапия в реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга / Н.В. Шахпаронова. А.С. Кадыков // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2011. – Т. 1. – С. 23–27.
4. Advani S. Post-stroke cognitive impairment after 3 months / S. Advani, U. Sundar // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2010. – № 13(1). – P. 42–46.
5. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors / [E.M. Khedr, Sh.A. Hamed, H.K. El-Shereef et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2009. – № 5. – P. 103–116.
6. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes / [S.D.J. Makin, S. Turpin, M.S. Dennis et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – № 84. – P. 893–900.
7. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors / [L.M. Allan, E.N. Rowan, M.J. Firbank et al.] // *Brain*. – 2011. – № 134. – P. 3716–3727. doi: 10.1093/brain/awr273.
8. Riordan H.J. Влияние инсульта на когнитивную сферу / H.J. Riordan, L.A. Flashman // *Международный неврологический журнал*. – 2011. – № 2(40). – С. 57.

References

1. Bachynskaya, N. Yu. (2010) Sindrom umerennikh kognitivnykh narushenij [Syndrome of mild cognitive impairment]. *Neuro News*, 2/1, 12–17. [in Ukrainian].
2. Levin, O. S., Dudarova, M. A., & Usolceva, N. I. (2010) Diagnostika i lechenie postinsultnykh kognitivnykh narushenij [Diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairment]. *Consilium Medicum*, 12(2), 5–12. [in Russian].
3. Shakhparanova, N. V., & Kadikov, A. S. (2011) Nejroprotektornaya terapiya v rehabilitacii bolnykh s postinsul'tnymi kognitivnymi narusheniyami v profilaktike demencii pri khronicheskikh sosedistikh zabolevaniyakh mozga [Neuroprotective therapy in the rehabilitation of patients with post-stroke cognitive impairment and dementia in the prevention of chronic vascular diseases of the brain]. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*, 1, 23–27. [in Russian].
4. Advani, S., & Sundar, U. (2010) Post-stroke cognitive impairment after 3 months. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13(1), 42–46.
5. Khedr, E. M., Hamed, Sh. A., El-Shereef, H. K., et al. (2009) Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 103–116.
6. Makin, S. D. J., Turpin, S., Dennis, M. S., et al. (2013) Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 893–900.
7. Allan, L. M., Rowan, E. N., Firbank, M. J., et al. (2011) Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain*, 134, 3716–3727. doi: 10.1093/brain/awr273.
8. Riordan, H. J., & Flashman, L. A. (2011) Vliyaniye insulta na kognitivnyuyu sferu (Impact of stroke on cognitive functions). *Mezhdunarodniy neurologicheskiy zhurnal*, 2(40), 57.

Сведения об авторах:

Козелкин А.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет.

Кузнецов А.А., ассистент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет.

Новикова Л.В., студентка VI курса, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: Novikova_med@rambler.ru.

Поступила в редакцию 17.06.2014 г.



УДК 614.7:616.89 – 008 – 053.9

В. І. Клименко, І. В. Смірнова

Чинники ризику виникнення стоматологічних захворювань у населення працездатного віку великого промислового міста

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: чинники ризику, стоматологічні захворювання, працездатний вік.

За рівнем захворювань зубів і ротової порожнини серед населення Україна випереджає країни Євросоюзу. З метою визначення причин, що призводять до виникнення стоматологічних захворювань серед населення працездатного віку великого промислового міста, провели анкетування та оцінювання стоматологічного статусу 369 осіб віком від 35 до 44 років, розраховуючи відношення шансів. Найвпливовішими чинниками, що призводять до підвищення індексу Гріна – Вермільона, є особиста гігієна порожнини рота, спосіб життя, соціально-економічні та медико-організаційні причини. На підвищення інтенсивності карієсу (індекс КПП) найбільший вплив має причина звернення за медичною допомогою до лікаря-стоматолога: гострий біль чи планове відвідування, а також доступність стоматологічної допомоги. Це свідчить про недосконалість організації стоматологічної допомоги цій категорії населення.

Факторы риска возникновения стоматологических заболеваний у населения трудоспособного возраста крупного промышленного города

В. И. Клименко, И. В. Смирнова

По уровню заболеваний зубов и полости рта среди населения Украина опережает страны Евросоюза. С целью определения факторов, приводящих к возникновению стоматологических заболеваний среди населения трудоспособного возраста крупного промышленного города, проведено анкетирование и оценка стоматологического статуса у 369 человек в возрасте от 35 до 44 лет с расчетом отношения шансов. Наиболее влиятельные факторы, приводящие к росту индекса Грина – Вермиллиона: личная гигиена полости рта, образ жизни, социально-экономические и медико-организационные причины. На рост интенсивности кариеса (индекс КПУ) наибольшее влияние имеет причина обращения за медицинской помощью к врачу-стоматологу: острая боль или плановое посещение, а также доступность стоматологической помощи. Это свидетельствует о несовершенстве организации стоматологической помощи данной категории населения.

Ключевые слова: факторы риска, стоматологические заболевания, трудоспособный возраст.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 60–62

Risk factors of dental disease in working age population of a large industrial city

V. I. Klimenko, I. V. Smirnova

Level of diseases of the teeth and oral cavity in the population of Ukraine is higher than in the EU countries.

Aim. In order to determine the factors that lead to the rise of the dental diseases in working age population of a large industrial city we conducted a survey and evaluation of dental status with the odds ratio calculation of 369 persons aged 35–44 years.

Methods and results. The most influent factors leading to the increase of Green- Vermillion index are: personal oral hygiene, lifestyle; social-economic and medical and organizational factors.

Conclusion. The greatest influence on the increase of caries intensity (DMF index) causes need in emergency dentist help: acute pain and unscheduled visit. This shows the inadequacy of dental care organization.

Key words: Risk Factors, Somatognathic Diseases, Age Groups.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 60–62

Рівень стоматологічної захворюваності населення України перетнув епідеміологічний поріг. За інтенсивністю підвищення кількості стоматологічних захворювань наша країна значно випереджає країни Євросоюзу. Саме тому стоматологічне здоров'я суспільства потребує особливої уваги. Занепокоєння викликає стабільно висока поширеність стоматологічних захворювань у населення всіх вікових груп, а особливо поширеність карієсу зубів, що підтверджується результатами різних епідеміологічних досліджень [1,3].

У 2005 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила європейські цілі до 2020 р. (Ліверпульська декларація), які передбачають конкретні заходи щодо підвищення рівня стоматологічного здоров'я, визначають чіткі показники інтенсивності та поширеності стоматологічних захворювань [4]. Більшість країн Євросоюзу, котрі запровадили ці засади, вже досягли цілей із покращення стоматологічного здоров'я. Зміни, що відбулись у цих державах, засвідчили значну соціальну та медичну ефективність щодо

підвищення і збереження високого рівня стоматологічного здоров'я населення. Розпорядженням Президента України від 21 травня 2002 р. №475/2002 затверджено «Програми профілактики та лікування стоматологічних захворювань на 2002–2007 роки», де окреслені загальнодержавні завдання щодо профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Однак запровадження цих програм в умовах дуже обмеженого фінансування не дало змоги підвищити рівень стоматологічного здоров'я населення України.

За останні два десятиліття відбулось руйнування системи організації стоматологічної допомоги, припинена робота багатьох стоматологічних кабінетів державної форми власності, котра передбачала первинну і вторинну профілактику, а також запобігала поширенню стоматологічних захворювань серед різних верств населення [2]. В умовах сучасної соціально-економічної ситуації в Україні держава об'єктивно не в змозі повністю фінансувати з державного бюджету всі видатки, що пов'язані з діяльністю галузі. Отже,



тягар відповідальності за стоматологічне здоров'я «лягає на плечі» населення та залежить від фінансових можливостей людей, які через брак коштів відкладають «до іншого разу» лікування зубів [6].

Недостатньо дослідженими є чинники, що впливають на стан стоматологічного здоров'я населення працездатного віку великого промислового міста в сучасних умовах.

Мета роботи

Встановити фактори ризику виникнення стоматологічних захворювань серед населення працездатного віку великого промислового міста.

Матеріали і методи дослідження

Перевірка гіпотези дослідження про вплив особливих соціальних і гігієнічних чинників ризику на стан стоматологічного здоров'я населення працездатного віку потребувало вивчення способу життя, гігієнічних навичок догляду за ротовою порожниною тощо.

З метою аналізу цих причин розробили анкету, що включала такі блоки: критерії соціального добробуту (освіта, рівень прибутку на одного члена сім'ї, соціальний стан на момент обстеження тощо), ретельну увагу приділяли особистій гігієні порожнини рота і використанню різних гігієнічних засобів. Після підписання пацієнтами інформованої згоди здійснили анкетування й епідеміологічне дослідження 369 осіб віком від 35 до 44 років (200 (54,2%) жінок, 169 (45,8%) чоловіків).

Результати записували у спеціально створеній базі даних, зведені таблиці формували за допомогою програми MS Excel. При опрацюванні матеріалу розраховували частоту поширення чинників на 100 опитаних загалом і у групах за статтю. Для статистичного опрацювання матеріалу розробили комп'ютерні програми для розрахунку відносних величин, їх похибок, t-тесту на основі Microsoft Excel. Для розрахунку відношення шансів використали програму «Shancy».

Результати та їх обговорення

Здоров'я об'єкта управління залежить від численних екзогенних чинників, корекція котрих лежить у межах компетенції державних, громадських, освітніх, медичних, соціальних та інших інституцій суспільства, а також поведінки особистості. Основою стану стоматологічного здоров'я є рівень гігієни порожнини рота. Тому велику увагу при створенні анкети звернули саме на цей блок питань.

Основні причини, що призводять до підвищення шансів низького рівня гігієни ротової порожнини за показником індексу Гріна – Вермільона: чищення зубів менше ніж двічі на добу (відношення шансів $OR=2,64$, 95% CI: 0,97–7,14; $p<0,05$); тютюнопаління (відношення шансів $OR=1,07$, 95% CI: 0,78–5,53; $p<0,05$); вживання алкоголю 1–2 рази на тиждень і частіше (відношення шансів $OR=1,82$, 95% CI: 0,61–5,42; $p<0,05$). Як не дивно, але прибуток особи на рівні прожиткового мінімуму та нижче тільки в 1,2 рази збільшує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів $OR=1,20$, 95% CI: 0,45–3,19; $p<0,05$). На рівень гігієни порожнини рота доволі суттєво впливає рівень освіти.

Наявність вищої освіти в 1,9 рази знижує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів $OR=1,88$, 95% CI: 0,68–5,22; $p<0,05$).

За даними нашого дослідження, поряд із соціально-економічними значний вплив мали медико-організаційні чинники: вибір зубної пасти за допомогою лікаря в 1,8 рази зменшує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів $OR=1,77$, 95% CI: 0,67–4,69; $p<0,05$), а заміна зубної щітки кожні 3 місяці знижує аналізований показник удвічі (відношення шансів $OR=2,14$, 95% CI: 0,77–5,93; $p<0,05$), і лікар-стоматолог має повідомляти про це своїх пацієнтів. Відвідування лікаря-стоматолога один раз на 6 місяців в 1,5 рази зменшує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів $OR=1,52$, 95% CI: 0,45–5,16; $p<0,05$), а відвідування із профілактичною метою (профілактична гігієна) знижує шанси низького рівня порожнини рота майже в 4 рази (відношення шансів $OR=3,97$, 95% CI: 0,84–18,76; $p<0,05$). Як наслідок, відвідування постійного (одного) лікаря стоматолога в 5 разів зменшує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів $OR=5,07$, 95% CI: 1,54–16,62; $p<0,05$). На наш погляд, це пов'язано зі стоматологічним комплаєнсом і наявністю якісної диспансеризації, а також гігієнічним вихованням, що підвищує ефективність профілактичних заходів.

Не менш цікавим є вивчення причин, що призводять до підвищення інтенсивності карієсу (індекс КПВ). Найвпливовішим чинником виявилось звернення населення за стоматологічною допомогою через гострий біль, а не у зв'язку із плановим відвідуванням – така ситуація призводить до підвищення шансів зростання КПВ у 7 разів (відношення шансів $OR=6,77$, 95% CI: 1,75–26,19; $p<0,05$). Відвідування постійного (одного) лікаря-стоматолога вдвічі зменшує шанси зростання КПВ (відношення шансів $OR=1,86$, 95% CI: 0,63–5,49; $p<0,05$).

Інші чинники ризику: доступність стоматологічної допомоги, яка у 2,5 рази збільшує (відношення шансів $OR=2,53$, 95% CI: 0,86–7,47; $p<0,05$) шанси зростання КПВ, економічний стан населення – прибуток на рівні прожиткового мінімуму та нижче у 2,2 рази збільшує шанси зростання КПВ (відношення шансів $OR=2,20$, 95% CI: 0,78–6,22; $p<0,05$).

Тютюнопаління і чищення зубів рідше ніж двічі на добу призводять до підвищення КПВ в 1,3–1,45 рази, а зміна зубної щітки кожні 3 місяці знижує шанси зростання КПВ в 1,3 рази (відношення шансів $OR=1,30$, 95% CI: 0,45–3,72; $p<0,05$) та є менш впливовими на інтенсивність карієсу в порівнянні з рівнем гігієни порожнини рота.

Усе відзначене потребує внесення змін до системи організації надання стоматологічної допомоги населенню працездатного віку. Отже, виникає необхідність у відновленні посади дільничного терапевта-стоматолога.

Нормативні акти щодо запровадження засад стоматологічного здоров'я населення, організації стоматологічної допомоги та управління стоматологічною галуззю застарілі й у сучасних умовах не дають можливість реалізувати необхідні управлінські та лікувально-профілактичні заходи.



Висновки

Низька гігієнічна грамотність населення щодо догляду за ротовою порожниною призводить до підвищення рівня захворюваності зубів і ротової порожнини. Підвищенню цього виду захворюваності сприяють як соціально-економічні, так і медико-організаційні фактори.

Найбільш впливовими чинниками, що призводять до низького рівня гігієни порожнини рота, є гігієнічна неграмотність населення працездатного віку: заміна зубної щітки кожні 3 місяці (відношення шансів OR=2,14, 95% CI: 0,77–5,93; $p<0,05$), чищення зубів менше ніж двічі на добу (відношення шансів OR=2,64, 95% CI: 0,97–7,14; $p<0,05$). Вагомий вплив має рівень освіти населення – наявність вищої освіти в 1,9 раза знижує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів OR=1,88, 95% CI: 0,68–5,22; $p<0,05$).

Відвідування лікаря-стоматолога із профілактичною метою майже в 4 рази зменшує шанси низького рівня гігієни порожнини рота (відношення шансів OR=3,97, 95% CI: 0,84–18,76; $p<0,05$), а відвідування постійного (одного) лікаря-стоматолога зменшує цей показник у 5 разів (відношення шансів OR=5,07, 95% CI: 1,54–16,62; $p<0,05$).

Звернення за медичною допомогою до лікаря-стоматолога у зв'язку із гострим болем, а не планове відвідування, призводить до підвищення шансів зростання інтенсивності карієсу в 7 разів (відношення шансів OR=6,77, 95% CI: 1,75–26,19; $p<0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у розробці моделі профілактики стоматологічних захворювань з урахуванням чинників ризику їх виникнення.

Список літератури

1. Киселёва Е.А. Аналитическая эпидемиология основных стоматологических заболеваний в крупном промышленном регионе Западной Сибири / Е.А. Киселёва, И.А. Тё, Е.А. Тё // Институт стоматологии. – 2009. – № 3(44). – С. 22–23.
2. Косенко К.М. Актуальні питання стану та перспективи розвитку стоматологічної допомоги сільському населенню / К.М. Косенко, О.Е. Рейзвіх // Вісник стоматології. 2012. – № 4. – С. 106–110.
3. Леус П.А. Карієс зубів. Етіологія, патогенез, епідеміологія, класифікація : учебно-методическое пособие / П.А. Леус. – Минск : БГМУ, 2007. – 35 с.
4. Леус П.А. Стоматологія Беларусі ХХІ век (доклад на IV Международной научно-практической конференции 1 ноября 2005 г., г. Минск) / П.А. Леус // Стоматологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 2–5.
5. Пашаев А.Ч. Ураженість населення Азербайджану захворюваннями пародонту / А.Ч. Пашаев // Современная стоматология. – 2009. – № 2. – С. 48–50.
6. Тупикова Л.Н. Отношение к стоматологическому здоровью различных групп населения / Л.Н. Тупикова, Е.Н. Онопа // Институт стоматологии. – 2002. – № 3. – С. 17–18.

References

1. Kiseleva, E. A., Te, I. A., & Te, E. A. (2009). Analiticheskaya e`pidemiologiya osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy v krupnom promyshlennom regione Zapadnoy Sibiri [Analytic epidemiology of main dental disease in large industrial region at West Siberian]. *Institut stomatologii*, 3(44), 22–23. [in Russian].
2. Kosenko, K. M., & Reizvikh, O. E. (2012). Aktualni pytannia stanu ta perspektyvy rozvytku stomatologichnoi dopomohi silskomu naseleniu [Current issues of the status and prospects of dental care to the rural population] *Visnyk stomatolohii*, 4, 106–110. [in Ukrainian].
3. Leus, P. A. (2007). *Karies zubov. E`tiologiya, patogenez, epidemiologiya, klassifikaciya* [Caries. Etiology, pathogenesis, epidemiology, classification]. Minsk: BGMU. [in Belarus].
4. Leus, P. A. (2005). Stomatologiya Belarusi XXI vek [Dental Belarus XXI Century]. *Stomatologicheskij zhurnal*, 4, 2–5. [in Russian].
5. Pashaev, A. Ch. (2009). Urazhenist naseleunia Azerbaidzhanu zakhvoriuvanniamy parodontu. *Sovremennaya stomatologiya*, 2, 48–50. [in Ukrainian].
6. Tupikova, L. N., & Onopa, E. N. (2002). Otnoshenie k stomatologicheskomu zdorov`yu razlichnykh grupp naseleniya. *Institut stomatologii*, 3, 17–18. [in Russian].

Відомості про авторів:

Клименко В.І., д. мед. н., професор, зав. каф. охорони здоров'я, соціальної медицини та лікарсько-грудової експертизи, Запорізький державний медичний університет.

Смірнова І.В., асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: SOWAStom@mail.ua.

Поступила в редакцію 15.05.2014 г.

Н. В. Авраменко

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: воспалительные заболевания тазовых органов, инфекции, передающиеся половым путем, бесплодие, диагностика, терапия.

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают ведущее место среди факторов формирования трубно-перитонеального бесплодия. С целью обобщить и представить современный взгляд на этиологию, течение воспалительных заболеваний органов малого таза, современную стратегию лечения, направленную на сохранение анатомо-функционального состояния маточных труб и яичников, провели обзор специализированной литературы. Установили, что их этиологическим фактором чаще всего являются микробные ассоциации, а течение характеризуется полиэтиологичностью и, как следствие, теряет нозологическую специфичность. Современная стратегия лечения этой патологии должна быть направлена не только на ликвидацию самого воспалительного процесса и санацию организма от возбудителей, но и на сохранение репродуктивной функции. В связи с этим целью терапии должно быть сохранение анатомо-функционального состояния маточных труб и яичников.

Запальні захворювання органів малого таза у жінок як провідний фактор виникнення трубно-перитонеального непліддя

Н. В. Авраменко

Запальні захворювання органів малого таза посідають провідне місце серед факторів формування трубно-перитонеального непліддя. З метою узагальнення й опису сучасних поглядів на етіологію, перебіг запальних захворювань органів малого таза, сучасну стратегію лікування, що спрямована на збереження анатомо-функціонального стану маткових труб і яєчників, здійснили огляд фахової літератури. Встановили, що їх етіологічним фактором найчастіше є мікробні асоціації, а перебіг характеризується поліетіологічністю і, як наслідок, втрачає нозологічну специфічність. Сучасна стратегія лікування цієї патології має бути спрямована не тільки на ліквідацію самого запального процесу й санацию організму від збудника, але й на збереження репродуктивної функції. У зв'язку з цим мета терапії має полягати у збереженні анатомо-функціонального стану маткових труб і яєчників.

Ключові слова: запальні захворювання тазових органів, інфекції, що передаються статевим шляхом, трубно-перитонеальне непліддя, діагностика, терапія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 63–68

Inflammatory diseases of the pelvic organs in women as the leading factor of formation of tubal-peritoneal infertility

N. V. Avramenko

Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy a leading place among the factors of formation of tubal-peritoneal infertility.

Aim. On the basis of data analysis of the specialized literature to summarize and present the modern view on etiology, modern inflammatory diseases of the small pelvis, modern treatment strategy aimed at preservation of anatomical and functional condition of the fallopian tubes and ovaries.

Conclusions. The Modern inflammatory diseases of the small pelvis is characterized by the etiology and, consequently, loses nosological specificity, which is manifested by the absence of pathognomonic symptoms and course. Etiological factors are often microbial associations that contribute to a better adaptation of the pathogen and to the parasitic increase the pathogenicity of each pathogen, their resistance to the action of antibiotics, making it difficult to treat diseases in general. Modern strategy of treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs should be aimed not only on elimination of the inflammatory process and sanitation of the organism from agents, but also on preservation of reproductive function. In this regard, the therapy must be directed on preservation of anatomical and functional condition of the fallopian tubes and ovaries.

Key words: Inflammatory Diseases Of The Pelvic Organs, Infections, Sexually Transmitted Diseases, Tuboperitoneal Infertility, Diagnostics, Treatment.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 63–68

Больные с воспалительными заболеваниями половой сферы составляют 60–65% всех гинекологических больных [2–4,15]. Заболевания, передающиеся половым путем, оказывают множество неблагоприятных воздействий на здоровье человека, но наиболее значимым является урон, наносимый репродуктивной функции [2,3,7–9]. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются причиной негормонального бесплодия, эктопической беременности, невынашивания беременности, болезней и пороков развития плода, большого количества оперативных вмешательств [15]. Как свидетельствуют результаты много-

центровых исследований, только 25% супружеских пар, у которых установлен трубно-перитонеальный фактор бесплодия, не отмечают в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, ни у одного из партнеров [3].

Цель работы

На основе анализа данных специализированной литературы обобщить и представить современный взгляд на этиологию, современное течение воспалительных заболеваний органов малого таза, современную стратегию лечения, направленную на сохранение анатомо-функционального состояния маточных труб и яичников.



К сожалению, в нашей стране отсутствуют истинные данные о количестве женщин, страдающих ВЗОМТ.

Отмечен ряд факторов, влияющих на трудность определения фактического уровня заболеваемости распространенности ВЗОМТ, причиной которых являются инфекции, передающиеся половым путем:

- непризнание болезни со стороны пациентов;
- трудность в получении доступа к медицинской помощи;
- субъективный метод диагностики заболеваний;
- отсутствие диагностики и лабораторной базы во многих регионах;
- недостаток средств и необходимых медикаментов в системе здравоохранения.

В 2012 г. опубликовано Европейское руководство IUSTI/WHO по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, которое подготовлено известными специалистами по мочеполовым инфекциям из Великобритании (проф. J. Ross) и Франции (проф. R. Juddin). Возглавил группу по разработке руководства J. Jensen из Дании [6].

Важнейшим принципом, которым руководствуется редакционный совет Европейских руководств IUSTI/WHO, является соответствие приведенных в них положений основам доказательной медицины.

Этиологическим фактором чаще всего является микробная ассоциация, которая может быть представлена как абсолютными патогенами с преимущественно половым путем передачи, так и эндогенными анаэробами и аэробами [6,7,10]. Микробные ассоциации способствуют лучшей адаптации возбудителя и паразитированию, усиливают патогенность каждого возбудителя, их устойчивость к действию антибиотиков, что осложняет лечение заболевания в целом [1,7,13]. Согласно результатам последних исследований, ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию. Основной спектр таких заболеваний представлен преимущественно смешанной микробно-протозойно-вирусной инфекцией; концепция одного из возбудителей утратила свое значение. Преобладают возбудители, передаваемые половым путем – *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) и *Chlamydia trachomatis* (25–30%) [4]. У женщин с ВЗОМТ также выделяют *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и др. грамотрицательные бактерии, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* [4,12,13,18,19]. Особая роль среди этиологических факторов ВЗОМТ, особенно у подростков и женщин молодого возраста, принадлежит *C. trachomatis*.

Человек – естественный хозяин, по крайней мере, 11 видов микоплазм, из них три вида (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта [4]. Носительство *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* среди населения варьирует от 10 до 50% [5,7,14]. Смешанную аэробную и анаэробную флору отмечают в 26% случаев [4,10,11,18].

По данным Н.В. Зароченцевой, А.К. Аршакян, Н.С. Мень-

шиковой (2013 г.), главную роль в возникновении и поддержании инфекций играет инфекционный процесс, связанный с различными микроорганизмами:

- хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis* – 30%) и гонококковая (*Neisseria gonorrhoeae* – 40%);
- аэробными грамположительными бактериями родов *Staphylococcus* (в 53–56% случаев) и *Streptococcus* (33%);
- условно-патогенной флорой (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), которую обнаруживают изолированно или в ассоциациях (10–15%);
- анаэробные бактерии (18%), чаще всего отмечают *Peptostreptococcus* и *Clostridium* (17%);
- смешанной аэробной и анаэробной флорой – в 26% [11].

Возросла роль микстинфекции, т.е. бактериально-вирусной – сочетание микоплазменной, уреоплазменной инфекции с вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр и вирусом папилломы человека. Выделяют ВЗОМТ, ассоциированные с ВИЧ [11,18].

Большинство авторов отмечают, что при формировании хронического воспалительного процесса (ХВП) у большинства больных микробный фактор возникновения обострения уже не играет существенной роли. Под влиянием неспецифических факторов развивается картина, воспроизводящая в большей или меньшей степени первоначальный патологический процесс. Часто индуктором процессов обострения выступает герпетическая инфекция [12,18].

Можно выделить основные факторы, связанные с развитием ВЗОМТ:

- сексуальное поведение;
- молодой возраст;
- большое число половых партнеров;
- появление нового полового партнера (в предыдущие 3 месяца);
- наличие инфекций, передаваемых половым путем в анамнезе у пациентки или ее полового партнера;
- инструментальное вмешательство на матке, способное привести к нарушению цервикального барьера;
- прерывание беременности;
- внутриматочное введение контрацептивов в течение последних 6 недель;
- гистеросальпингография, диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия;
- экстракорпоральное оплодотворение, инсеминации [4,5].

Механизмы, посредством которых микроорганизмы поднимаются из нижних половых путей, до конца не ясны. Исследования показывают, что в этот процесс могут быть вовлечены многочисленные факторы [13,18,19].

Несмотря на то, что цервикальная слизь обеспечивает функциональный барьер против распространения вверх инфекции, эффективность этого барьера может быть уменьшена в связи с воспалительными изменениями во влагалище и шейке матки, гормональными изменениями во время овуляции и менструации [9,11,18].



Целый ряд факторов может способствовать развитию восходящих инфекций гениталий [5,14,16]:

- открытие шейки матки во время менструации, а также ретроградный заброс менструальной крови;
- занятие сексом – в связи с ритмичными сокращениями матки во время оргазма;
- возможность проникновения бактерий со сперматозоидами в матку и маточные трубы;
- бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагалище, в результате чего обычно непатогенные микроорганизмы начинают чрезмерно размножаться и могут быть причиной воспалительных заболеваний гениталий.

В современных условиях ВЗОМТ имеют некоторые особенности [6,8,17]:

- редкое развитие классических форм заболеваний;
- стертая клиническая картина как острой, так и хронических стадий заболеваний;
- преобладание преимущественно хронических процессов, а в последнее время – появление первично хронических заболеваний;
- стойким рецидивирующим течением хронических процессов;
- наиболее частой локализацией воспалительного процесса в придатках матки;
- редким поражением параметральной клетчатки;
- редким развитием гнойных процессов [4,18].

Выделены два клинко-патогенетических варианта воспалительного процесса [11,15]. Для первого характерно преобладание инфекционно-токсического влияния как результата активации микроба и активного влияния вирусно-бактериального агента (острое начало, боль, интоксикация, повышенная температура тела) – инфекционно-токсический вариант. Второй вариант характеризуется стойким болевым синдромом с признаками нарушения функций сосудистой, нервной и эндокринной систем [10].

Классификация ВЗОМТ [8,12]:

1. По клиническому течению:

- острые;
- подострые;
- хронические (в стадии ремиссии или обострения).

2. По локализации:

- воспаление наружных половых органов – вульвиты и бартолиниты;
- воспаление внутренних половых органов – кольпиты, вагиниты, цервициты, эндометриты и метроэндометриты, панметриты и периметриты, сальпингиты, оофориты или сальпингоофориты, гидро- и пиосальпинксы, пиовары, параметриты и пельвиоперитониты.

Одним из основных механизмов патогенеза ХВП внутренних половых органов у женщин считают состояние эндогенной интоксикации, при которой наступает угнетение функции ретикулоэндотелиальной системы, снижение активности фагоцитов, титра комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма. Нерациональная (часто необоснованная антибактериальная терапия) поддерживает этот процесс [1,3,7].

Диагностика воспалительных заболеваний наружных половых органов не представляет никаких трудностей и осно-

вывается на данных анамнеза, осмотра, соскобов и мазков.

В отличие от воспалительных заболеваний наружных половых органов, воспалительные заболевания внутренних половых органов имеют тенденцию к хронизации и часто становятся причиной бесплодия, невынашивания беременности, преждевременных родов, нарушений половой и менструальной функций, эктопической беременности, неудачных попыток ЭКО и переноса эмбриона [11,18,19].

В структуре перинатальной смертности до 30% занимают дети, умершие в результате инфекционных процессов. При этом у большей части новорожденных имеется врожденная инфекция, которой они заражаются от матерей при синдроме инфицированных околоплодных вод либо во время родов [9,19].

При диагностике воспалительных заболеваний внутренних половых органов обращают на себя внимание данные:

- анамнеза (наличие ранее перенесенного воспалительного процесса в придатках матки после аборта, осложненного течения родов, послеродового и послеоперационного периодов, внутриматочных процедур, переохлаждения) [5];
- клинических симптомов (болезненность внизу живота, в паховых областях, области крестца, влагалища, усиливающиеся при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, перед менструацией или во время нее); симптомов интоксикации (температура тела выше 38°C, лейкоцитоз, изменение лейкоцитарной формулы со сдвигом влево, повышение СОЭ и С-реактивного белка), патологических выделений из половых путей, нарушения менструальной, половой функции (болезненный коитус, снижение или отсутствие либидо и др.); трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза;
- лапароскопических и гистероскопических методов исследования, при сомнительных случаях для уточнения диагноза;
- посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-диагностики из влагалища, шейки матки, уретры, цервикального канала;
- микроскопия мазков из влагалища, шейки матки и уретры;
- пайпель-биопсия и/или гистероскопия на 7–11 дни менструального цикла с гистологическим исследованием биоптата [11,18].

Если женщина предъявляет жалобы на боли внизу живота, то необходимо исключить такие патологии [6]:

- внематочная беременность;
- острый аппендицит;
- эндометриоз;
- синдром раздраженной толстой кишки;
- осложнения со стороны кист яичника;
- функциональные боли неизвестного происхождения.

Первичное поражение маточных труб и ткани яичников определяет нарушения в репродуктивной функции. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов вызывают формирование спаек в малом тазу с вовлечением репродуктивных органов, что приводит к бесплодию, хронической тазовой боли [10].



У 17–20% больных острый процесс переходит в хронический с развитием спаек, стойкого болевого синдрома, нарушением овуляции [10].

Современная стратегия лечения ВЗОМТ должна быть направлена не только на ликвидацию самого воспалительного процесса и санацию организма от возбудителей, но и на сохранение репродуктивной функции. Терапия должна быть направлена на сохранение анатомо-функционального состояния маточных труб и яичников [7,18,19].

Основной причиной нарушения анатомо-функционального состояния маточных труб является их повреждение и образование спаек как между маточными трубами и органами малого таза, так и непосредственно в фимбриальном отделе маточной трубы. В начальной стадии процесс носит характер катарального сальпингита: воспаление стенки трубы с гиперемией, отеком, усиленной секрецией. При прогрессировании воспалительного процесса и возникновении воспалительной непроходимости маточной трубы чрезмерно выделяющийся секрет растягивает стенки трубы, превращая ее в гидросальпинкс [7,10]. Если в просвете трубы скапливается гной, формируется пиосальпинкс.

Процессы, происходящие в воспалительном очаге, можно представить следующим образом. Инфекционный агент вызывает первичное повреждение в очаге. Следствием является образование и высвобождение соответствующих медиаторов воспаления, которые осуществляют лизис микроорганизмов, одновременно повреждая собственную ткань. Вторичная альтерация направлена на локализацию инфекционного агента в поврежденной им ткани – «защита ценой повреждения». Путем повышения сосудистой проницаемости, инициации хемотаксиса лейкоцитов, активации фибробластов автоматически вовлекается стандартный механизм подкрепления со стороны плазмы и клеток крови окружающей соединительной ткани (явление экссудации, эмиграции лейкоцитов и пролиферации). Моноциты и макрофаги главным образом ответственны за раневое очищение очага воспаления, пролиферацию, дифференцировку и активность фибробластов. По мере очищения очага воспаления от инфекционного агента и поврежденной им ткани, экссудация и эмиграция лейкоцитов стихают, усиливается пролиферация и происходит восстановление ткани или замещение дефекта [3,7,11].

Спайки образуются при повреждении висцеральной или париетальной брюшины, отслаиваний поверхностного слоя клеток мезотелия и контакта этого участка с окружающими органами и тканями. Возникновение местной воспалительной реакции приводит к появлению экссудата, богатого фибрином, и активации процессов свертывания крови. Прилегание поврежденных поверхностей тканей создает возможность миграции фибробластов, способствует процессам ангиогенеза и синтеза коллагена [2,8].

Процессы образования спаек детерминированы для каждого человека генетически. Наследуются особенности металлолигадного гомеостаза, определяющего гидроксирование коллагена, в результате – баланс между распадом и синтезом коллагена. У людей с медленным фенотипом

ацетилирования происходит накопление его субстратов, которые связываются с ионом меди, что снижает активность ферментов лизилоксидазы и пролилоксидазы. Вследствие этого нарушается гидроксирование коллагена, блокируется переход растворимых форм коллагена в нерастворимые, не образуются поперечные связи, снижается формирование коллагеновых волокон. Биодegradация коллагена преобладает над его синтезом, воспалительный процесс протекает вяло, и спайки не образуются. При быстром фенотипе ацетилирования отсутствует избыток субстратов ацетилирования. Ионы меди и железа не связываются с субстратами, а активность ферментов лизилоксидазы и пролилоксидазы повышается, в результате чего происходит ускорение образования коллагена. Его синтез превалирует над разрушением, воспалительный процесс протекает бурно с образованием спаек [5,13].

Основные пути профилактики образования спаек: уменьшение первичного воспалительного процесса и последующей экссудации (обеспечивается адекватной и современной антибактериальной терапией), ингибирование свертывания крови (применение антикоагулянтов и биогенных ферментных препаратов), стимуляция фибринолиза (применение протеолитических и фибринолитических препаратов), механическое разделение покрытых фибрином поверхностей [7], назначение антиоксидантов [9]. Обязательно назначение препаратов, обладающих одновременно противовоспалительным, иммуностимулирующим и обезболивающим эффектами [16].

Применение антибактериальных препаратов показано для лечения больных с инфекционно-токсическим вариантом ВЗОМТ. У больных со вторым вариантом течения ВЗОМТ используют различные физиотерапевтические методы с одновременной коррекцией нарушений нервной, эндокринной и сосудистой систем [10].

Лечение ВЗОМТ у женщин должно быть комплексным и включать [11]:

- антибиотики широкого спектра действия или с учетом чувствительности при установлении инфекционного компонента;
- антианаэробные препараты (метронидазол, орнидазол, курс 10 дней);
- антимикотики: производные имидазола (миконазол, кетоканазол, итраконазол, клотримазол, эконазол, бутконазол), производные триазола (флуконазол, итраконазол, вориконазол);
- противовирусные препараты, аномальные нуклеотиды (ацикловир, валацикловир), вакцины;
- местные комбинированные препараты (неопенотран, тержинан, полижинакс) или антисептики (гексикон, бетадин);
- физиотерапия на этапе реабилитации (электрофорез, лазеротерапия, магнитотерапия, иглорефлексотерапия, озонотерапия).

Установлено, что лимфотропное введение антибиотиков позволяет добиться более раннего снижения активности воспаления при уменьшении сроков лечения и дозы препаратов [9].



Половой партнер женщины, больной ВЗОМТ, должен быть обследован на инфекции, передающиеся половым путем. В период лечения рекомендуется ограничение половых контактов и использование методов барьерной контрацепции.

Важно отметить, что удаление внутриматочной спирали при лечении ВЗОМТ значительно улучшает клинические исходы воспалительного процесса.

У подростков тактика диагностики, терапии и показания к госпитализации при ВЗОМТ точно такие же, как и у взрослых.

Пациентки с ВИЧ обычно имеют более тяжелые клинические симптомы ВЗОМТ и чаще нуждаются в проведении хирургического лечения по поводу tuboовариальных абсцессов, но, как правило, хорошо отвечают на антибактериальную терапию. При ВИЧ более частыми возбудителями ВЗОМТ являются *M. Hominis*, *C. Albicans*, *Streptococcus spp.*, а также активация вируса папилломы человека. Тактика терапии в целом у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток не отличается [18].

Выводы

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволил определить общие положения ведения больных ВЗОМТ:

1. Ведение пациенток с ВЗОМТ является сложной, но, безусловно, очень важной задачей, благоприятным результатом которой служит наступление, вынашивание и исход беременности.

2. Лечение острого сальпингоофорита подчинено общим принципам терапии инфекционной патологии и подразумевает проведение адекватной антибактериальной терапии, которая в большинстве случаев носит эмпирический характер и предполагает учет факторов риска ВЗОМТ.

3. Рекомендуется оценить первые результаты лечения через 72 часа после начала лечения. Это особенно важно при тяжелых и среднетяжелых формах заболеваний. Об успешности выбранной тактики можно судить по улучше-

нию клинической симптоматики. Амбулаторное лечение показано пациентам с легкой и среднетяжелой формами ВЗОМТ и обязательно должно включать препараты с антианаэробной активностью. Постельный режим показан при выраженных симптомах интоксикации, при болевом синдроме необходима адекватная анальгезия. Стационарное лечение и внутривенное или внутриматочное введение антимикробных препаратов предпочтительно при тяжелом течении ВЗОМТ, беременности, tuboовариальных абсцессах, пельвиоперитоните, а также при отсутствии эффекта от амбулаторного лечения. Хирургическое лечение проводится с целью адгезиолиза и дренирования tuboовариальных абсцессов (может быть использована лапароскопия или аспирация под контролем ультразвукового исследования). Лимфотропный способ антибиотикотерапии приводит к более раннему купированию клинико-лабораторных признаков воспаления.

4. У женщин репродуктивного возраста при обострении хронических воспалительных процессов внутренних половых органов отмечают снижение неспецифической защиты организма, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы, повышение продукции и уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов.

5. Реабилитацию репродуктивной функции женщин следует проводить на всех этапах оказания лечебной помощи, особенно на амбулаторном, так как зачастую является первым и единственным контактом пациентки с врачом. Особое внимание необходимо уделить профилактике и рекомендациям по здоровому образу жизни. Повторный визит пациента назначается через 4 недели после окончания лечения и должен быть использован для оценки клинических результатов лечения, обследования и лечения половых партнеров, совета по использованию презервативов с целью предупреждения ВЗОМТ.

Список литературы

- Агарков Н.М. Информативность клинических симптомов, иммунологических, гематологических показателей и проявлений эндогенной интоксикации при остром неспецифическом сальпингоофорите / И.М. Агарков, И.В. Будник // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – № 4. – С. 11–15.
- Бесплодный брак: практическое руководство / [под ред. чл.-корр. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки. ЧП «Лавис»]. – Донецк, 2012. – 148 с.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / [под ред. акад. Г.Г. Сухих, проф. Т.А. Назаренко]. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 53–96.
- Вдовиченко Ю.П. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии / Ю.П. Вдовиченко, Е.И. Гопчук // Здоровье женщины. – 2012. – № 4. – С. 102–108.
- Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий / [З.З. Токова, И.Е. Корнеева, Е.Н. Медведева и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 5. – С. 56–58.
- Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М.А. Гомберг // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 6. – С. 46–49.
- Грищенко О.В. Комплексная реабилитационная терапия у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза – залог сохранения репродуктивной функции / О.В. Грищенко, А.В. Стрчак, Т.А. Струк // Здоровье женщины. – 2011. – № 6. – С. 143–150.
- Грищенко О.В. Новые акценты в лечении пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / О.В. Грищенко, И.В. Лахно // Здоровье женщины. – 2013. – № 9. – С. 147–151.
- Дергачева Т.И. Влияние различных способов введения антибиотиков на состояние лимфоидных клеток слизистых оболочек гениталий при лечении острых сальпингитов и оофоритов у женщин репродуктивного возраста / Т.И. Дергачева, А.В. Шурлыгина, В.И. Коненков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 7–11.
- Дубчак А.Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.Н. Довгань // Здоровье женщины. – 2013. – № 2. – С. 51–55.
- Зароченцева Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 65–69.



12. Коган Б.Г. Выбор антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии / Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – Т. 6. – С. 57–62.
13. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 78–85.
14. Кохреидзе Н.А. О возможных причинах снижения качества терапии у больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки в условиях стационаров / Н.А. Кохреидзе, Н.П. Каменева, Г.Ф. Кутушева. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 3. – С. 98–101.
15. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Руководство для врачей. – М., 2009. – С. 156–197.
16. Фальконе Т. Репродуктивная медицина и хирургия / Т. Фальконе, В. Херд; [пер. с англ. под ред. акад. РАМН Г.Г. Сухих]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 510–567, С. 582–632, С. 737–944.
17. Чурикова М.С. Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 5. – С. 8–11.
18. Шуршаллина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.В. Шуршаллина. // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 32–34.
19. Эмпирическая антибиотикотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза на стационарном этапе / [Е.В. Елисеева, И.П. Тарговицкая, А.В. Тыртышников и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 12–17.
- sohraneniya reproduktivnoj funkcii [Complex rehabilitation therapy in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs are the guarantee of preservation of reproductive function]. *Zdorov'e zhenshhiny*, 6, 143–150. [in Ukrainian].
8. Grishhenko, O. V. & Lakhno, I. V. (2013) Novye akcenty v lechenii pacientok s vospalitel'nymi zabolovaniyami organov malogo taza [New accents in the treatment of patients with inflammatory diseases of the small pelvis] *Zdorov'e zhenshhiny*, 9, 147–151. [in Ukrainian].
9. Dergacheva, T. I., Shurlygina, A. V., Konenkov, V. I. (2013) [Impact of different routes of administration of antibiotics on the genital mucosal lymphoid cells in the treatment of acute salpingitis and oophoritis in reproductive-aged women]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 13(1), 7–11. [in Russian].
10. Dubchak, A. U., Milevskij, A. V., & Dovgan' E. N. (2013) Nespecifichekije vospalitel'nye zabolovaniya organov malogo taza u zhenschin [Nonspecific inflammatory diseases of small pelvis organs in women]. *Zdorov'e zhenshhiny*, 2, 51–55. [in Ukrainian].
11. Zarotchentseva N. V., Arshakyan, A. K., & Menshikova, N. S. (2013) Vospalitel'nye zabolovaniya organov malogo taza u zhenschin (obzor literatury) [Pelvic inflammatory diseases in women (review)]. *Ginekologiya*, 15(4), 65–69. [in Russian].
12. Kogan, B. G. & Gordeeva, G. D. (2013). Vybort antibiotikov pri lechenii vospalitel'nykh zabolovaniy zhenskikh polovykh organov smeshannoje etologii [Choice of antibiotics in the treatment of inflammatory diseases of female genital organs mixed etiology]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 6, 57–62. [in Ukrainian].
13. Kosej, N. V. (2013) Sovremennye principy lecheniya vospalitel'nykh zabolovaniy zhenskikh polovykh organov [Modern principles of treatment of inflammatory diseases of female genitals]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 1, 78–85. [in Ukrainian].
14. Kokhreizde, N. A., Kamenev, I. E., & Kutusheva, G. F. (2012) O vozmozhnykh prichinah snizheniya kachestva terapii u bol'nykh s ostrymi vospalitel'nymi zabolovaniyami pridatkov matki v usloviyakh stacionarov [About the possible causes of reduced quality of treatment of patients with acute inflammatory diseases of the uterine appendages in conditions of hospitals]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 12(3), 98–101. [in Russian].
15. Tikhomirov, A. L. & Lubnin, D. M. (2009) *Prakticheskaya ginekologiya* [Practical gynecology]. Moscow. [in Russian].
16. Falcone, T., & Hurd, W. (2013) *Reproduktivnaya medicina i khirurgiya* [Reproductive medicine and surgery]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
17. Churikova, M. S., Grechkanev, G. O. (2013) Korrekciya perekisnogo stressa kak vazhnyj e'lement patogenetizheskogo lezheniya vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza [Peroxide stress correction as an important component of pathogenetic treatment for inflammatory diseases of small pelvic organs]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 13(5), 8–11. [in Russian].
18. Shurshalina, A. V. (2012) Optimizaciya taktiki vedeniya pacientok s vospalitel'nymi zabolovaniyami organov malogo taza [Optimization tactics of patients with inflammatory diseases of the small pelvis]. *Ginekologiya*, 14(2), 32–34. [in Russian].
19. Eliseeva, E. V., Torgovitskaya, I. P., Tyrtysnikov, A. V., Feoktistova, Yu. V., Poddubny, E. A., & Grekhneva, L. M. (2013) E'mpiricheskaya antibiotikoterapiya vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza na stacionarnom e'tape [Empiric antibiotic treatment of lesser pelvis inflammatory diseases at the hospital stage]. *Ginekologiya*, 15(1), 12–17. [in Russian].

Сведения об авторе:

Авраменко Н.В., д. н. по гос. упр., зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zocrf@mail.ru.

Поступила в редакцию 11.06.2014 г.

УДК 616.697-092-07

О. А. Никифоров¹, Е. А. Ломейко¹, С. В. Ломака², И. А. Лавыш¹**Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин**¹Запорожской государственной университет²КУ «Областной медицинский центр репродукции человека» ЗОС**Ключевые слова:** мужское бесплодие, репродуктивная система, сперматогенез.

Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых странах. Несмотря на достаточно высокий уровень развития современной медицины, нередко не удается установить причину инфертильности у мужчин. С целью анализа основных вопросов этиопатогенеза и диагностики мужского бесплодия проведен обзор специализированной литературы. Отмечено, что все формы мужского бесплодия сводятся к двум группам: секреторное, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов, и экскреторное, при котором нарушен транспорт спермиев по семявыносящим путям; при этом часто отмечают сочетанную патологию. Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы, проводится в определенной последовательности с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. Сегодня существует разнообразие диагностических методов обследования, хотя в целом вопросы диагностики нуждаются в более глубокой и всесторонней разработке.

Чоловіче непліддя: актуальні питання фізіології, етіопатогенезу та діагностики порушень репродуктивної системи у чоловіків

О. А. Нікіфоров, О. О. Ломейко, С. В. Ломака, І. О. Лавиш

Непліддя у чоловіків – не тільки важлива медична, але й складна соціальна проблема в розвинутих країнах. Незважаючи на доволі високий рівень розвитку сучасної медицини, часто не вдається виявити причину інфертильності у чоловіків. З метою аналізу основних питань етіопатогенезу і діагностики чоловічого непліддя здійснили огляд фахової літератури. Виявили, що всі форми чоловічого непліддя належать до двох груп: секреторне, при якому відсутня чи порушена функція продукції сперматозоїдів, й екскреторне, коли порушений транспорт спермів сім'явидними шляхами; при цьому часто визначають поєднану патологію. Діагностика чоловічого непліддя заснована на комплексному оцінюванні стану чоловічої репродуктивної системи, здійснюється в певній послідовності із застосуванням анамнестичного, клінічного, лабораторних і спеціальних методів обстеження. Нині існує різноманіття діагностичних методів обстеження, але загалом питання діагностики потребують глибшого і детальнішого опрацювання.

Ключові слова: чоловіче непліддя, репродуктивна система, сперматогенез.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 69–76

Male infertility: actual questions of physiology, pathogenesis and diagnosis of disorders of the reproductive system in male

O. A. Nikiforov, E. A. Lomeyko, S. V. Lomaka, I. A. Lavysh

Infertility in men is the important problem, and not only medical, this is the most serious social problem in developed countries.

Aim. To analyze the main issues of pathogenesis and diagnosis of male infertility.

Methods and results. In the process of research methods have been used: the semantic evaluation of scientific documents, comparison, system and structural-logical analysis.

Conclusion. Spermatogenesis is a complex process, in accordance with the recommendations of the WHO, 2010, is indicated in the absence of the child's conception in the pair for 12 months at regular sexual life without the use of all types of contraception. Generally two groups of the male fertility are divided. Secrete type – when spermatozooids has no or damage function and excrete type, when spermatozooids functionally are normal, but there is problem with their transport. There are a lot of different diagnostic approaches and their further analysis should be done.

Key words: Male Infertility, Reproduction, Spermatogenesis, Male Genital Diseases.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 69–76

Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых странах. Она касается как отдельного человека, так и семьи, общества в целом. Актуальность ее возрастает, что обусловлено увеличением случаев мужского бесплодия. Так, по результатам исследования многих авторов, за последние 20 лет количество инфертильных мужчин выросло с 30% до 50%. Среди всех причин бесплодия доля мужского бесплодия составляет 25–50%. Положение обусловлено многоаспектностью факторов, присущих настоящему. Наиболее существенными следует признать социально-

экономические, экологические, образ жизни, существенную деформацию межличностных, в том числе брачно-семейных отношений. И хотя уровень развития современной медицины весьма высок, нередко причину инфертильности у мужчин установить не удается [1–3,27].

Цель работы

Провести анализ основных вопросов этиопатогенеза и диагностики мужского бесплодия.

Материалы и методы исследования

В процессе исследования использовали методы семантического оценивания научных документов, сравнение, системный, а также структурно-логического анализа.



Результаты и их обсуждение

Главным интегративным центром репродуктивной системы у мужчин является гипоталамус. Получая информацию от центральной нервной системы и яичек, гипоталамус регулирует образование и секрецию гонадотропин-рилизинг гормона. Нейротрансмиттеры и нейропептиды оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на гипоталамус. Гонадотропин-рилизинг гормон секретируется гипоталамусом в пульсирующем режиме, что является необходимым звеном стимуляции синтеза и секреции обоих гонадотропинов гипофиза – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны образуются в передней доле гипофиза и секретируются в импульсном режиме в ответ на пульсирующую продукцию гонадотропин-рилизинг гормона. В яичках лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормон связываются со специфическими рецепторами на клетках Лейдига и Сертоли [14].

Тестостерон – гормон, который секретируют клетки Лейдига яичка, – является главным ингибитором секреции лютеинизирующего гормона гипофиза у мужчин. В периферических тканях тестостерон может превращаться в более мощный андроген дигидротестостерон или в мощный эстроген эстрадиол. Образующиеся андрогены и эстрогены независимо друг от друга ингибируют секрецию лютеинизирующего гормона [4].

Продукция фолликулостимулирующего гормона регулируется по механизму обратной связи ингибином В, образующимся в клетках Сертоли. Ухудшение сперматогенеза и уменьшение образования ингибина В вследствие нарушения функций клеток Сертоли по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению секреции фолликулостимулирующего гормона. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона – важный маркер неблагоприятного состояния семенной ткани яичек.

Говоря о маркерах функции клеток Сертоли, нельзя не упомянуть об антимюллеровом гормоне. Это вещество также синтезируется в клетках Сертоли и во внутриутробном периоде ингибирует развитие мюллеровых протоков – зачатков женских половых органов. При недостаточности этого гормона развивается ложный мужской гермафродитизм, а при стертых формах – двухсторонний крипторхизм и мужское бесплодие. У взрослого человека определяются остаточные уровни этого гормона. Оценка уровня антимюллерова гормона – важный показатель функции яичек.

Секреция пролактина также имеет сложную взаимосвязь с гонадотропными гормонами гипофиза. У мужчин с гиперпролактинемией повышенный уровень пролактина оказывает ингибирующее влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг гормона [2,4].

Семенные канальцы содержат клетки герминогенного эпителия на разных стадиях созревания, а также поддерживающие их клетки Сертоли. Семенные канальцы составляют до 85–90% объема яичек. Клетки Сертоли представляют собой постоянную популяцию неделящихся клеток микроокружения. Они расположены на базальной мембране

семенных канальцев и соединены между собой плотными соединениями. Эти плотные соединения клеток Сертоли вместе с тесно взаимосвязанными мышечными клетками перитубулярного пространства как пазлы формируют гемато-тестикулярный барьер. Его функциональное значение заключается в создании уникального микроокружения, необходимого для обеспечения сперматогенеза, и поддержании иммунологической изолированности яичка. Такая изоляция очень важна, так как образование сперматозоидов происходит с периода полового созревания, что намного позже становления функции самораспознавания иммунной системы. Если бы образование сперматозоидов не было иммунологически защищено, то дифференцирующиеся клетки распознавались бы иммунной системой как чужеродные и уничтожались. Клетки Сертоли участвуют как в обеспечении питания развивающихся клеток сперматогенеза, так и в фагоцитозе погибших клеток. Сперматогонии и молодые сперматоциты расположены в семенных канальцах ближе к базальной мембране и по мере созревания перемещаются в верхние слои вглубь просвета канальцев [3,1,4].

Сперматогенные клетки располагаются в семенных канальцах строго определенным образом. Сперматогонии лежат непосредственно над базальной мембраной, а в направлении просвета канальцев последовательно располагаются первичные сперматоциты, вторичные сперматоциты и сперматиды [3,4].

Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, которые в дальнейшем дифференцируются в сперматоциты. Деление последних дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее в сперматозоиды. Дифференцировка включает конденсацию ядра, формирование акросомы, утрату большей части цитоплазмы, формирование хвоста и перемещение митохондрий в среднюю часть сперматозоида, которая становится «машинным отделением» клетки, обеспечивающим работу хвостика. Группа клеток семенного эпителия, одновременно вступающая в процессы сперматогенеза, называется генерацией. Клетки одной генерации находятся на одной и той же стадии развития. Выделяют шесть стадий развития герминогенного эпителия. Развитие сперматозоида от первой стадии до шестой составляет один цикл. У человека продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 16 дней, а путь превращения от раннего сперматогония до зрелого сперматозоида занимает у людей около 74 дней [9].

Между двумя отдельными частями яичка – семенными канальцами и окружающей их межтубулярной тканью – существует тесная структурная и функциональная связь. Лютеинизирующий гормон гипофиза влияет на сперматогенез, косвенным образом стимулируя продукцию тестостерона. Клетки-мишени фолликулостимулирующего гормона – клетки Сертоли. Таким образом, тестостерон и фолликулостимулирующий гормон – гормоны, напрямую влияющие на эпителий семенных канальцев. Андроген-связывающий



белок, образующийся клетками Сертоли и участвующий во внутриклеточном транспорте тестостерона, может играть роль резервуара тестостерона внутри семенных канальцев в дополнение к тестостерону, поступающему из яичек в канальцы придатка яичка. Близкое взаимное расположение клеток Лейдига и семенных канальцев, а также образование клетками Сертоли андроген-связывающего глобулина, поддерживает высокую концентрацию тестостерона в микросреде дифференцирующихся клеток сперматогенеза. Гормональные изменения, необходимые для запуска сперматогенеза, происходят независимо от процесса его поддержания. Для поддержания сперматогенеза, например, при выключении гипофиза, необходим только тестостерон. Впрочем, если функция семенного эпителия выключилась в результате отсутствия тестостерона, то для повторного запуска сперматогенеза требуются как фолликулостимулирующий гормон, так и тестостерон [4,9,28].

Хотя образование сперматозоидов происходит в яичке, процессы созревания, хранения и транспорта сперматозоидов обеспечиваются придатком яичка. Сперматозоиды, находящиеся в семенных канальцах яичка, неподвижны и неспособны к оплодотворению. Их созревание завершается вне яичка в протоках придатка. Извитые семенные канальцы яичка заканчиваются сетью яичка, которое, в свою очередь, формирует выносящие канальцы. По этим выносящим канальцам тестикулярная жидкость и сперматозоиды поступают из яичка в головку эпидидимуса. Придаток яичка, или эпидидимус имеет головку, тело, хвост и состоит из единственного, сильно извитого протока, длина которого составляет около 5–6 метров. Хотя продолжительность транспорта по протоку эпидидимуса изменяется в зависимости от возраста и половой активности мужчины, в среднем это время составляет 4 дня. Именно в период созревания в головке и теле эпидидимуса сперматозоиды приобретают все увеличивающуюся подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки [1,4,30].

Помимо созревания сперматозоидов, придаток яичка выполняет роль «хранилища» или резервуара мужских половых клеток. Подсчитано, что внеяичковый резервуар спермы содержит около 440 млн сперматозоидов, более 50% которых заключено в хвостовой части эпидидимуса. Из хвоста придатка яичка сперматозоиды поступают в семявыносящий проток, представляющий собой мышечную трубочку длиной 30–35 см. Содержимое семявыносящего протока благодаря перистальтическим сокращениям стенки протока поступает в семявыбрасывающий канал и далее, посредством эмиссии и эякуляции – в уретру. Во время эмиссии секрет семенных пузырьков и простаты поступает в задний отдел уретры. Эякуляторные сокращения семявыбрасывающего протока и мышц шейки мочевого пузыря находятся под контролем симпатической нервной системы.

Установлено, что первая порция эякулята включает небольшой объем жидкости из семявыносящего протока, но содержит большое количество сперматозоидов. Основной объем семенной жидкости образуется в семенных пузырьках и в меньшем количестве – в простате. Семенные пузырьки

обеспечивают питательный субстрат спермы – фруктозу, а также простагландины и коагулирующие вещества. Обще-признанная функция семенной плазмы – создание буфера в кислой среде влагалища. Сгусток, сформированный спермой после эякуляции, разжижается в течение 20–30 минут под влиянием протеолитических ферментов простаты. Секрет простаты также добавляет в семенную жидкость ионы цинка, фосфолипиды, спермин, фосфатазу. Первая порция эякулята характеризуется максимальным содержанием сперматозоидов и секрета предстательной железы, а вторая представлена, прежде всего, секретом семенных пузырьков и содержит меньшее количество сперматозоидов [9,10,25].

Любая форма мужского бесплодия обусловлена неспособностью проникновения сперматозоида в зрелую женскую яйцеклетку. Сперматозоиды образуются в яичках, затем попадают в придатки яичек, где созревают, и по семенному протоку при половом контакте примешиваются к семенной плазме, продуцируемой придаточными железами – предстательной железой и семенными пузырьками, образуя сперму, которая по мочеиспускательному каналу попадает в женские половые пути. Так как основным этапом мужской репродукции является выработка сперматозоидов с последующим транспортом к женской яйцеклетке, все формы мужского бесплодия сводятся к двум основным группам: секреторное бесплодие, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов яичками, и экскреторное бесплодие, при котором нарушен транспорт выработанных яичками спермиев по семявыносящим путям. Примерно в 35–40% случаев мужское бесплодие имеет смешанный, или сочетанный характер, когда нарушение выработки сперматозоидов яичками сочетается с патологией семявыносящих путей [5,23,26].

Секреторное бесплодие формируется двумя основными причинами или их сочетанием. Во-первых, это патологии собственно яичек, обусловленные врожденными или приобретенными факторами. К этой группе относятся все врожденные аномалии отсутствия или недоразвития яичек, крипторхизм, монорхизм, а также приобретенные заболевания: орхиты, включая обусловленные эпидемическим паротитом, поствоспалительные, посттравматические, послеоперационные, постлучевые дистрофические и атрофические процессы в яичках, опухоли и аутоиммунные процессы вследствие нарушения тестикулярного гистогематического барьера. Во-вторых, секреторное бесплодие образуется как результат локально-сосудистых патологий, нарушающих кровообращения в яичках: одностороннее или двустороннее варикоцеле, а также системных тяжелых инфекций (туберкулез, септические состояния) и интоксикаций (алкоголь, наркотики, феномен полипрагмазии и неконтролируемый, длительный прием лекарственных препаратов) [24].

Особое место в развитии секреторного бесплодия имеют эндокринные патологии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (врожденный и приобретенный гипогонадизм, тестостероно-дефицитные состояния) а также сахарный диабет. Все эти заболевания и патологические процессы



способны в той или иной мере нарушать деятельность герминогенного эпителия яичек, приводя к снижению количества сперматозоидов в сперме (олигоспермия), преобладанию среди них неактивных, малоподвижных форм (астеноспермия) или патологических (патоспермия) форм [1,3].

Экскреторное бесплодие формируется по трем основным причинам. Во-первых, это патологические процессы, нарушающие транспорт сперматозоидов по семявыносящим путям. К ним относятся осложнения инфекционно-воспалительных заболеваний, приводящие к обструкции (исчезновению просвета) и стриктурам (сужению просвета) семенных канальцев придатков яичек (эпидидимиты), семенных и семявыбрасывающих протоков (фуникулиты, везикулиты), мочеиспускательного канала (уретриты с исходом в стриктуры уретры). К этой же группе принадлежат последствия травм мочеиспускательного канала (посттравматические стриктуры уретры) и хирургических вмешательств (двусторонняя вазорезекция, постоперационные стриктуры и облитерации уретры).

Во-вторых, экскреторное бесплодие является результатом утраты сперматозоидами своих свойств при попадании в агрессивную среду, что возникает на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний мужской половой системы вследствие контакта сперматозоидов с продуктами воспаления и возбудителями ИППП, нарушающими их морфологию, жизнеспособность и активность [5].

Отдельно следует выделить такой негативный фактор, как катастрофическое распространение инфекций, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют 330 млн больных с указанной патологией. Необходимо отметить и хронический простатит, которым, по данным специализированной литературы, страдают 30–75% мужчин молодого и среднего возраста. Максимально большой удельный вес приходится на больных 20–40 лет, то есть на период активного репродуктивного здоровья, приводя к потере фертильности. Ситуация ухудшается, если принять во внимание распространение соматической патологии, в том числе среди мужчин трудоспособного возраста [1,8].

Острые заболевания органов мошонки (ОЗОМ) занимают первое место среди заболеваний наружных половых органов у мужчин. Пациенты с этой патологией составляют 4,0–8,1% от всех госпитализированных в урологические стационары [11].

До последнего времени острые заболевания органов мошонки называли «острый неспецифический орхит». Больных с этим диагнозом, как правило, лечили консервативно. Однако, как показали научные исследования, под «маской» острого орхита скрывались неинфекционные заболевания яичек: поражения подвесок (гидатид Морганьи), заворот яичка и семенного канатика, травмы. Все эти заболевания требуют неотложного оперативного вмешательства. Внедрение активной хирургической тактики позволило в 4 раза и более снизить частоту атрофии органа на стороне поражения. Несмотря на это, в отечественной и зарубежной медицинской литературе все чаще появляются сообщения о большом проценте случаев потери фертильности в резуль-

тате аутоиммунного процесса, развившегося после острых заболеваний органов мошонки, даже при нормальных размерах яичек.

В специализированной литературе последних лет острые заболевания органов мошонки обозначаются как «синдром отечной и гиперемированной мошонки».

Согласно классификации острых заболеваний органов мошонки, выделяют инфекционные (орхиты специфического и неспецифического генеза, эпидидимиты специфического и неспецифического генеза, орхоэпидидимиты, воспалительные заболевания мошонки) и неинфекционные заболевания (перекрут яичка, острые поражения гидатид, травматические поражения органов мошонки, идиопатический инфаркт яичка) [2,10,19].

Больные с острыми заболеваниями органов мошонки ежегодно составляют 0,9–1,2% от количества всех хирургических больных, 2,2–3,1% от больных с ургентной патологией, 4,6–6,7% от больных урологического профиля [15].

При хронических эпидидимитах процесс созревания сперматозоидов нарушается, что может сопровождаться их гибелью (некроспермия) или преобладанием патологических форм (патоспермия, тератоспермия). При контакте сперматозоидов с возбудителями ИППП (особенно с уреаплазмами и микоплазмами), а также при аутоиммунных процессах в придатках яичек возникает патологическое склеивание сперматозоидов между собой (спермагглютинация). Воспалительные процессы в предстательной железе (простатит) и семенных пузырьках (везикулит) изменяют свойства семенной плазмы, которая, включая продукты воспаления, угнетает функциональные и жизненные возможности сперматозоидов (астеноспермия).

В-третьих, в группу экскреторного бесплодия входят патологические состояния и процессы, нарушающие способность к нормальному половому акту и семяизвержению. К этой группе относятся врожденные аномалии полового члена (недоразвитие, эписпадия, гипоспадия, атрезия уретры) и приобретенные патологические процессы (травмы и опухоли полового члена, сексуально-эякуляторные нарушения – эректильные дисфункции, эякуляторные дисфункции, аспермия вследствие поражений центральной или периферической нервной системы, постоперационная ретроградная эякуляция) [2,16].

Таким образом, в зависимости от прогноза принято различать мужское бесплодие абсолютное, обусловленное невозможностью оплодотворения, и относительное, при котором оплодотворение возможно после устранения причины заболевания.

Как правило, при наличии бесплодия у мужчин симптомы отсутствуют. Представители сильного пола могут отлично себя чувствовать и выглядеть абсолютно здоровыми. Как все нормальные мужчины, они способны вести активную половую жизнь и получать от этого удовольствие. Но в то же время наблюдают такие симптомы: отсутствие потомства, ухудшение самочувствия (слабость, раздражительность, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна), изменение массы тела, нарушение роста бороды



и усов, снижение половой потенции, боли с локализацией внизу живота, в области поясницы и промежности, неприятные ощущения или тянущая боль в мошонке, затрудненное и болезненное мочеиспускание [15, 17, 21].

Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы и проводится в определенной последовательности.

Диагностика бесплодия у мужчин осуществляется с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. Диагноз мужского бесплодия устанавливается при снижении показателей спермограммы у пациента ниже нормы в соответствии с методическими указаниями ВОЗ 2010 г., при отсутствии зачатия ребенка в паре в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без применения всех видов контрацепции [22].

Клинико-лабораторное обследование пациентов включает сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование эякулята, определение уровня гормонов сыворотки крови, ультразвуковое исследование органов мошонки, предстательной железы, семенных пузырьков.

При сборе данных анамнеза у пациента важно обратить внимание на возраст, профессию, наличие хронических заболеваний, перенесенных травм и заболеваний половых органов, длительность бесплодия в браке.

Физикальный осмотр включает общий осмотр и обследование половых органов. При общем осмотре пациентов оценивается физическое развитие, пропорциональность телосложения, распределение подкожной жировой клетчатки, характер оволосения, состояние скелетно-мышечной системы. Пациентам при антропометрии определяется трохантерный индекс [13].

Обследование половых органов включает осмотр полового члена и мошонки, исследование предстательной железы и семенных пузырьков. При осмотре полового члена отмечают пороки развития (гипоспадия, эписпадия), состояние крайней плоти и наружного отверстия мочеиспускательного канала. При обследовании мошонки обращают внимание на ее размеры, степень отвисания, выраженность складчатости и пигментации. Методом пальпации определяется положение яичек в мошонке, консистенция, наличие образований яичек и придатков, их болезненность. При пальпации семенного канатика исследуется толщина и гладкость семявыносящих протоков, наличие расширения вен. Пальцевое исследование предстательной железы и семенных пузырьков проводится в коленно-локтевом положении и в положении на боку. При пальпации обследуется поверхность железы, ее форма, консистенция, наличие образований, рубцовых изменений.

Шкала оценки снижения уровня андрогенов (по Morley, 1997) применяется при обследовании пациентов с целью установления клинических проявлений андрогенного дефицита. Для оценки снижения уровня андрогенов пациентам предлагается ответить на 10 вопросов. Положительный результат опроса определяется при ответе «да» на вопросы 1, 7 или любые другие три вопроса [20].

Шкала степени выраженности эректильной дисфункции (международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5)

применяется для оценки половой функции у мужчин. Пациентам предлагается 5 вопросов и 5 вариантов ответа на каждый из вопросов. Затем подсчитывается суммарный балл степени выраженности эректильной дисфункции. Легкая степень эректильной дисфункции – 16–20 баллов, умеренная – 11–15 баллов, значительная – 5–10 баллов.

Сексуальная формула мужчин (СФМ) определяется с помощью специального вопросника СФМ Г.С. Васильченко для оценки половой активности мужчин, уточнения причин полового расстройства [21].

Показатель I отражает степень «либидинозного напора» и характеризует состояние нейрогуморальной составляющей; показатель II характеризует настроение перед сношением; показатель III – результат взаимодействия I и II показателей, проявляющийся сексуальной активностью. Показатели IV, V, VI отражают объективные параметры реализации полового акта: IV характеризует общую результативность проведения полового акта вне зависимости от качества; V и VI – показатели, дающие раздельную характеристику состояния эрекции и аппарата эякуляции. Показатели VII, VIII и IX отражают различные стороны оценки половой активности. Показатель VII характеризует периодичность эякуляции. Показатель VIII – субъективную оценку половой активности, показатель IX – оценку половой активности партнера. Необходимо произвести суммирование показателей для оценки общего прогностического показателя. Шкала СФМ применяется в клинической практике для диагностики основных форм (синдромов) сексуальных расстройств [1, 20].

Шкала векторного определения половой конституции мужчин Г.С. Васильченко предусматривает учет величин семи векторных показателей. Практическое использование шкалы представляет: определение величин векторных показателей I–VII; суммирование полученных величин для получения средней арифметической величины, указывающей на тип половой конституции обследуемого следующим образом: 1 (1–1,5) – чрезвычайно слабая; 2 (1,6–2,5) – очень слабая; 3 (2,6–3,5) – слабая; 4 (3,6–4,5) – несколько ослабленный вариант средней; 5 (4,6–5,5) – средняя; 6 (5,6–6,5) – сильный вариант средней; 7 (6,6–7,5) – сильная; 8 (7,6–8,5) – очень сильная; 9 (8,6–9,0) – чрезвычайно сильная.

Признаки I–IV векторов тесно связаны с генотипом обследуемого. Признаки V–VII векторов в значительной степени отражают половую активность, способную некоторым образом воздействовать на фенотипические проявления половой конституции.

Признаки могут учитываться в дифференцированных группировках:

- Кг – генетический индекс половой конституции; выражается средней арифметической величиной I–IV признаков;
- Ка – конституциональный индекс половой активности; выражается средней арифметической величиной V–VII признаков;
- Кф – фенотипический индекс половой конституции; выражается средней арифметической величиной I–VII признаков.



При задержке полового развития показатель значения среднего арифметического суммирования величин I и II признака и величин III и IV признака ниже – 3,5. В случае снижения только значения показателя среднего арифметического суммирования I и II признаков состояние оценивается как торможение пубертатных проявлений [20].

Лабораторные методы применяются для выяснения и уточнения возможных причин, вызывающих возникновение нарушений репродуктивной функции и включает общий и клинический анализ крови и мочи, исследование эякулята, определение уровня гормонов сыворотки крови, бактериологическое обследование мазков из уретры, мочи, эякулята [6, 7].

Исследование эякулята. Для диагностики функциональных нарушений половых желез, оценки фертильности мужчин, изучения динамики параметров спермограммы в ходе лечения проводится макроскопическое и микроскопическое исследование. Эякулят получают в условиях медицинского учреждения путем мастурбации в специально оборудованном помещении после 3–5 – дневного воздержания. При макроскопическом исследовании определяют время разжижения, вязкость, цвет, запах, объем эякулята. Нормальное время разжижения – 10–30 минут; вязкость – не более 2 см; цвет нормального эякулята – от молочно-белого до серовато-желтого. Объем эякулята после 3–5 дней воздержания должен составлять 2–6 мл. При микроскопическом исследовании определяют концентрацию и количество сперматозоидов, степень их подвижности, морфологические качества, жизнеспособность, а также наличие и классификацию клеток, имеющих в эякуляте помимо сперматозоидов. Подсчет количества клеток и определение подвижности проводят в счетной камере при малом увеличении ($\times 100$), морфологические исследования – на окрашенных мазках ($\times 400$). Для определения жизнеспособности применяли тест с эозином. Нормальные параметры эякулята, согласно методическим указаниям ВОЗ (2010): концентрация – 20 млн/мл, общее количество сперматозоидов в эякуляте – 40, подвижность – 70% сперматозоидов с поступательным движением вперед (астенозооспермия – доля малоподвижных и неподвижных сперматозоидов более 30%; тератозооспермия – количество аномальных сперматозоидов более 50%), жизнеспособность – 50% и более живых сперматозоидов. При обнаружении агглютинации сперматозоидов определяют антитела классов IgA и IgG с помощью смешанного антиглобулинового теста (MAR-тест). При установлении у пациентов в мазках из уретры скрытой урогенитальной инфекции эякулят исследуют на наличие *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9, 12, 29].

Иммуноферментный и радиоиммунологический методы применяют для гормонального обследования пациентов. Определение уровня гормонов проводят при обнаружении патозооспермии для прогнозирования динамики показателей спермограммы на фоне патогенетической терапии и назначения гормональной терапии. Рекомендуется определение уровня содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), общего тестостерона (Т) и эстрадиола (Е2) [18].

Гормоны ФСГ, ЛГ, Т, ПРЛ и Е2 определяют натощак до 10:00 в сыворотке крови после полового воздержания и ограничения тяжелой физической нагрузки в течение

суток. У взрослых мужчин содержание в плазме крови ФСГ составляет в норме 0,7–11,1 мМЕ/мл, ЛГ – 0,8–7,6 мМЕ/мл; ПРЛ – 53,0–360,0 мМЕ/мл, общий тестостерон у мужчин 20–49 лет составляет 12,1–38,3 нмоль/л, старше 50 лет – 7,35–25,73 нмоль/л; Тс (свободный) – 5,5–42,0 пг/мл, Е2 – 7,63–42,6 пг/мл.

Микроскопия нативных и окрашенных препаратов применяется при наличии у пациентов выделений из уретры для исключения гонореи и трихомониаза. Микроскопию окрашенных препаратов проводят после окраски (по Лейшману, по Романовскому – Гимзе) [8].

Бактериологический посев субстратов (мочи, эякулята, соскоба со слизистой уретры) на клеточные культуры, предварительно обработанные иммуносупрессивными препаратами, применяется для диагностики *Chlamydia trachomatis* после положительного исследования мазка со слизистой уретры методом ПЦР. Чувствительность метода оценивается в 85,7%, специфичность – в 100%. Существенной при обнаружении хламидий в культуре клеток является возможность установления их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам [22].

Микробиологический (культуральный) анализ эякулята, соскоба со слизистой уретры, утренней первой порции мочи применяется в случае установления микоплазменной инфекции методом ПЦР. Анализ проводится после посева материала на жидкие и твердые культуральные среды. Посевы на плотных и жидких средах инкубируются при температуре 37°C в течение 2–5 суток. Просмотр проводится при малом увеличении микроскопа на 3–5 сутки инкубации и позже. Метод применяется при диагностике микоплазменной инфекции [8].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Исследование материала методом ПЦР проводится пациентам для обнаружения и исключения инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и др.) Применение метода связано с возможностью получения практически неограниченного количества специфической ДНК. Стандартный метод амплификации ДНК позволяет диагностировать инфекции, передающиеся половым путем. Чувствительность метода оценивается в 96,5–99,0% [2, 22].

Эхографическое обследование органов мошонки проводят пациентам в реальном масштабе времени с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. При исследовании органов мошонки оценивают структуру тканей яичек и придатков, отмечают наличие образований, определяют размеры яичек и объем для прогнозирования результатов лечения. Проводят также исследования артериального и венозного кровотока, обнаружение наличия варикозного расширения вен семенного канатика методом ультразвуковой доплерографии (цветное картирование, импульсный доплер) для решения вопроса о назначении сосудистых препаратов [6].

Эхографическое обследование предстательной железы и семенных пузырьков проводится с использованием трансректального датчика с частотой 3,5–5,0 МГц и трансректально и использованием секторного ректального датчика с частотой 8 МГц. Оценивают эхоструктуру тканей, плотность, отмечают кистозные, склеротические и воспалительные изменения в предстательной железе и семенных пузырьках. При интерпретации эхограмм для повышения информативности анализа и стандартизации протоколов



исследований следует придерживаться такого порядка в изучении деталей ультразвуковых изображений: положение объекта, форма, характер контура, размеры, эхоплотность, структура, состояние окружающих тканей.

Выводы

1. Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых странах. Она касается как отдельного человека, так и семьи, общества в целом.

2. Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, в дальнейшем дифференцирующихся в сперматоциты. Последующее деление сперматоцитов дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее в сперматозоиды.

3. Диагноз мужского бесплодия устанавливают при снижении показателей спермограммы у пациента ниже нормы в соответствии с методическими указаниями ВОЗ 2010 г., при отсутствии зачатия ребенка в паре в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без применения всех видов контрацепции.

4. Любая форма мужского бесплодия обусловлена неспособностью проникновения сперматозоида в зрелую женскую яйцеклетку. Так как основным этапом мужской репродукции является выработка сперматозоидов с последующим транспортом к женской яйцеклетке, все формы мужского бесплодия сводятся к двум основным группам: секреторное бесплодие, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов яичками, и экскреторное бесплодие, при котором нарушен транспорт выработанных яичками спермиев по семявыносящим путям. Примерно в 35–40% случаев мужское бесплодие имеет смешанный, или сочетанный характер.

5. Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы, проводится в определенной последовательности с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. На сегодня существует разнообразие диагностических методов обследования, хотя в целом вопросы диагностики нуждаются в более глубокой и всесторонней разработке.

Список литературы

1. Глыбочко В.П. Практическая урология / В.П. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М. : Медфорум, 2012. – 309 с.
2. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. – М. : Медиа Пресс, 1999. – 398 с.
3. Калиниченко С.Ю. Практическая андрология / С.Ю. Калиниченко, И.А. Тюзиков. – М. : Практическая медицина, 2009. – 162 с.
4. Вайнбойер Дж.Ф. Физиология мужских половых желез / Дж.Ф. Вайнбойер, Дж. Громолл, М. Симони // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 3. – С. 29–74.
5. Жиборев Б.Н. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчины / Б.Н. Жиборев // Урология. – 2008. – № 3. – С. 62–67.
6. Ультразвуковая диагностика заболеваний наружных половых органов у мужчин / [А.Р. Зубарев, М.Д. Митькова, М.В. Корякин и др.]. – М. : Видар, 1996. – 96 с.
7. Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний / Н.С. Игнашин. – М. : Видар, 1997. – 98 с.
8. Корякин Н.В. Анализ причин мужского бесплодия / Н.В. Корякин, А.С. Акопян // Проблемы репродукции. – 2000. – № 5. – С. 68–74.
9. Купер Т.Г. Физиология созревания сперматозоидов и оплодотворение / Т.Г. Купер, Ч.Х. Юнг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 4. – С. 75–98.
10. Надел Д.М. Мужское бесплодие / Д.М. Надел, П.Д. Турек // Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии : пер. с англ. / Ф.М. Ханно, С.Б. Малкович, А.Дж. Вейн. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – Гл. 21. – С. 402–420.
11. Нишлаг Э. Андрология и ее задачи / Э. Нишлаг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 1. – С. 3–11.
12. Комплексное исследование эякулята в диагностике заболеваний мужской репродуктивной системы / [С.С. Раков, Н.Г. Ракова, В.В. Липатова и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – № 1. – С. 43–48.
13. Ярман В.В. Значение индексов и типов половой конституции для прогнозирования динамики изменения показателей спермограммы у мужчин в бесплодном браке / В.В. Ярман, В.В. Михайличенко, Е.С. Шпилея // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 1. – С. 45.
14. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии / Л. Хеффнер. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 38 с.
15. Аляев Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – М. : Литература, 2006. – 188 с.
16. Аль-Шукри С.Х. Сексуальная функция у мужчин с сопутствующими урологическими заболеваниями / С.Х. Аль-Шукри, И.А. Корнеев // Урология. – 2005. – № 3. – С. 18–21.
17. Батра А.К. Нарушения половой функции у мужчин / А.К. Батра, Дж.К. Трасселл // Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии : пер. с англ. / [Ф.М. Ханно, С.Б. Малкович, А.Дж. Вейн]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – Гл. 20. – С. 384–401.
18. Патозооспермия: электронно-микроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия / [Е.Е. Брагина, Е.Н. Бочарова, Р.А. Абдумаликов и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – № 3–4. – С. 31–34.
19. Никитин А.И. Факторы среды и репродукция человека / А.И. Никитин // Морфология. – 1998. – № 6. – С. 7–16.
20. Роживанов Р.В. Скрининговые методы диагностики нарушенной половой функции у мужчин / Р.В. Роживанов, С.Ю. Калинин // Сексология и сексопатология. – 2003. – № 12. – С. 2–5.
21. Сагалов А.В. Мужское бесплодие / А.В. Сагалов // Амбулаторно-поликлиническая андрология: руководство для врачей. – М. : Мед. кн. ; Н. Новгород : изд. НГМА, 2006. – Гл. 23. – С. 132–198.
22. Kohn F.M. Andrological diagnostics / F.M. Kohn, G. Haidl // Urologe A. – 2007. – Vol. 46. – № 11. – P. 1557–1572.
23. Matzuk M.M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges / M.M. Matzuk, D.J. Lamb // Nat. Med. – 2008. – Vol. 14. – № 11. – P. 1197–1213.
24. Teppa-Garran A.D. Current evaluation of male infertility / A.D. Teppa-Garran, A. Palacios-Torres // Invest. Clin. – 2004. – Vol. 45. – № 4. – P. 355–370.
25. Dinaming testing in the evaluation of male gonadol function / [M.H. De Martino, R. Pastore, M. Carpio et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2003. – Vol. 26. – № 7. – Suppl. 1. – P. 107–113.
26. Nieschlag E. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspect / E. Nieschlag, M. Simoni, J. Gromoll // Clin. Endocrinol. – 1999. – № 51. – P. 139–146.
27. Sigman M. How involved should the urologist be in the evolution

- and management of male infertility / M. Sigman // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – № 5. – P. 1888–1889.
28. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropic receptor gene: association with maldescended testes and male infertility / [M. Simoni, F. Tuttmann, C. Michel et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18. – № 3. – P. 193–200.
 29. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal man / [C. Wang, E. Mc Donald, E. Superlano et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 68. – № 24. – P. 334–339.
 30. Delaware E.M. Inducing puberty / E.M. Delemarre, B. Felius, H.A. Delemarre-van de Waal // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – Suppl. 1. – P. S9–S15.
- References**
1. Glybochko, V. P., & Ayaeva, Y. G. (2012) *Prakticheskaya urologiya [Practical Urology]*. Moscow: Medforum. [in Russian].
 2. Tiktinskij, O. L., & Mikhajlichenko, V. V. (1999) *Andrologiya [Andrology]*. Moscow: Media Press. [in Russian].
 3. Kalinichenko, S., & Tuzikov, I. A. (2009) *Prakticheskaya andrologiya [Practical Andrology]*. Moscow: Prakticheskaya medicina. [in Russian].
 4. Vajnbojer, F., Gromoll, J., & Simony, M. (2005) The physiology of the male sex glands. *Andrology. Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy [Men's health and reproductive system disorders]*. Je. Nishlag, G.M. Bere (Ed). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, (Ch 3), (p. 29–74). [in Russian].
 5. Zhiborev, B. N. (2008) Zabolevaniya organov polovoj sistemy v patogeneze narushenij reproduktivnogo zdorov'ya muzhchiny [Genital diseases in pathogenesis of reproductive health disorders in men]. *Urology*, 3, 62–67. [in Russian].
 6. Zubarev, A. R., Mit'kova, M. D., & Koryakin, M. V. (1996) *Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevanij naruzhnykh polovykh organov u muzhchin [Ultrasound Diagnostics of diseases of the external genital organs in men]*. Moscow: Vidar. [in Russian].
 7. Ignashin, N. S. (1997) *Ul'trasonografiya v diagnostike i lechenii urologicheskikh zabolevanij [Ultrasonography in the diagnosis and treatment of urologic diseases]*. Moscow: Vidar. [in Russian].
 8. Koryakin, N. V., & Akopyan A. S. (2000) Analiz prichin muzhskogo besplodiya [Analysis of the causes of male infertility] *Problemy reprodukci, 5*, 68–74. [in Russian].
 9. Cooper, T., & Jung, Ch. H. (2005) Fiziologija sozrevaniya spermatozoidov i oplodotvorenije [Physiology of maturation of spermatozoa and fertilization] *Andrology. Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy [Men's health and reproductive system disorders]*. Je. Nishlag, G.M. Bere (Ed). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, (Ch 4), (p. 75–98). [in Russian].
 10. Nadel, D. M., & Turek, P. D. (2006) Muzhskoe besplodie [Male infertility]. *Rukovodstvo po klinicheskoj urologii [Guide to Clinical Urology]* (F.M. Hanno, S.B. Malkovich, A.Dzh. Veyn). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, (Ch. 21), (P. 402–420). [in Russian].
 11. Nislag, E. (2005) Andrologiya i ee zadachi [Andrology and mission]. *Andrology. Andrologija. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy [Men's health and reproductive system disorders]*. Je. Nishlag, G.M. Bere (Ed). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, (Ch 1), (p. 3–11). [in Russian].
 12. Rakov, S. S., Rakova, N. G., Lipatova, V. V., et al. (2006) Kompleksnoe issledovanie ejakulyata v diagnostike zabolevanij muzhskoj reproduktivnoj sistemy [Comprehensive study of ejaculate in the diagnosis of diseases of the male reproductive system]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 1, 43–48. [in Russian].
 13. Yarman, V. V., Shpilenia, E. S., & Mikhajlichenko, V. V. (2009) Znachenie indeksov i tipov polovoj konstitucii dlya prognozirovaniya dinamiki izmeneniya pokazatelej spermogrammy u muzhchin v besplodnom brake [Sexual constitution indexes and types for prognosis of dynamic spermogram changes in barren marriage]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 1, 45. [in Russian].
 14. Heffner, L. (2003) *Polovaya sistema v norme i patologii [Genital system in health and disease]*. Moscow: GEOTAR-Med. [in Russian].
 15. Alyaev, Y. G., Grigoryan, V. A., & Chaly, M. E. (2006) *Narusheniya polovoj i reproduktivnoj funkcii u muzhchin [Violations of sexual and reproductive function in men]*. Moscow: Literatura. [in Russian].
 16. Al-Shukri, S. Kh., Korneev, I. A. (2005) Seksual'naya funkciya u muzhchin s soputstvuyushimi urologicheskimi zabolevaniyami [Sexual dysfunction in males with concomitant urological diseases]. *Urologiya*, 3, 18–21. [in Russian].
 17. Batra, A. K., & Trussell, J. K. (2006) Narusheniya polovoj funkcii u muzhchin [Violations of sexual function in male]. *Urology clinical guide: per. from English. (F.M. Hanno, S.B. Malkovich, A.Dzh. Veyn)*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, (Ch. 20), (p. 384–401). [in Russian].
 18. Bragina, E. E., Bocharova, E. N., Abdumalikov, R. A., et al. (2003) Patozoospermija: elektronno-mikroskopicheskaya diagnostika geneticheskii obuslovlennykh i priobretennykh form muzhskogo besplodiya [Patozoospermia: electron microscopic diagnosis of genetically caused and acquired forms of male infertility]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 3–4, 31–34. [in Russian].
 19. Nikitin, A. I. (1998) Faktory sredy i reprodukciya cheloveka [Environmental factors and human reproduction]. *Morphologiya*, 6, 7–16. [in Ukrainian].
 20. Rozhivanov, R. V., & Calinchenko, S. Y. (2003) Skringingovye metody diagnostiki narushenij polovoj funkcii u muzhchin [Screening methods for diagnosis of sexual function in men]. *Seksologiya i seksopatologiya*, 12, 2–5. [in Russian].
 21. Sagalov, A. V. (2006) Muzhskoe besplodie [Male infertility]. *Ambulatorno-poliklinicheskaya andrologiya: rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: Med. Kniga Nizhny Novgorod: izd. NGMA, (Ch. 23), (p. 132–198). [in Russian].
 22. Kohn, F. M., & Haidl, G. (2007) Andrological diagnostics. *Urologe A*, 46(11), 1557–1572. doi: 10.1007/s00120-007-1586-0.
 23. Matzuk, M. M., & Lamb, D. J. (2008) The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat. Med.*, 14(11), 1197–1213. doi: 10.1038/nm.f.1895.
 24. Teppa-Garran, A. D., & Palacios-Torres, A. (2004) Current evaluation of male infertility. *Invest. Clin.*, 45(4), 355–370.
 25. De Martino, M. H., Pastore, R., Carpio, M., et al. (2003) Dinamicheskoe testirovanie v ocenke funkcionirovaniya gonadov. *J. Endocrinol. Invest.*, 26(7), 1, 107–113.
 26. Nieschlag, E. Simoni, M., & Gromoll, J. (1999) Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspect. *Clin. Endocrinol*, 51, 139–146. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00846.x.
 27. Sigman, M. (2008) How involved should the urologist be in the evolution and management of male infertility. *J. Urol.*, 180(5), 1888–1889. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.084.
 28. Simoni, M., Tuttmann, F., Michel, C., et al. (2008) Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropic receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet. Genomics*, 18(3), 193–200. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f4e98c.
 29. Wang, C., Mc Donald, E., Superlano, E., et al. (1997) Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal man. *Fertil. Steril.*, 68(24), 334–339.
 30. Delaware, E. M., Felius, B., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2008) Inducing puberty. *Eur. J. Endocrinol.*, 159(1), S9–S15.

Сведения об авторах:

Никифоров О.А., к. мед. н., доцент каф. акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zocrfs@mail.ru.

Ломейко Е.А., ассистент каф. акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Ломака С.В., врач-интерн, КУ «Областной медицинский центр репродукции человека» ЗОС.

Лавыш И.А., магистр каф. акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 17.06.2014 г.



УДК 616.895.8-06:616.89-008.441.3]-079.4-072.8

В. В. Чугунов¹, І. Ф. Пірогов²

Сучасні уявлення про диференційну діагностику шизофреноподібного розладу внаслідок вживання психоактивних речовин

¹Запорізький державний медичний університет,²КЛПУ «Міська психоневрологічна лікарня №2», м. Донецьк**Ключові слова:** психоактивні речовини, шизофреноподібний розлад, диференційна діагностика.

Контингент осіб, які вживають наркотики, доволі широкий, бо включає також і хворих із різними психічними захворюваннями, що зумовлює виникнення низки діагностичних труднощів. З метою систематизації сучасних уявлень про диференційну діагностику шизофреноподібного розладу внаслідок вживання психоактивних речовин здійснили контент-аналіз наукової літератури. Встановили, що інтоксикаційні психози внаслідок вживання психоактивних речовин часто мають перебіг за типом шизофреноподібних розладів. Найбільшій диференційній діагностики з ендogenous психозами потребують психотичні прояви у хворих на залежність від психостимуляторів і галюциногенів. Недостатня кількість систематизованої інформації у фаховій літературі підтверджує актуальність проблеми диференційної діагностики психозів, що зумовлені вживанням психоактивних речовин, і психотичного розладу ендogenous генезу.

Современные представления о дифференциальной диагностике шизофреноподобного расстройства вследствие употребления психоактивных веществ

В. В. Чугунов, И. Ф. Пирогов

Контингент лиц, употребляющих наркотики, достаточно широк и включает в том числе больных с разными психическими заболеваниями, что приводит к возникновению ряда диагностических трудностей. С целью систематизации современных представлений о дифференциальной диагностике шизофреноподобного состояния вследствие употребления психоактивных веществ провели контент-анализ медицинской литературы. Установили, что интоксикационные психозы вследствие употребления психоактивных веществ часто протекают по типу шизофреноподобных расстройств. Наибольшей дифференциальной диагностики с эндогенными психозами требуют психотические проявления у больных с зависимостью от психостимуляторов и галлюциногенов. Недостаточное количество систематизированной информации в специализированной литературе подтверждает актуальность проблемы дифференциальной диагностики психозов, вызванных употреблением психоактивных веществ, и психотического расстройства эндогенного генеза.

Ключевые слова: психоактивные вещества, шизофреноподобное расстройство, дифференциальная диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 77–81

Modern representations about differential diagnosis of schizophrenia-like psychosis disorders due to psychoactive substance use

V. V. Chugunov, I. F. Pirogov

Aim. This work was dedicated to analysis of the modern representations of differential diagnosis of schizophrenia-like psychosis disorders as a result of the use of psychoactive substances.

Methods and results. The problem of determination of primary and secondary nature of drug addiction in patients with psychotic disorders.

Conclusion. Defined hypotheses of the etiology and psychopathogenesis of the addiction caused by psychoactive substances in the context of their correlation with endogenous mental pathology.

Key words: Psychoactive Drugs, Schizophrenia-form Disorders, Differential Diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 77–81

В останні роки у світі спостерігається невтішна тенденція до зростання кількості осіб, які вживають наркотики. За даними МОЗ України, що отримані протягом дослідження чисельності груп підвищеного ризику зараження ВІЛ, кількість осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, коливається приблизно в межах 425 тис. чоловік (майже 1,3% населення віком 15–64 роки). За результатами дослідження, що проведене Інститутом Горшеніна, проблема наркоманії актуальна для кожної десятої родини в Україні. Наркозалежних у країні приблизно 2% населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на облік стає в середньому кожен 50 наркоман. Враховуючи це, можна тільки уявляти справжні масштаби проблеми в нашій країні. Щорічно кількість споживачів психоактивних речовин (ПАР) збільшується на 7–11%, щороку від наркотиків по-

мирають 10–12 тис. осіб. Таке стрімке зростання кількості наркозалежних громадян зробило Україну одним із лідерів за темпами поширення наркоманії серед населення в Європі.

Нині у світі визначають ще одну тенденцію, що пов'язана зі споживанням наркотичних речовин, – виробництво їх нових видів. Збільшується попит на нові види наркотиків, що продаються за рецептами, тобто можливі для легального придбання. Згідно з інформацією, що опублікована в щорічному звіті Управління ООН із наркотиків і злочинності, привертає увагу факт, що нові види наркотиків часто пропонуються як нові медичні препарати, їх легально рекламують як замітники екстазі та кокаїну, або як нові курильні суміші (Spice), продаж яких здійснюється в усій Європі у вигляді пахоців переважно через інтернет-магазини. За інформацією ООН, Європа виступає в ролі новатора в питаннях



виробництва видів наркотиків. Так, якщо у 2009 р. в Європі зафіксували 24 нових види наркотиків, то у 2010 р. – 40. Ця кількість включає ті ПАР, що з'явилися останнім часом, і мають абсолютно новий, невідомий раніше хімічний склад. Активна міграція населення, спілкування людей із різних країн за допомогою мережі Інтернет, відсутність інформаційної ізоляції в сучасному світі призвели до трансформації картини наркоспоживання в Україні, розширили доступність наркотиків для різних прошарків населення, у тому числі психічно хворих.

Ці фактори спричинили почастищення появи психозів серед споживачів ПАР. У структурі таких психозів наявні різноманітні симптоми і синдроми. Оскільки контингент споживачів наркотиків доволі широкий і в його структурі є особи з різними психічними захворюваннями, виникає ряд діагностичних труднощів.

Мета роботи

Простежити сучасні уявлення про диференційну діагностику шизофреноподібного розладу внаслідок вживання ПАР.

Матеріали і методи дослідження

Контент-аналіз наукових матеріалів за темою дослідження.

Результати та їх обговорення

Питання первинності розвитку наркологічного чи психічного захворювання у пацієнтів із коморбідною патологією порушували багато дослідників, але в основному їхні роботи стосувались взаємодії шизофренії та наркоманії. У фаховій літературі часто повторюється теза, що інтоксикаційні психози наркоманів мають перебіг за типом шизофреноподібних розладів, але водночас відсутні чіткі діагностичні критерії такого стану, котрі дають можливість розмежувати психоз, що зумовлений вживанням ПАР, і ендогенний психоз, який поєднується із прийманням ПАР.

Проблема диференційного діагнозу психозів, що зумовлені ПАР, і ендогенних психозів вперше постала наприкінці 1980 – на початку 1990 рр. у зв'язку із бурхливим поширенням наркоманії [2,4]. Питанню диференційної діагностики психотичних розладів приділено другорядну роль: дослідження того часу були присвячені переважно діагностиці, лікуванню та профілактиці власне наркоманії і токсикоманії, бо вони були принципово новим феноменом у роботі наркологів і психіатрів, на відміну від шизофреноподібних психозів. Клініцисти у цих роботах фіксували увагу на наявності наркологічного преморбіді: спадкової обтяженості, патологічної поведінки в дитячому та підлітковому віці тощо.

Детальнішими оглядами цієї тематики відрізняються роботи іноземних авторів, які почали розглядати цю проблему значно раніше. У відомому посібнику Г. Каплана і Б. Седока цьому питанню присвячено один із підрозділів [5]. У ньому описано як психічні розлади, що виникають у результаті зловживання психоактивними речовинами, так і порушення психічної діяльності органічного характеру, які пов'язані з ними. Питанню диференційного діагнозу також приділено увагу, але із застереженням, що більшість ПАР може викликати один чи більше синдромів: делірій,

деменція, амнестичний, маячний, галюцинаторний, депресивний; стан тривожності і розлад особистості. Крім того, ці речовини можуть викликати інтоксикацію і синдром відміни, але не представлено однозначно погляду на питання: чи можуть ці синдроми бути специфічними для тієї чи іншої речовини. Прикладами відсутності специфічності синдрому, котрий зумовлений якою-небудь речовиною, є неможливість провести диференційний діагноз між алкогольною, барбітуровою, амфетаміновою чи феніклідиною абстиненціями, спираючись тільки на клінічні дані. Однак для клініциста найважливіше спочатку виявити цей синдром, а потім уже з'ясувати його причину. Тільки так можна здійснити правильну диференційну діагностику.

Окремо варто звернути увагу на дискусію щодо гіпотези самолікування (self-medication hypothesis, SMH), яку запропонували в 1970-х рр. [14]. Ці погляди описані в роботах E. Khantzian, Mack і Schatzberg, David F. Duncan. На думку цих авторів, уживання наркотиків є «відрізанням» психічних і особистісних проблем від власного «Я». Згідно із Khantzian, наркотики компенсують недостатність функції «ego». Khantzian припускав, що психіатричні симптоми, а не особистісні стилі, лежать в основі вживання наркотиків. Він навів два найважливіших аспекти SMH: наркотики стають звільненням від психологічних страждань; індивідуальні переваги щодо конкретного препарату базуються на його психофармакологічних властивостях. Особа обирає наркотик експериментальним шляхом, за допомогою взаємодії основних ефектів препарату, внутрішніх психологічних потрясінь і основних рис особистості, які визначають препарат, що дає бажаний ефект.

Вибір наркотику є результатом взаємодії між психофармакологічними властивостями препарату та його впливом на афективну сферу споживача (наприклад, опіати при депресивному афекті сприяють ліквідації більшості депресивних симптомів; амфетаміни при маніакальних станах сприяють астенізації пацієнта, пом'якшуючи клінічні прояви). Отже, «наркотик вибору» не випадковий. SMH-гіпотеза спочатку орієнтувалась на споживання героїну, але була доопрацьована і поступово включила кокаїн, алкоголь і в решті – пристрасть до транквілізаторів, барбітуратів і антидепресантів [15]. Втім ця гіпотеза вже майже 40 років піддається сумнівам і критиці, а її положення не є загальноновизнаними.

Аналізуючи фахову літературу, що пов'язана з описом клінічних проявів різних психотичних станів, котрі зумовлені вживанням ПАР, відзначаємо, що більшість публікацій із цієї теми вузько спрямовані на діагностичні й експертні питання щодо вживання різних типів наркотичних засобів, а також хімічних властивостей і нейрохімічних ефектів ПАР. Найбільш актуальним в аспекті схожості дії ПАР з ендогенними психотичними переживаннями є опис ефектів психостимуляторів.

Вживання ефедрону і близьких до нього фенілалкіламінових стимуляторів зазвичай викликає ейфорично-екстатичні переживання. У жодному із документованих випадків гострої інтоксикації не відзначено виникнення будь-яких психотичних порушень, хоча виявлено, що вони трапляються



при регулярному вживанні феніламінокетонів [3].

Картину параноїда внаслідок вживання психостимуляторів уперше описав Р. Connell [13]. В Англії в 1960 рр. подібні психози серед підлітків визначали після вечірок [11]. Розвиток гострого параноїда після внутрішньовенних вливань ефедрону відзначила Н.Г. Найдьонова [6], а при передозуванні «ширки» – В.С. Бітенський [2]. Клінічні прояви названих параноїдів дуже подібні. Незабаром після приймання токсичної дози або внутрішньовенного вливання раптово спалахують сильна тривога і страх. Особа озираться, підозріло дивиться на оточуючих, прислухається до звуків і мовлення. У підлітка виникає відчуття, що він «усе розуміє», здогадується про погані і підступні наміри проти нього. Іноді в перші моменти подібна уявна «проникливість» може навіть приносити задоволення, викликати цікавість, торжествуючу радість, переживання причетності до значущих подій, але незабаром тривога і відчуття небезпеки беруть гору й обертаються гнівом, запеклістю й агресією. Висловлюються ідеї взаємин, у чужих поглядах бачаться насмішки, в жестах і висловлюваннях – загрози і натяки, умовні сигнали для нападу. У тематиці ідей переслідування, що тісно переплітаються з ідеями взаємин, найчастіше фігурують ворожі групи підлітків і поліція. Як відмінну рису подібного параноїда можна відзначити швидкість переходу від маячних уявлень до дій, що зумовлені ними. На висоті параноїда часті слухові галюцинації, в тому числі вербальні. Хворому чуються згадки його імені, перешіптування, погрози, кроки за дверима, звуки автомашини. Описані також своєрідні тактильні і зорові галюцинації: по тілу бігають комахи, повзають черв'яки; хворі їх бачать, ловлять, скидають із себе або давлять, унаслідок чого на шкірі з'являються розчесані ділянки. Психоз триває одну-дві доби, іноді кілька днів. Якщо параноїд триває довше, ніж тиждень (без повторних введень ефедрону, перветину або амфетаміну), виникає обґрунтована підозра, що інтоксикацією був спровокований напад параноїдної шизофренії.

Н.Г. Найдьонова описала психотичний стан, що пов'язаний із вживанням ефедрону із додаванням димедролу: розвивається яскравий галюциноз страхітливого фантастичного характеру, який хворий незабаром починає відрізняти від реальності.

У 1992 р. опублікована робота М.К. Белінської [1]. За результатами її дослідження, хворі на шизофренію, які зловживають опіатами, мають атипову клініку як самого процесуального захворювання (формування психопатоподібного або органічного дефекту), так і хімічної залежності (відсутність або м'яка картина абстинентного синдрому при високій толерантності до опіатів, атипова клініка наркотизації, наркотизація наодинці тощо). На доволі значному матеріалі показано відсутність типової клініки психозів у хворих на шизофренію, стертість галюцинаторно-маревної симптоматики, абортивний характер перебігу різних психотичних включень.

Найбільш продуктивну роботу з описання, систематизації семіотики, напрацювання діагностичних критеріїв, лікування та реабілітації зробила Кетлін Шіака [16–19], яка

розробила інструментальні методи оцінювання коморбідних станів: індекс вираженості адикції, Мічиганський алкогольний скринінг-тест, діагностичні критерії шизофренії та біполярного розладу DSM. Обговорюються можливості застосування так званого психіатричного дослідного інтерв'ю для оцінювання ПАР і психічних розладів (PRISM), а також запропоновані прості та ефективні лікувально-реабілітаційні заходи.

Роботи, що присвячені диференційній діагностиці шизофреноподібних психозів, доволі численні в іноземній фаховій літературі. У вітчизняній науковій літературі статті цієї тематики мають переважно прикладну спрямованість (наприклад, критерії для визначення інвалідності) [7].

У закордонних спеціалізованих джерелах констатовано факт, що у переважній більшості випадків хворим із психозами, які мають наркологічний анамнез, при першій госпіталізації встановлюють два діагнози: психіатричний і наркологічний. Здійснити остаточну диференційну діагностику або не можливо, або не доцільно з різних причин [8]. У дослідженнях Andreasson і співавт. (1987) зазначено, що більше ніж 50% хворих із дебютом шизофренії мали досвід наркотизації канабіноїдами, а також були курцями. Такий високий рівень коморбідності показує вплив факторів ризику, починаючи від генетичної схильності до процесуальних захворювань, а також роль психосоціальних факторів: низький соціально-економічний статус, проживання з особою, яка вживає наркотики, хронічні стреси [9].

На ризик розвитку ендогенних психозів після вживання галюциногенів також вказують ряд авторів [10,12]. При цьому визначають зв'язок із доступністю галюциногенів у різних географічних зонах, їх поширеність, порушується питання про кореляцію із загальною популяцією хворих на шизофренію.

Найдетальнішими роботами, що присвячені проблемам диференційної діагностики психозів, зумовлених вживанням ПАР, і первинного психотичного розладу, є статті L.M. Caton. Автор подає докладний огляд спеціалізованої літератури, аналізує симптоми обох типів психозів і труднощі у їх трактуванні, крім того, детально розглянуті процесуальні симптоми, на які можуть впливати різні психоактивні речовини, котрі поширені у тому чи іншому суспільстві.

Висновки

За даними фахової літератури, інтоксикаційні психози внаслідок вживання ПАР часто характеризуються перебігом за типом шизофреноподібних розладів, але відсутні чіткі діагностичні критерії такого стану, які дають змогу розмежувати психоз, що зумовлений уживанням ПАР, і ендогенний психоз, котрий поєднується із прийманням ПАР. Найбільшою диференційною діагностики із ендогенними психозами потребують психотичні прояви у хворих на залежність від психостимуляторів і галюциногенів.

Аналіз наукової інформації з цієї теми дав можливість виділити такі діагностичні маркери відмінності шизофреноподібного розладу внаслідок уживання ПАР від психотичного епізоду ендогенного генезу:



- наявність наркологічного преморбїду: спадкової обтяженості, патологічної поведінки у дитячому та підлітковому віці тощо. Спадкова обтяженість ендogenousними захворюваннями, наявність ініціального делїкту тощо дають привід запідозрити ендogenousний компонент психотичного епізоду у хворого на залежність від ПАР;
- мотив щодо вживання ПАР: для хворих на ендogenousні розлади характерне вживання ПАР із метою самолікування, тоді як для осіб із «чистою» залежністю від ПАР – делектаційні тенденції. У цьому ж контексті певну роль може відігравати «наркотик вибору». Так, опіати обирають люди, які страждають на депресію, бо опіати сприяють ліквідації більшості депресивних симптомів; амфетаміни – у разі маніакальних станів тощо;
- клініка залежності від ПАР: на відміну від хворих із «чистою» залежністю від ПАР, особи із коморбідним ендogenousним захворюванням мають атипичну клініку як самого процесуального захворювання (формується психоподібний або органічний дефект), так і хімічної залежності (відсутня чи м'яка картина абстинентного синдрому при високій толерантності до опіатів, атипична клініка наркотизації, наркотизація наодинці тощо);
- домінування у клінічній картині одного із синдромів: деліозний, деменція, амнестичний, маячний, галюциаторний з істинними галюцинаціями, депресивний, тривожний, – у поєднанні зі специфічним для залежності від ПАР розладом особистості дає привід зупинитись на інтоксикаційному генезі захворювання;
- наявність і навіть домінування у клінічній картині порушень психічної діяльності органічного характеру як патогенетичний прояв вживання ПАР, не є характерними для ендogenousних психозів;
- фабула галюциаторно-маячних переживань: для параноїда внаслідок вживання ПАР характерне домінування тематики переслідування з боку груп ворожих підлітків,

поліції; виявляються тактильні і зорові галюцинації у вигляді комах, черв'яків на тілі; хворі намагаються скинути їх із себе, травмують шкіру;

- критичне ставлення до перенесеного психотичного стану: якщо психоз викликаний уживанням ПАР, після його купірування хворі здатні до критичного оцінювання галюциаторно-параноїдних переживань, розуміють їх хворобливість; при ендogenousних психозах критичне ставлення до психотичних проявів не настає навіть після їх купірування;
- тривалість психотичного епізоду: психоз, котрий зумовлений уживанням ПАР, триває одну-дві доби, іноді кілька днів; якщо його тривалість більша ніж тиждень без повторного вживання ПАР, є обґрунтована підозра, що у генезі психозу лежить ендogenousне захворювання.

Для диференційної діагностики між психотичними епізодами, що викликані вживанням ПАР, і психозами ендogenousного генезу різні автори пропонують такі інструменти (шкали й опитувальники): індекс вираженості адикції, Мічиганський алкогольний скринінг-тест, діагностичні критерії шизофренії та біполярного розладу DSM, психіатричне дослідне інтерв'ю для оцінювання ПАР і психічних розладів (PRISM). Результати їх використання та ефективність під час диференційної діагностики показують можливості цих методів в усуненні недоліків діагностичних опитувань і придатність для оцінювання коморбідних станів.

Слід відзначити, що проблема диференційної діагностики психозів, які зумовлені вживанням ПАР, і психотичного розладу ендogenousного генезу доволі розрізнено та несистематизовано висвітлена у фаховій літературі. Однак, узагальнивши результати роботи різних авторів, можна зробити висновок про значущість та актуальність цієї теми для лікарів-психіатрів і наркологів.

Список літератури

1. Белинская М.К. Клиника, диагностика и особенности лечения шизофрении, протекающей на фоне наркотической зависимости : автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. / М.К. Белинская. – Харьков, 1992. – 20 с.
2. Наркомании у подростков / В.С. Битенский, Б.Г. Херсонский, С.В. Дворяк, В.А. Глушков. – К. : Здоровье, 1989. – 211 с.
3. Брагин Р.Б. Психические и вегетативно-соматические проявления острой интоксикации фениламинокетоновыми стимуляторами (катиноном и эфедроном) / Р.Б. Брагин, А.И. Брагина // Атеросклероз сосудов головного мозга. – Харьков, 1989. – С. 15–20.
4. Гришко А.Я. О наркомании среди подростков / А.Я. Гришко // Социологические исследования. – 1990. – № 2. – С. 100–102.
5. Каплан Г.И. Клиническая психиатрия / Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэддок ; [пер. с англ. В.Б. Стрелец]. – М. : Медицина, 1994. – 672 с.
6. Найденова Н.Г. Исходные состояния в клинике наркомании / Н.Г. Найденова // Алкоголизм и неалкогольные токсикомании : респ. сборник научных трудов / [под ред. проф. И.Н. Пятницкой]. – М., 1992. – С. 51–57.
7. Роль мікросоціального оточення як фактора адаптації хворих з коморбідними розладами / В.В. Штенгелов, Г.А. Приб, Д.Д. Лоза, А.А. Щербакова // Архів психіатрії. – 2003. – № 3. – С. 16–18.
8. Addington J. Effect of substance misuse in early psychosis / J. Addington, D. Addington // Br.J. Psychiatry. – 1998. – № 172. – P. 134–136.
9. Cannabis and schizophrenia / S. Andreasson, P. Allebeck, A. Engstrom, U. Rydberg // Lancet. – 1987. – № 1. – P. 1483–1486.
10. Bowers M.B. Vulnerability to psychosis associated with hallucinogen use / M.B. Bowers, M.E. Swigar // Psychiatry Res. – 1983. – № 9. – P. 91–97.
11. Boyd P. Problems and treatment of drug abuse in adolescence / P. Boyd // Proc. R. Soc. Med. – 1975. – № 68(9). – P. 566–570.
12. Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia / W.R. Breakey, H. Goodell, P.C. Lorenz, P.R. McHugh // Psychol. Med. – 1974. – № 4. – P. 255–261.
13. Connell P. Amphetamine Psychosis / P. Connell. – London : Chapman & Hall, 1958.
14. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of addictive disorders / E.J. Khantzian // American Journal of Psychiatry. – 1985. – № 142. – P. 1259–1264.
15. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis revisited: The dually diagnosed patient / E.J. Khantzian // Primary Psychiatry. – 2003. – № 10. – P. 47–48.
16. Sciacca K. New Initiatives in the Treatment of the Chronic Patient with Alcohol. Substance Use Problems / K. Sciacca // TIE Lines. – 1987. – Vol. IV, №3. – P. 5–6.



17. Sciacca K. MIDAA SERVICE MANUAL. A step by step guide to program implementation for multiple disorders / K. Sciacca. – N. Y. : Sciacca Comprehensive Service Development for MIDAA, 1990 – 2010. – 655 p.
 18. Sciacca K. An Integrated Treatment Approach for Severely Mentally Ill Individuals with Substance Disorders / K. Sciacca. – N. Y. : Jossey-Bass, 1991. – 350 p.
 19. Sciacca K. Program Development and Integrated Treatment Across Systems for Dual Diagnosis: Mental Illness, Drug Addiction and Alcoholism, MIDAA / K. Sciacca, Th. Sciacca, M. Christina // The Journal of Mental Health Administration. – 1996. – Vol. 23. – № 3. – P. 288–297.
- References**
1. Belinskaya, M. K. (1992) *Klinika, diagnostika i osobennosti lecheniya shizofrenii, protokayushhej na fone narkoticheskoj zavisimosti* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Clinic, diagnostics and treatment of schizophrenia, proceeding on a background of drug addiction]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkov. [in Ukrainian].
 2. Bitenskiy, V. S., Khersonskij, B. G., Dvoryak, S. V., & Glushkov, V. A. (1989) *Narkomanii u podrostkov* [Addiction in adolescents]. Kyiv: Zdorov'e. [in Ukrainian].
 3. Bragin, R. B., & Bragina, A. I. (1989) Psikhicheskie i vegetativno-somaticheskie proyavleniya ostroj intoksikacii fenilaminoketonovymi stimulyatorami (katinonom i e'fedronom) [Mental and autonomic-somatic manifestations of acute intoxication phenylaminopropyl stimulants (cathinone and ephedrone)]. *Ateroskleroz sosudov golovnoho mozga*. Kharkov, 15-20. [in Ukrainian].
 4. Grishko, A. Ya (1990) O narkomanii sredi podrostkov [Drug addiction among teenagers]. *Sociologicheskie issledovaniya*, 2, 100–102. [in Russian].
 5. Kaplan, G. I., & Sedok, B. J. (1994) *Klinicheskaya psikiatriya* [Clinical Psychiatry]. Moscow: Medicine. [in Russian].
 6. Najdenov, N. G. (1992) Iskhodnye sostoyaniya v klinike narkomanii [Original state in the clinic of drug addiction]. *Alkogolizm i nealkogol'nye toksikomanii* (I. N. Pyatnickaya, Ed.). Moscow, 51–57. [in Russian].
 7. Shtengelov, V. V., Prib, G. A., Loza, D. D., & Shcherbakova, A. A. (2003) Rol mikrosotsialnoho otchennia yak faktora adaptatsii khvorykh z komorbidnymy rozladamy [Role microsocial environment as a factor of adaptation of patients with comorbid disorders]. *Arkhiv psykhiatrii*, 3, 16–18. [in Ukrainian].
 8. Addington J., & Addington D. (1998) Effect of substance misuse in early psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 172, 134–136.
 9. Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., & Rydberg, U. (1987) Cannabis and schizophrenia. *Lancet*, 1, 1483–1486.
 10. Bowers, M. B., & Swigar, M. E. (1983) Vulnerability to psychosis associated with hallucinogen use. *Psychiatry Res.*, 9, 91–97.
 11. Boyd, P. (1975) Problems and treatment of drug abuse in adolescence. *Proc. R. Soc. Med*, 68(9), 566–570.
 12. Breakey, W. R., Goodell, H., Lorenz, P. C., & McHugh, P. R. (1974) Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychol. Med.* 4, 255–261.
 13. Connell, P. H. (1958). *Amphetamine psychosis*. London: pub. for the Institute of Psychiatry by Chapman & Hall.
 14. Khantzian, E. J. (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259–1264.
 15. Khantzian, E. J. (2003) The self-medication hypothesis revisited: The dually diagnosed patient. *Primary Psychiatry*, 10, 47–48.
 16. Sciacca, K. (1987) *New Initiatives in the Treatment of the Chronic Patient with Alcohol. Substance Use Problems*. *TIE Lines*, 4(3), 5–6.
 17. Sciacca, K. (1990–2010) *MIDAA SERVICE MANUAL. A step by step guide to program implementation for multiple disorders*. N-Y., Sciacca Comprehensive Service Development for MIDAA.
 18. Sciacca, K. (1991) *An Integrated Treatment Approach for Severely Mentally Ill Individuals with Substance Disorders*. N-Y: Jossey-Bass.
 19. Sciacca, K., Sciacca, Th., Christina, M. (1996) Program Development and Integrated Treatment Across Systems for Dual Diagnosis: Mental Illness, Drug Addiction and Alcoholism, MIDAA. *The Journal of Mental Health Administration*, 23(3), 288–297.

Відомості про авторів:

Чугунов В.В., д. мед. н., професор., зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної і медичної психології, наркології і сексології, Запорізький державний медичний університет.

Пірогов І.Ф., зав. відділенням, КЛПУ «Міська психоневрологічна лікарня №2» м. Донецьк, E-mail: psychiatra@gambler.ru.

Поступила в редакцію 09.04.2014 г.

M. A. Shcherbak, A. G. Kaplaushenko, N. N. Maletskiy, Ye. A. Sharaya

**The research on creation the dosage form based
on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine**
Zaporozhye State Medical University

Key words: *Triazoles, Dosage Forms.*

Aim. To research the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine.

Materials and methods. Based on synthetic, physical-chemical and pharmacological studies of 4-amino-5-(2-,3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones, the 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been selected for further study, as in previous research this compound showed high actoprotective, antioxidant, neuroprotective activity and can find its application as a potential drug.

Conclusions. A complex of physical-chemical and pharmaco-technological research have been conducted that allowed to predict the gastrointestinal tract part, where absorption will be after oral administration, and allowed to propose a model dosage form.

Дослідження зі створення лікарської форми на основі 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну

M. O. Щербак, А. Г. Каплаушенко, М. М. Малецький, С. О. Шара

З метою дослідження зі створення лікарської форми на основі синтетичних, фізико-хімічних і фармакологічних досліджень похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів для подальшого вивчення обрали 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін. У попередніх дослідженнях виявили, що 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін виявляє високу актопротекторну, антиоксидантну, нейропротекторну активність і може застосовуватись як потенційний лікарський засіб. Для цієї речовини здійснили комплекс фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень. Результати дають змогу прогнозувати, в якому відділі шлунково-кишкового тракту відбуватиметься всмоктування при пероральному прийманні, а також запропонувати модельну лікарську форму.

Ключові слова: *1,2,4-тріазол, лікарська форма.*

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 82–85

**Исследования по созданию лекарственной формы на основе
3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин**

M. A. Щербак, А. Г. Каплаушенко, Н. Н. Малецкий, Е. А. Шарая

С целью исследования по созданию лекарственной формы на основе синтетических, физико-химических и фармакологических исследований производных 4-амино-5-(2-,3-,4-нитрофенил)-1,2,4-триазол-3-тионов для дальнейшего изучения отобрано 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин. В предыдущих исследованиях установлено, что 3-(4-нитрофенил)-5-(нонилсульфонил)-1,2,4-триазол-4-амин проявил высокую актопротекторную, антиоксидантную, нейропротекторную активность и может найти свое применение как потенциальное лекарственное средство. Для данного вещества проведен комплекс физико-химических и фармако-технологических исследований. Результаты исследований позволяют прогнозировать, в каком отделе желудочно-кишечного тракта будет происходить всасывание при пероральном приеме, а также предложить модельную лекарственную форму.

Ключевые слова: *1,2,4-триазол, лекарственная форма.*

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 82–85

The design of dosage forms based on new biologically active compounds is one of the priorities of modern pharmaceutical science. Particular attention of researchers is attracted to chemical modification of heterocyclic molecules as perspective direction in the creation of potential drugs. Modern medicine successfully uses 1,2,4-triazoles. Primarily this is the group of antifungal drugs (Fluconazole, Itraconazole), drugs with antidepressant (Trazodone, Alprazolam), hepatoprotective, wound healing and antiviral (Thiotriazolin) effects. Based on this, to keep on the search of biologically active substances among 1,2,4-triazole derivatives is actual both from theoretical and practical point of view.

It should be noted that the pharmacological effect of all medicines based on 1,2,4-triazoles is influenced by presence, nature and position of substituents in 1,2,4-triazole cycle. The search

of pharmacologically active agents among the derivatives of this heterocyclic system is reflected in many works both of our country [1,2] and foreign [3] scientists. But there is almost no information in literature regarding the synthesis and biological properties of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and its derivatives, which may be potential substances that will form the basis for new drugs. It should be also noted that the creation of new pharmaceutical drug involves a whole range of researches, including the creation of potential dosage forms.

Purpose

The main aim of our work was to determine the physical-chemical and pharmacological-technological properties of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine, that in previous researches has shown high actoprotective, antioxidant, neuroprotective activity, as well as to develop the technology of model dosage form based on the obtained results.



Experimental part

Working on the search of biologically active compounds among 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones we have obtained a series of 3-alkylthio-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles and explored the reaction of their further oxidation [4]. From the previous study results of pharmacological activity of the synthesized substances most active compound, namely 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine (fig. 1), has been selected and the development of potential dosage form has been proposed.

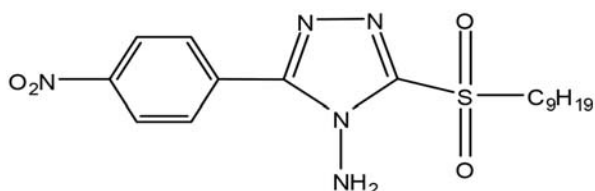


Fig. 1. Structural formula of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine.

We should pay attention to the fact that the solubility of substances plays an essential role in the action of drugs, primarily intended for oral administration, as the maximum rate of passive drug transport through biological membranes (which is the main way of absorption) depends on the permeability and solubility. Therefore, to predict the solubility of the synthesized compounds and the part of gastrointestinal tract where absorption will occur, we have found ionization constant.

Calculation of ionization constants for 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine have been predicted by Speakman and Beyts methods [5,6]. Experimental determination of ionization constants of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been carried out at the Department of physical-colloidal chemistry at Zaporozhye State Medical University by potentiometric titration of samples in aqueous solution [7]. The point of equivalence has been determined with using device for measuring ions ЭВ-74 using glass (ЕЦІ6307) and silver chloride (ЕВІ1193) electrodes. Measurements have been performed in cell that has been thermostated to the standard (20°C) temperature. To determine the ionization constants 0.01 M solutions of the compounds (1–16, table 1) have been titrated with 0.1 M solution of hydrochloric acid and parallel with solution of 0.1 M potassium hydroxide, every ten portions of 0.25 ml each using a pipette dosing П-1 with measuring pH after each addition of titrant. Constants have been calculated using formula (1) by the average of experiments with deviations not exceeding 0.05 units.

$$pK_a = pH + \lg ([A] / [B]) \quad (1)$$

where [A] is equilibrium concentration of acid, mol/L, [B] is base equilibrium concentration, mol/L.

Calculated and experimentally obtained ionization constant pKa for the 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine are equal to 1.07 and 1.15 respectively. This allowed us to predict the gastrointestinal tract part where absorption will occur after oral administration, – namely, in the stomach.

Table 1

Physical-technological properties of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine

Investigated parameters	Units of measurement	Indicators
Physical properties		Brown crystalline solid substance, odorless.
Melting point	°C	129
Solubility		Water 1:1000 Ethanol 1:1 0,001 N solution of HCl 1:10
Calculated pKa		1,07
Experimental pKa		1,15
Bulk density before/after shrinkage	g/ml	0,340±0,025/ 0,453±0,021
Fluidity	s/100 g sample or (g/s)	40,0±1,0 (2,5±0,06)
Angle of repose	degree	27,0±0,3
Moisture	%	3,44±0,13

Analysis of know data on the value of dosage forms and the routes of administration in the overall assessment of therapeutic action leads to the conclusion that rationally selected dosage form allows to use maximum medicinal effect of drugs with minimal side effects, substantially change the nature of the substance, to speed up the absorption or excretion, reduce the analgesic action where it is necessary, to improve the organoleptic properties of the drug, etc. [8].

To select rational dosage form we have investigated physical-chemical and pharmacological-technological properties of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine, as the main active ingredient. The results are shown in table 1.

Based on the results, and paying to attention the ease of use and affordability, tablet form was offered as the best and the one that best meets the demands of current pharmaceutical market.

While designing the composition and technology of tablets it is advisable to use direct pressing of powders that would eliminate the step of humidifying and drying of tablet weight and would reduce the cost of drugs [8].

Getting the model tablets has been performed by direct compression, in the content of active ingredient in the tablet – 0,015 g.

Excipients that provide optimal technological properties for tableting mass have been used to obtain the model tablets for 0.30 g by using direct compression method [9]. So to provide moisture sorption properties aerosil A-380 has been used. To select optimal content we studied the influence of aerosil concentrations on fluidity of tablet mass with 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine. The results are shown in fig. 2.

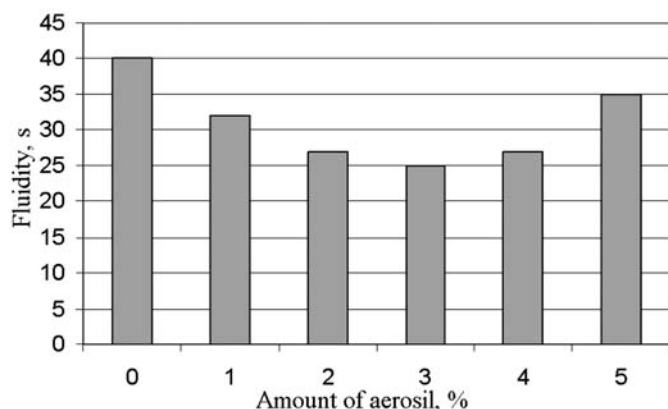


Fig. 2. The influence of aerosil concentrations on fluidity of tablet mass.

Fig. 2 shows that the addition of aerosilin an amount up to 3% of the sample total weight increases fluidity. With further increase of aerosol concentration the fluidity of mixture decreases. Thus, the optimum amount of aerosol in a model formis 3%.

To ensure sufficient adhesion of the particles in tablets and to increase compressibility, a dry binder – microcrystalline cellulose (MCC) was added into tablet. The results of studies on the dependence of resistance to crushing on the number of MCC are shown in fig. 3.

From these data it follows that with the increase of MCC in the tablet the resistance to crushing increases irregularly. The optimal content of MCC in tablet is 4.0–5.0%, which provides the necessary resistance to crushing.

The corn in amount of 15% of tablet weight was injected to the tablet form to ensure the desired disintegration time. In order to reduce the forces for pushing pills from matrix, tablet mass formulations containing such moving substances and lubricants as medical talc in an amount of 5.0% magnesium stearate in amount of 1.0% and combination of 2.0% medical talc and 1.0% magnesium stearate have been studied.

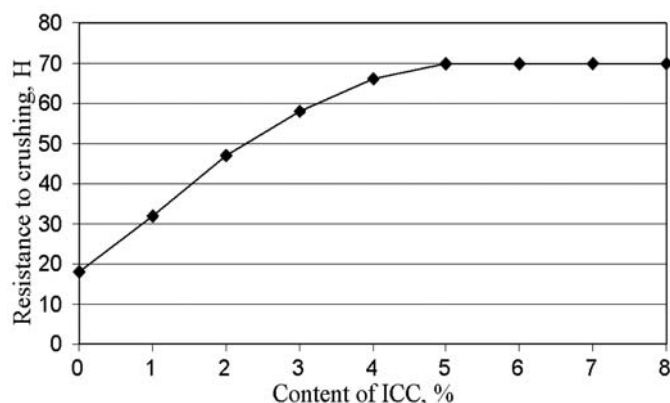


Fig. 3. The dependence of resistance to crushing on the number of MCC.

It is established that it is optimal to use a combination of 2.0% medical talc and of 1.0% magnesium stearate.

It was studied experimentally, that the optimal residual moisture content in weight for tablet must be within $(4,5 \pm 0,5)\%$.

On the basis of these studies technological process of obtaining tablets with 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been created. Modeling dosage form in the form of tablets consists to the requirements of SPU – 1 species [10].

Conclusions

Experimental and theoretical definition of pKa constant for 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been obtained. This allows us to predict the gastrointestinal tract part where absorption will occur after oral administration.

Based on pharmacological and technological research 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been selected for further study in tablet dosage form.

Based on the research technological process for obtaining tablets with 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine has been developed.

Список літератури

1. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 98 с.
2. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
3. Sharma J. Bioactive Triazoles: A potential review / J. Sharma, S. Ahmadb, M. S. Alam // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 4(12). – P. 5157–5164.
4. Щербак М.О. Синтез ряду 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів та їх подальше окиснення / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, М.М. Малецький // Фармаком. – 2013. – № 4. – С. 70–75.
5. Speakman J.C. // J.Chem.Soc. – 1940. – P. 855–858.
6. Бейтс Р. Определение pH. Теория и практика / Р. Бейтс. – Л.: Химия, 1972. – 400 с.
7. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сергент; [пер. с англ. Б.А. Порай-Кошица]. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
8. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства совре-

менных таблетированных ЛФ. Лекарства по GMP / К.В. Алексеев // Медицинский бизнес. – 2005. – № 6. – С. 12–14.

9. Сизяков С.А. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования: обзор / С.А. Сизяков // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 52–56.
10. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEG, 2001. – 556 с.

References

1. Kaplaushenko, A. G. (2006) *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli S-pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv (Dis...kand. med. nauk)*. [Synthesis, physico-chemical and biological properties of derivatives of 5-S-(2, 3, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
2. Panasenko, O. I. (2005) *Syntez, peretvorennya, fizyko-khimichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-triazolu (Dis... dokt. farm. nauk)*. [Synthesis, transformation, physical, chemical and biological properties of 1,2,4-triazole. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
3. Sharma, J., Ahmadb, S., & Alam, M. S. (2012) Bioactive Triazoles: A potential review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(12), 5157–5164.



4. Shcherbak, M. O., Kaplaushenko, A. G., & Maletskyi, M. M. (2013) *Synteza riadu 3-alkyltio-5-(2,3,4-nitrofenil)-4-amino-1,2,4-triazoliv ta ikh podalshe okysnennia* [Synthesis of 3-alkylthio-5-(2,3,4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles and their further oxidation]. *Farmakom*, 4, 53–58. [in Ukrainian].
5. Speakman J.C. // *J.Chem.Soc.* – 1940. – P.855–858.
6. Bates, R. G. (1972) *Opredehlenie pH. Teoriya i praktika* [Determination of pH, Theory and Practice]. Leningrad : Khimiya. [in Russian].
7. Albert, E. P., & Serjeant, E. P. (1964) *Konstanty ionizatsii kislot i osnovanij* [Ionization constants of acids and bases]. Moscow: Khimiya. [in Russian].
8. Alekseyev, K. V. (2005) *Tekhnologicheskie aspekty proizvodstva sovremennykh tabletirovannykh LF. Lekarstva po GMP*. [Technological aspects of the production of modern tablet LF. Drugs GMP]. *Medicinskij biznes*, 6, 12–14. [in Russian].
9. Sizyakov, S. A. (2008) *Sovremennye vspomogatelnye veshchestva v tekhnologii pryamogo pressovaniya: obzor*. [Modern auxiliaries in direct compression: a review]. *Farmaciya*, 4, 52–56. [in Russian].
10. (2001) *Derzhavna farmakopeya Ukrainy*. [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Harkiv: RIREG. [in Ukrainian].

Information about the authors:

Shcherbak M.A., Assistant of Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporozhye State Medical University,
E-mail: malina_alekseevna@mail.ru.

Kaplaushenko A. G., Doctor of Pharmacy, Head of Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporozhye State Medical University.

Maletskiy N. N., PhD in Pharmacy, Assistant of Drug Technology Department, Zaporozhye State Medical University.

Sharaya Ye. A., 5th year student of Pharmacy Faculty, Zaporozhye State Medical University.

Поступила в редакцию 20.03.2014 г.

УДК 615.012/.014:[54-145.8:54.057:577.164.15]

В. А. Георгиянц¹, В. Н. Кушнирук^{1,2}, Н. В. Гарная¹**Обоснование выбора растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты**¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,²ОАО «Фармак», г. Киев**Ключевые слова:** бензиламид изоникотиновой кислоты, йодметилат, промышленный синтез, контроль качества, растворители.

Для обеспечения качества фармацевтических субстанций при промышленном производстве необходимым условием является стандартизация всех процессов, особенно непосредственно синтеза. Изучили и обобщили экспериментальные данные по выбору растворителя при промышленном производстве субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с использованием методов и принципов концепции Quality by design. При анализе полученных данных учитывали выходы полупродукта синтеза (бензиламида изоникотиновой кислоты) и конечного продукта, класс токсичности растворителей, количественное содержание действующего вещества и чистоту субстанции после перекристаллизации, а также ее соответствие требованиям Государственной фармакопеи Украины. В результате установлено, что наиболее высоких выходов и чистоты целевого продукта удается достичь при использовании полярных органических растворителей. Полученные результаты свидетельствуют, что оптимальным растворителем для синтеза является изопропанол, а для кристаллизации – водный этанол.

Обґрунтування вибору розчинника при промисловому виробництві субстанції йодметилату бензиламіді ізонікотинової кислоти

В. А. Георгіянци, В. М. Кушнірук, Н. В. Гарна

Для забезпечення якості фармацевтичних субстанцій при промисловому виробництві необхідною умовою є стандартизація всіх процесів, особливо безпосередньо синтезу. Вивчили та узагальнили експериментальні дані щодо вибору розчинника при промисловому виробництві йодметилату бензиламіді ізонікотинової кислоти з використанням методів і принципів концепції Quality by design. Під час аналізу даних враховували виходи напівпродукту синтезу (бензиламіді ізонікотинової кислоти) і кінцевого продукту, клас токсичності розчинників, кількісний вміст діючої речовини та чистоту субстанції після перекристалізації, а також її відповідність вимогам Державної фармакопеї України. Встановили, що найбільших виходів і чистоти цільового продукту вдається досягти за умови використання полярних органічних розчинників. Результати дослідження свідчать, що оптимальним розчинником для синтезу є ізопропанол, а для кристалізації – водний етанол.

Ключові слова: бензиламід ізонікотинової кислоти, йодметилат, промисловий синтез, контроль якості, розчинники.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 86–89***Justification of the solvent choice for the industrial amizon substance production**

V. A. Georgiyants, V. N. Kushniruk, N. V. Garnaya

Aim. The experimental data of solvent selection for the industrial production of amizon substance considering the conception «Quality by design» have been given in this article.

Methods and results. The yield of intermediate (benzylamide isonicotinic acid) and final product, solvents class of toxicity, quantitative content of the active substance, substance purity after recrystallization and its compliance with the requirements of the Ukrainian State Pharmacopoeia have been taken into account during analyzing the obtained data.

Conclusion. As a result choice of solvents has been justified, therefore isopropanol is suggested for synthesis and aqueous ethanol for crystallization.

Key words: Amizon, Synthesis, Quality Control, Solvents.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 86–89*

В последние годы стремительно внедряются в фармацевтическую отрасль принципы управления качеством. Следует отметить, что на смену механическому контролю качества, связанному с химическими показателями фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов, приходят инновационные способы обеспечения качества, предусматривающие, прежде всего, понимание процессов, происходящих при их производстве.

К сожалению, в последние годы отмечают тенденцию к снижению производства активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в Украине (как и в других странах СНГ).

По данным FDA, наибольшее количество АФИ выпускают в США, ненамного опережая Китай. Стремительно развивается рынок производства АФИ в странах Латинской Америки. Однако ряд препаратов, которые разработаны в Украине, за границей не синтезируют, и их синтез должен обеспечиваться самими производителями. К таким препаратам относится, например, йодметилат бензиламида изоникотиновой кислоты, лекарственные препараты которого выпускаются на украинских предприятиях. В условиях фармацевтического предприятия производство АФИ должно осуществляться с учетом требований GMP. Валидация процессов направлена



на получение субстанции стабильного качества, снижение рисков загрязнения субстанции посторонними и сопутствующими примесями, а также высокой стабильности.

Цель работы

Обоснование выбора растворителя для промышленного синтеза йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с использованием современной концепции Quality by design [1–3].

Материалы и методы исследования

В работе использованы субстанции: изоникотиновая кислота, йодистый метил, бензиламин (все Sigma-Aldrich); растворители: спирт этиловый, изопропанол, ацетон технические после перегонки, вода дистиллированная. Химическая посуда – стеклянная производства Lachema (Чешская Республика).

Растворимость определяли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины [4].

Методика синтеза. Раствор 0,1 моль изоникотиновой кислоты в 0,12 моль бензиламина нагревают при температуре 160–185°C в течение 4–5 часов с отгонкой воды и избытка бензиламина. Полученный плав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают, растворяют в ацетоне, отфильтровывают. Используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки. Содержание примесей исходных веществ определяют методом ТСХ (пластинки «Сорбфил») в системе растворителей бутанол – уксусная кислота – вода 10:40:1, проявитель – пары йода.

0,1 моль бензиламида изоникотиновой кислоты растворяют в 0,6 л соответствующего растворителя, к раствору добавляют при комнатной температуре 0,12 моль йодистого метила, смесь нагревают при температуре 40–50°C в течение 3–4 ч. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают продукт, сушат.

После расчета выхода продукт перекристаллизовывают из соответствующего растворителя. Количественное содержание субстанции определяли методом кислотно-основного титрования в неводной среде (фиксация конечной точки титрования – потенциметрически). Содержание примеси бензиламида изоникотиновой кислоты – методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение

Стандартно процесс синтеза АФИ представлен такими основными процессами, как собственно химическая реакция (реакции), выделение АФИ, его очистка и сушка. Естественно, что в таких условиях одним из ключевых параметров при планировании перечисленных процессов является выбор растворителей на всех стадиях (за исключением сушки).

Выбор растворителя является ключевым фактором в обеспечении качества конечного продукта – его выхода, чистоты и кристаллической структуры. Кроме того, огромное значение при выборе растворителя имеет его пожаро- и взрывоопасность, токсичность, безопасность для персонала и окружающей среды [5,6].

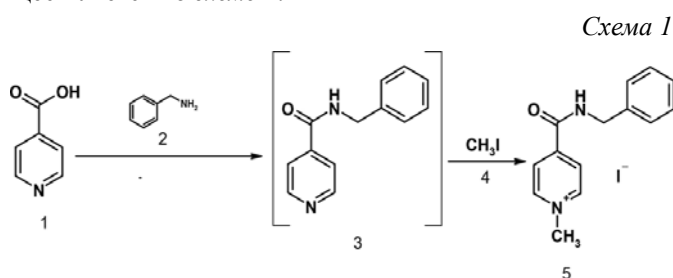
Выбор растворителя подразумевает безусловное понимание процесса синтеза – он должен обеспечивать максимально полное прохождение реакции, легко отго-

няться (удаляться) из реакционной среды, обеспечивать максимальное отделение целевого продукта, подвергаться утилизации, обеспечивать экономичность.

В процессе кристаллизации растворитель непосредственным образом влияет на форму образующихся кристаллов и, как следствие, на дальнейшую биодоступность лекарственного препарата, а также обеспечивает отмывку от сопутствующих примесей.

Об эффективности выбора растворителя для синтеза и кристаллизации свидетельствует конечный выход продукта реакции, его чистота (хроматографически) и минимальные остаточные количества растворителей в субстанции после отмывки. Выбор растворителя в процессе весьма важен, поскольку остаточные количества этих растворителей при превышении определенных лимитов могут оказывать токсическое действие на организм человека. Кроме того, большой проблемой в производстве является возможность загрязнения окружающей среды.

Ранее мы отработали методику лабораторного синтеза субстанции, позволяющую осуществить его синтез с высоким выходом и без выделения полупродуктов с учетом последующего выпуска в промышленных условиях. Синтез йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты осуществляется по схеме 1.



Как видно из схемы 1, первой стадией синтеза является амидирование изоникотиновой кислоты (1) бензиламином (2), на второй стадии осуществляется получение целевого йодметилата (5) без предварительного выделения и очистки бензиламида (3).

Для выбора растворителя в производстве субстанции мы рассматривали возможность использования различных растворителей [6]. Учитывая высокую реакционную способность бензиламина, для первой стадии – амидирования – не требуется ни высококипящих растворителей, ни использования дополнительных катализаторов. Установлено, что для удовлетворительного выхода полупродукта (2) достаточно использование незначительного избытка амина [7]. Кроме того, с учетом высокой температуры кипения бензиламина такие реакции иногда проводят без растворителя. Дополнительным требованием к растворителю при его использовании является высокая растворяющая способность для бензиламина, что будет способствовать его удалению из реакционной среды. Считаем, что отгонка растворителя и избытка бензиламина на первой стадии – обязательный технологический процесс, снижающий количество примесей, образованных в ходе реакции. При получении йодметилата требования к растворителям аналогичны. В отличие от

первой стадии проведение этой реакции без растворителя невозможно.

Для амидирования изоникотиновой кислоты бензиламином и последующего солеобразования используют многие органические и полярные, и неполярные растворители. В специализированной литературе описаны несколько способов лабораторного синтеза этой субстанции, что отличаются необходимостью предварительного выделения бензиламида изоникотиновой кислоты и использованием различных растворителей (ДМФА, ацетона, изопропанола и этанола) [7–9]. При их предварительном выборе для промышленного производства руководствовались, прежде всего, данными безопасности и экономичности. Так, мы сразу отказались от использования растворителей 1-го (бензол, четыреххлористый углерод и хлорэтаны) и 2-го классов (хлороформ, циклогексан, метанол, гексан, диоксан, пиридин, толуол, ксилол, этилацетат) [4–6]. Нежелательные свойства этих растворителей: высокая токсичность и загрязнение окружающей среды. Кроме того, неполярные органические растворители неудобны в промышленном производстве, так как требуют экстрагирования, разделения и отгонки растворителя, что приводит к неизбежным потерям.

К наименее токсичным растворителям, традиционно используемым в фармацевтическом производстве, относят 2-пропанол и этанол (предельное содержание остаточных количеств этих растворителей, допустимое ГФУ в субстанциях, составляет 0,5% и 1% соответственно) [4]. Поэтому именно эти растворители как наиболее близкие по свойствам и приемлемые по стоимости мы рассматривали для возможного использования при промышленном производстве йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты.

На первом этапе изучили растворимость полупродукта синтеза (БИНК) и конечного продукта в этих растворителях. Результаты эксперимента показали, что БИНК при температуре кипения растворителей хорошо растворяется в этаноле, изопропаноле, ацетоне и не растворяется в воде. Растворимость йодметилата в этих растворителях и их смесях приведена в *таблице 1*.

Таблица 1

Растворимость йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты в органических растворителях

Растворитель	Растворимость, мл/1 г	
	20°C	Кипящий растворитель
Вода	22	0,32
Этанол	≈1300	6,4
Этанол 30%	22	0,62
Этанол 50%	29	0,71
Этанол 70%	46	1,3
Изопропанол	≈1400	98
Изопропанол 30%	29	1,1
Изопропанол 50%	34	1,5
Изопропанол 70%	62	1,9
Ацетон	500	140
Ацетон 30%	3,3	0,72
Ацетон 50%	4,3	1,05
Ацетон 70%	4,8	1,1

Как видно, целевой продукт очень мало растворим в органических растворителях на холоде и легко растворим при кипячении, добавление к этим растворителям воды в различных соотношениях значительно улучшает растворимость, а наилучшей растворяющей способностью, как и следовало ожидать, обладает вода.

Критерием для выбора растворителя при синтезе является не только растворимость в нем реагентов и продуктов синтеза, но и достижение максимального выхода и минимального количества примесей. Для обоснования выбора растворителей на первой и второй стадии синтеза, а также для кристаллизации провели экспериментальное изучение эффективности использования этанола, ацетона и 2-пропанола в различных процессах синтеза. При этом оценивали выход конечного продукта и количество сопутствующих примесей до и после кристаллизации [10].

Данные, полученные в результате эксперимента, приведены в *таблице 2*.

Таблица 2

Влияние растворителей на выход йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты и его чистоту

Растворитель	Выход	Содержание действующего вещества	Содержание примеси БИНК
1. Амидирование			
этанол	85	-	-
изопропанол	87	-	-
ацетон	89	-	-
без растворителя	92	-	-
3. Солеобразование*			
этанол	94	93,7	-
изопропанол	97	94,2	-
4. Кристаллизация**			
Этанол + вода	83	99,3	0,4
этанол	87	99,0	
вода	78	99,2	0,5

Примечание: * – в пересчете на БИНК; ** – в пересчете на технический конечный продукт после двух кристаллизаций.

Как видно из приведенных данных, использование в синтезе этанола по сравнению с изопропанолом приводит к уменьшению выхода конечного продукта-сырца, что может быть связано с несколькими факторами: наличием воды в растворителе и несколько лучшей растворимостью амизона в этаноле, что затрудняет его выделение из реакционной массы. При этом интенсивность пятен примесей на хроматографических пластинках практически одинакова.

Для кристаллизации оптимальным, по нашему мнению, является этанол. Во-первых, с ним кристаллизация обеспечивается меньшим количеством растворителя. Во-вторых, этанол, по-видимому, лучше растворяет сопутствующие примеси, которые достаточно полно отмываются и удаляются в процессе кристаллизации и остаются в случае использования этанола в следовых количествах. Дополнительным преимуществом использования этанола в данном процессе является его более низкая стоимость и токсичность.

Учитывая результаты экспериментальных исследований, спроектирован дизайн выбора растворителей для синтеза йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты в условиях промышленного предприятия. Доказано, что на



стадии синтеза целесообразно использовать 2-пропанол, а для кристаллизации – водный этанол.

Выводы

Проведены экспериментальные исследования по обоснованию выбора растворителя для промышленного син-

теза субстанции йодметилата бензиламида изоникотиновой кислоты с учетом концепции Quality by design и классов токсичности растворителей.

Установлено, что в синтезе оптимально использование 2-пропанола, а для кристаллизации – водного этанола.

Список литературы

1. Patel H. A comprehensive review on Quality by Design (QbD) in pharmaceuticals / H. Patel, S. Parmar, B. Patel // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2013. – Vol. 21. – № 37. – P. 223–236.
2. Gawade A. Pharmaceutical Quality by Design: A new approach in product development / A. Gawade, S. Chemate, A. Kuchekar // *Res. Rev.: J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 2. – № 3. – P. 5–12.
3. Trivedi B. Quality by design (QbD) in pharmaceuticals / B. Trivedi // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 17–29.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
5. Grodowska K. Organic solvents in the pharmaceutical industry / K. Grodowska, A. Parczewski // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2010. – Vol. 67. – № 1. – P. 3–12.
6. Kushwaha P. Organic volatile impurities: A regulatory overview / P. Kushwaha // *Pharma Times* – 2012. – Vol. 44. – № 5. – P. 43–45.
7. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот / [Т.А. Бухтиярова, Ф.П. Тринус, В.Ф. Даниленко и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1997. – Т. 31. – С. 30–32.
8. Пат. 6752. Україна, МПК А 61 К 31/44, С 07 213/20. 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію йодид – знеболюючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями / [Ф.П. Тринус, В.П. Даниленко, Т.А. Бухтиярова та ін.] // *Промислова власність.* – 1994. – Бюл. № 8–1.
9. Пат. 2 429 230 РФ. МПК С07D 213/02, А61К 31/14. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамино-пиридиния йодида / [С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, Ю.А. Крюков и др.]. – Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2011. – № 26.
10. Laboratory techniques of purification and isolation / [P. Zala, P.K. Patel, K.S. Patel et al.] // *Int. J. Drug Dev. Res.* – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 41–55.

References

1. Patel, H., Parmar, S., & Patel, B. (2013) A comprehensive review on Quality by Design (QbD) in pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 21(37), 223–236.
2. Gawade, A., Chemate, S., & Kuchekar, A. (2013) Pharmaceutical Quality by Design: A new approach in product development. *Res. Rev.: J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2(3), 5–12.
3. Trivedi, B. (2012) Quality by design (QbD) in pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 4(1), 17–29.
4. (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
5. Grodowska, K., & Parczewski, A. (2010) Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.*, 67(1), 3–12.
6. Kushwaha, P. (2012) Organic Volatile Impurities: A Regulatory Overview. *Pharma Times*, 44(5), 43–45.
7. Bukhtiarova, T. A., Trinus, F. P., Danilenko, V. F., Danilenko, G. I., Ovruckij, V. M., & Sharykina, N. I. (1997) Структура і протівовоспалительна активність ариламідів ізонікотинової і нікотинової кислот [Structure and anti-inflammatory activity of isonicotinic and nicotinic amides]. *Khimiko-pharmaceuticheskij zhurnal*, 31, 30–32. [in Russian].
8. Trinus, F. P., Danylenko, V. P., Bukhtiarova, T. A., Rybalko, S. L., Arkadiev, V. G., Klebanov, B. M., et al. (1994) M-L.I. Tarnavska. 4-(N-benzyl)aminocarbonyl-1-methylpyridinium iodide – analgesic remedy with interferonogenic, anti-inflammatory and antipyretic properties. Pat. 6752 Ukraine, Int.Cl. A 61 K 31/44, C 07 213/20. *Promyslova vlasnist. Biul.*, 8–1.
9. Sysoliatin, S. V., Sakoich, G. V., Kriukov, Yu. A., Rogova, A. I., Bubelo, V. D., Chernov, A. I. (2011) Pat. 2 429 230 Russian Federation. Int. Cl. C07D 213/02, A61K 31/14. Method for obtaining N-methyl-4-benzylamidocarbonyl-pyridinium iodide. *Izobreteniia. Poleznyie modeli*, 26.
10. Zala, P., Patel, P. K., Patel, K. S., Palmar, J. P., Sen, D. J. (2012) Laboratory techniques of purification and isolation. *Int. J. Drug Dev. Res.*, 4(2), 41–55.

Сведения об авторах:

Георгиянц В.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, E-mail: vgeog@ukr.net.

Кушнирук В.Н., зам. начальника цеха, ОАО «Фармак», аспирант, Национальный фармацевтический университет.

Гарная Н.В., к. фарм. н., доцент, каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.

Поступила в редакцию 03.03.2014 г.

УДК 616.132-002-07

В. В. Сыволап, Л. О. Курилец

Случай синдрома Такаясусу в клинической практике*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** синдром Такаясусу, этиология, патогенез, клиническое наблюдение.

Представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине синдрома Такаясусу. Важную роль в диагностике неспецифического аортоартериита играет компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также ультразвуковое исследование сосудов, которые позволяют обнаружить типичные признаки стеноза или аневризмы артерий. Обсуждаются вопросы лечения заболевания с применением средств, направленных на подавление активности В-клеток иммунной системы, а также с использованием ингибитора рецепторов ИЛ-6. С целью привлечения внимания врачей общей практики к редкой ревматологической проблеме – аортоартерииту Такаясусу – приведены результаты собственных наблюдений. Описана клиническая картина заболевания у молодой женщины. Особенностью течения заболевания является мультифокальное сосудистое поражение аорты, общих сонных, подключичных, подмышечных артерий с формированием стенозов до 85–90% просвета артерий.

Випадак синдрому Такаясусу у клінічній практиці

В. В. Сиволап, Л. О. Курілець

Наведено сучасні відомості щодо етіології, патогенезу, клінічної картини синдрому Такаясусу. Важливу роль у діагностиці неспецифічного аортоартеріїту відіграє комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, а також ультразвукове дослідження судин, що дають змогу виявити типові ознаки стенозу чи аневризми артерій. Висвітлено питання щодо лікування захворювання із застосуванням засобів, що спрямовані на пригнічення активності В-клітин імунної системи, а також із використанням інгібітора рецепторів ІЛ-6. З метою привертання уваги загальної практики до рідкісної ревматологічної проблеми – аортоартеріїту Такаясусу – наведено результати власних досліджень. Описано клінічну картину захворювання в молодій жінки. Особливістю перебігу захворювання є мультифокальне судинне ураження аорти, загальних сонних, підключичних, пахвових артерій із формуванням стенозів до 85–90% просвіту артерій.

Ключові слова: синдром Такаясусу, етіологія, патогенез, клінічний випадок.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 90–94***Case of Takayasu syndrome in clinical practice**

V. V. Syvolap, L. O. Kurilets

Aim. Modern data about etiology, pathogenesis, clinical symptom of the Takayasu syndrome are given in the article.

Materials and methods. Tomography, sonography has important role in the diagnosis of the nonspecific aortoarteritis. Treatment with medication that inhibits IL-6 receptors and B-cells is discussed. Self data are presented, clinical picture of the Takayasu syndrome in young female is described.

Conclusions. Feature of the disease as multifocal stenosis of the aorta, common carotid artery, brachiocephalic artery, subclavian and axillar artery are described.

Key words: Takayasu's Arteritis, Etiology, Pathogenesis, Clinical Observation.*Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 90–94*

Синдром Такаясусу – самостоятельное полиэтиологическое аутоиммунное заболевание гиперчувствительно-го, замедленного или смешанного типа с преимущественным поражением стенки магистральных эластических артерий (аорта и ее ветви). Синдром назван по имени японского офтальмолога М. Такаясусу (1860–1938) [1], описавшего необычные изменения сосудов сетчатки, которые в последующем были отмечены у больных с односторонним отсутствием пульса; болезнь Мартореля, по имени испанского хирурга F. O. Martorell (1906–1984), описавшего синдром дуги аорты [2]; синонимы: неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса, артериит молодых женщин – системный васкулит с хроническим воспалением аорты и ее основных ветвей, приводящий к развитию стеноза или окклюзии пораженных сосудов и вторичной ишемии органов и тканей. Болеют преимущественно женщины молодого возраста.

Неспецифический аортоартериит устанавливают в 2,6

случаях на 1 млн населения [4]. В последние годы наметилась тенденция к увеличению его частоты. Заболевание возникает преимущественно в первые две декады жизни человека, а в ряде случаев – даже во внутриутробном периоде. Чаще заболевание проявляется у женщин моложе 50 лет.

Течение болезни Такаясусу может иметь прогрессирующий или интермиттирующий характер в зависимости от объема поражения сосудов, наличия осложнений и приверженности пациента к лечению [5,6].

Общая 10-летняя выживаемость составляет примерно 90%, но этот показатель может снижаться из-за серьезных осложнений [5].

Пяти- и десятилетняя выживаемость составляет около 69% и 36% соответственно у пациентов с наличием двух и более осложнений. Однако в случае отсутствия или наличия не более одного осложнения выживаемость может составлять 96–100% [6].

В 2008 г. исследование оценки качества жизни пациентов с



артериитом Такаюсу показало худшую оценку физического и психического состояния по сравнению со многими другими хроническими заболеваниями, связанными с патологией периферических сосудов [7–9].

При ведении пациентов с синдромом Такаюсу необходим строгий контроль над возможными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как дислипидемия, гипертензия и образ жизни, которые увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных сердечно-сосудистых осложнений. Эти осложнения являются основной причиной смерти при синдроме Такаюсу. Осложнения заболевания: инсульт, внутричерепное кровоизлияние, судороги, стеноз и/или окклюзии сосудов, вторичная ишемия органов и тканей, полиорганная недостаточность, церебральные кризы, нарушение внутриутробного развития плода, приобретенные клапанные пороки сердца, ретинопатия, реноваскулярная гипертензия.

Этиология неспецифического аортоартериита окончательно не выяснена. Долгое время основным возбудителем заболевания считалась бацилла Коха (микобактерия туберкулеза), что подтверждалось высокой частотой ее обнаружения у лиц, страдающих той или иной формой туберкулеза. В последующем высказывались предположения о возможной роли в развитии неспецифического аортоартериита риккетсиозов, ревматизма. В настоящее время общепризнано, что неспецифический аортоартериит является аутоиммунным заболеванием, возникшим вследствие изменения реактивности организма к разнообразным внешним и внутренним раздражителям в связи с экологической обстановкой, контактами с бытовыми и профессиональными аллергенами. По предварительным данным, он может быть включен и в разряд иммунодефицитов [11].

Данные исследования [3] показали, что в клеточном инфильтрате при синдроме Такаюсу содержится около 15% клеток CD4+ и CD8+. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином в цепочке реакций, в основном синтезируется активированными моноцитами, макрофагами и Т-клетками. ИЛ-6 активирует В-клетки, повышает Т-клеточную цитотоксичность, активность естественных клеток-киллеров, пролиферацию фибробластов и синтез белка острой фазы.

Морфологические изменения при неспецифическом аортоартериите связаны с иммунными реакциями замедленного типа, сущность которых заключается в том, что сенсibilизированные лимфоциты при контакте с тканевым антигеном освобождают фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Это сопровождается скоплением в стенке и просвете артерий моноцитарных клеток. В последующем они трансформируются в макрофаги, которые выделяют лизосомальные ферменты, повреждающие артериальную стенку [3]. В результате происходящих процессов резко утолщаются, прежде всего, медиа и адвентиция аорты в местах отхождения от аорты ее ветвей. Облитерируются *vaso-vasorum*. Разрушается эластический каркас. В начале заболевания (стадия острого воспаления) отмечают выраженный отек, легкую кровоточивость стенки, студнеобразное пропитывание парааортальной клетчатки. В более поздние

сроки (стадия хронического воспаления) стенка сосудов склерозуется, деформируется или аневризматически меняется. В целом для заболевания характерно несоответствие между структурными изменениями аорты и ее ветвей и клиническими симптомами заболевания. Тяжесть поражения сосудов всегда больше, чем клинические проявления неспецифического аортоартериита [11,12].

Различают 6 типов артериита Такаюсу в зависимости от области поражения [10]:

- I – отделы дуги аорты;
- IIa – восходящая аорты, дуга аорты и ее ветви;
- IIb – тип IIa + грудной отдел нисходящей аорты;
- III – грудной отдел нисходящей части аорты, брюшной аорты, почечных артерий или их комбинация;
- IV – брюшной отдел аорты, почечные артерии или их сочетание;
- V – вся аорта и ее ветви.

Американский колледж ревматологии предложил критерии классификации болезни Такаюсу (наличие 3 из 6 критериев подтверждают диагноз) [13]:

- возраст 40 лет и младше в дебюте заболевания;
- перемежающаяся хромота;
- нарушение пульсации на одной или обеих плечевых артериях;
- разница между показателями систолического артериального давления на конечностях не менее 10 мм рт.ст.;
- наличие шума над одной или обеими подключичными артериями или над брюшной аортой;
- ангиографическое сужение или окклюзия аорты и ее основных ветвей или крупных артерий верхних/нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фиброзно-мышечной дисплазией или другими причинами.

Проявления неспецифического аортоартериита определяются видом возникшего синдрома. Как правило, при данном заболевании отмечают сочетание нескольких синдромов. Наиболее характерно наличие синдрома общей воспалительной реакции. Ее выраженность определяется стадией развития процесса. Проявляется длительно существующим субфебрилитетом, слабостью, потливостью, дисменореей, артралгией, системными кожными реакциями. В крови отмечают повышение СОЭ, лейкоцитоз, умеренную нормохромную анемию, С-реактивный белок. Угнетается иммунная система: снижаются титр комплемента, фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, уменьшается количество Т-, В-лимфоцитов [7,13].

Чаще у больных неспецифическим аортоартериитом отмечают сочетание поражения ветвей дуги аорты со стенозированием почечных артерий.

Диагностика неспецифического аортоартериита. Артериит Такаюсу встречается редко, и его трудно диагностировать. Первоначально симптомы сомнительны. Болезнь может прогрессировать до тех пор, пока поражение не будет определено ангиографически. Дифференциальную диагностику проводят с рядом заболеваний, имеющих схожую клиническую картину [13], прежде всего, с атеросклерозом и эндартериитом.



Установить наличие неспецифического аortoартериита и диагностировать большинство синдромов заболевания, за исключением поражения коронарных артерий и ветвей легочной артерии, можно с помощью пальпации, аускультации, измерения АД на обеих руках (типична разница более 10 мм рт.ст.) [13]. В пользу заболевания свидетельствуют молодой возраст больных (до 40 лет), женский пол, субфебрилитет, отсутствие пульсации артерий в типичных местах, градиент АД на конечностях, систолический шум над аортой и сосудами, наличие признаков поражения нескольких сосудистых бассейнов. Диагноз подтверждается результатами ультразвуковой флоуметрии, дуплексного сканирования, спектрального анализа, аортографии и других специальных методов исследования, данными анализа периферической крови (СОЭ, лейкоцитоз), биохимического исследования крови (С-реактивный белок, сиаловые пробы), иммунограммы [11].

Важную роль в диагностике неспецифического аortoартериита играет компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), а также ультразвуковое исследование сосудов, которые позволяют обнаружить типичные признаки стеноза или аневризмы артерий [15–17].

На начальных стадиях заболевания в периоде острого воспаления назначают консервативное лечение. В случае его неэффективности и прогрессирования проводят хирургическое вмешательство.

Комплекс консервативных мероприятий включает назначение активаторов фибринолизина (никотиновая кислота, компламин и др.), антиагрегантов (реополиглюкин, трентал, ацетилсалициловая кислота, курантил и др.), антикоагулянтов (гепарин, фенилин, неодикумарин и др.), сосудорасширяющих (папаверин, но-шпа и др.) и противовоспалительных (метиндол, бруфен, вольтарен и др.) препаратов. Также проводится терапия преднизолоном и метотрексатом. Средняя продолжительность ремиссии от проведенной терапии составляет 10 мес. В последующем лечение может быть повторено.

В последних исследованиях [18] показана роль ингибитора рецепторов ИЛ-6 в лечении синдрома Такаюсу. Эта гипотеза возникла в связи с данными, подтверждающими ведущую роль ИЛ-6 в качестве основного компонента в провоспалительном процессе в крупных сосудах при васкулите. Salvarani и соавт. успешно лечили двух пациентов с верифицированным артериитом Такаюсу, используя тоцилизумаб. Ремиссия наступила у обоих пациентов, и у одного пациента была достигнута с помощью монотерапии тоцилизумабом. В последующем оба пациента были переведены на поддерживающую терапию метотрексатом.

В другом исследовании [19] применяли терапию, направленную на подавление активности В-клеток иммунной системы ритуксимабом (хотя роль гуморального иммунитета окончательно не доказана в развитии артериита Такаюсу). Использование препарата ритуксимаба сопровождалось стабилизацией клинической картины заболевания.

Цитостатики используют у пациентов с рецидивирующим течением или при отсутствии реакции на терапию стерои-

дами. Метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид – одни из препаратов, используемых при лечении артериита Такаюсу. Сообщалось также о применении такролимуса гидрата [20]. В последние годы эффективно применяется терапия, направленная на подавление фактора некроза опухоли, что может быть использовано в дополнение к терапии кортикостероидами [21].

Учитывая множественные клинические маски и трудности диагностики данного заболевания, неблагоприятное течение, частые сердечно-сосудистые осложнения, приводящие к ранней инвалидизации и смертности, считаем целесообразным описать случай заболевания Такаюсу.

Цель работы

Привлечение внимания врачей общей практики к редкой ревматологической проблеме – аortoартерииту Такаюсу.

Приводим собственное клиническое наблюдение. В клинику обратилась пациентка Т., 33 года, неработающая. Жительница Запорожья.

Пациентка при обращении предъявляла жалобы на субфебрилитет в течение нескольких месяцев в вечернее время (37,2–37,4°C), внезапно возникающее и самопроизвольно исчезающее ощущение дискомфорта в груди и шее, не связанное с движением, переменой положения тела или какими-либо другими факторами.

В анамнезе: частые простудные заболевания, 8 лет назад перенесла туберкулез легких, в настоящее время на учете не состоит. Беременность – 1, роды – 1 (2012 г.). Семейный анамнез не отягощен: ревматических заболеваний у родственников не было. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективное обследование: сознание ясное, ориентирована в пространстве и времени. Эмоционально лабильна. Нормостеник, рост 170 см, вес 55 кг, индекс массы тела 19 кг/м². Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Придатки кожи (волосы, ногти) не изменены. Видимых деформаций суставов и костного скелета не обнаружено. При пальпации паравертебральных зон болезненности нет. Периферических отеков нет. Над легкими везикулярное дыхание, ЧДД 18 в минуту. Деятельность сердца ритмичная, тоны ясные, шумы не выслушиваются. Слева на шее над проекцией общей сонной артерии выслушивается систолический шум. ЧСС – 90 в минуту. Пульс на лучевых и плечевых артериях на обеих верхних конечностях не прощупывается. АД на руках не определяется. Пульс на всех артериях нижних конечностей пальпируется. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги.

Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г/л [120–160], эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$ [4,0–5,2], ЦП – 0,9; лейкоциты – $6,3 \times 10^9/л$ [4,4–11,3], тромбоциты – $468 \times 10^{12}/л$ [150–450], СОЭ – 55 мм/ч. Лейкоцитарная формула без отклонений. Общий анализ мочи без патологических изменений. Ревматоидный фактор – 10,6 МЕ/мл [$<15,9$], АТ к двуспиральной ДНК – 38,9 ед. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. Натрий сыворотки крови – 137 ммоль/л [135–145], кальций сыворотки крови – 2,37 ммоль/л [2,15–2,50], калий сыворотки крови – 4,5 ммоль/л [3,7–5,1]. Креатинин сыворотки крови – 53 ммоль/л [45–84], мочевины сыворотки



крови – 3,3 ммоль/л [2,8–7,2]. Мочевая кислота сыворотки крови – 270 ммоль/л [140–340]. Глюкоза сыворотки крови – 5,2 ммоль/л [3,9–5,5]. АСТ – 23 Ед/л [<31], АЛТ – 8 Ед/л [<34], ГГТ – 19 Ед/л [<38], ЛДГ – 212 Ед/л [<247], креатинкиназа – 78 Ед/л [<145], щелочная фосфатаза – 105 Ед/л [35–104]. Общий билирубин – 4 ммоль/л [2–21]. С-реактивный белок – 47,1 мг/л [<8]. Общий белок – 81 г/л [65–80]. Альбумин – 35 г/л [35–52]. Альфа-1-глобулин – 6,1% [3,3–5,8], альфа-2-глобулин – 14,6% [7,7–12,7], бета-глобулин (общий) – 13,4% [9,0–13,8], бета-1-глобулин – 6,2% [5,3–8,4], бета-2-глобулин – 7,2% [3,3–6,5], гамма-глобулин – 21,7% [10,3–20,5]. Железо сыворотки крови – 4 ммоль/л [11–25]. Ферритин – 42 мг/л [13–148]. Общий белок в моче – 0,08 г/л [<0,12], соотношение белок/креатинин в моче – 54 мг/г [<100]. Тромбопластиновое время – 65% [70–130], АЧТВ – 39 с [26–36], МНО – 1,22 [0,9–1,25]. Гематокрит – 38,6% [36–46]. IgG сыворотки крови – 18,3 г/л [7,0–16,0], кардиолипин IgG сыворотки крови – 4 GPL-Ед/мл [<10], кардиолипин IgM сыворотки крови – 10 MPL-Ед/мл [<10], компонент комплемента С3с сыворотки крови – 1,59 г/л [0,9–1,8], компонент комплемента С4 сыворотки крови – 0,30 г/л [0,10–0,40], тест на антитела к с-ANCA сыворотки крови отрицательный, тест на антитела к р-ANCA сыворотки крови отрицательный. IgA сыворотки крови – 4,45 г/л [0,7–4,0], IgM сыворотки крови – 2,36 г/л [0,7–2,3], IgE сыворотки крови – 23,3 МЕ/мл [1,0–100,0]. Циклический цитруллинированный пептид сыворотки крови – 0,8 Ед/мл [<7]. Тест на антитела к ДНК отрицательный. Тест на антитела к экстрагируемым ядерным антигенам в сыворотке – соотношение 0,3 [<0,7]. Тиреотропный гормон – 0,79 [0,3–4,0].

Результаты компьютерной томографии: выраженные концентрические утолщения стенок крупных артерий – восходящей аорты, дуги аорты, брюшного отдела аорты. Стеноз левой общей сонной артерии. Стенозы подключичных и подмышечных артерий обеих верхних конечностей. Стеноз чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Почечные артерии без признаков стеноза. Легочная артерия и ее ветви без стенозов.

Результаты доплерографии артерий. С правой стороны подключичная артерия: просвет сужен, максимальная скорость кровотока – 152 см/с, стеноз 85–90%; подмышечная артерия – просвет сужен, максимальная скорость – 40 см/с; плечевая артерия сужена, максимальная скорость – 24 см/с; локтевая артерия сужена, максимальная скорость – 13 см/с; лучевая артерия сужена, максимальная скорость – 10 см/с. С левой стороны подключичная артерия: просвет сужен, максимальная скорость кровотока – 138 см/с; подмышечная артерия – просвет сужен, максимальная скорость – 125 см/с; плечевая артерия сужена, максимальная скорость – 29 см/с; локтевая артерия сужена, максимальная скорость – 10 см/с; лучевая артерия сужена, максимальная скорость – 10 см/с (рис. 1, 2).

Таким образом, у пациентки имеет место множественное воспалительное поражение (васкулит) аорты и магистральных артерий (сонных, подключичных, подмышечных, чревного ствола) с признаками стенозирования различной степени выраженности.



Рис. 1. Стеноз левой общей сонной артерии.

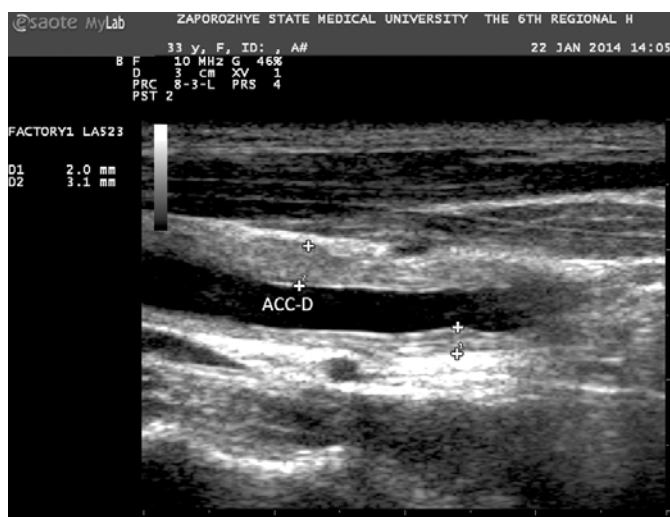


Рис. 2. Стеноз правой общей сонной артерии.

Окончательный клинический диагноз: неспецифический аортоартериит (синдром Такаясусу) с выраженным концентрическим утолщением стенок крупных сосудов – восходящей аорты, дуги аорты, брюшного отдела аорты, стеноз чревного ствола, стеноз левой общей сонной артерии, подключичных, подмышечных артерий.

Лечение: метотрексат и метилпреднизолон.

Выводы

1. Важную роль в диагностике неспецифического аортоартериита играет компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также ультразвуковое исследование сосудов, которые позволяют обнаружить типичные признаки стеноза или аневризмы артерий.

2. Терапия предусматривает применение средств, направленных на подавление активности В-клеток иммунной системы, использование ингибитора рецепторов ИЛ-6.

3. Особенность течения заболевания – мультифокальное сосудистое поражение аорты, общих сонных, подключичных, подмышечных артерий с формированием стенозов до 85–90% просвета артерий.



Список литературы

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Societatisophthalmologicae Japonicae* / M. Takayasu. – Tokyo, 1908. – P. 12: 554.
2. Martorell F. El síndrome de obliteración de los troncos supraaórticos. *Medicina Clínica* / F. Martorell, J. F. Tersol. – Barcelona, 1944. – P. 2: 26–30.
3. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update / L. Arnaud, J. Haroche, A. Mathian, G. Gorochov, Z. Amoura // *Autoimmun Rev.* – 2011. Vol. 11(1). – P. 61–67.
4. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients / S. Hall, W. Barr, J.T. Lie, A.W. Stanson, F.J. Kazmier // *Hunder. Medicine (Baltimore)*. – 1985. – Vol. 64(2). – P. 89–99.
5. Phillip R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review / R. Phillip, R. Luqmani // *ClinExpRheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – Suppl 51. – S94–104.
6. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification / M.C. Park, S.W. Lee, Y.B. Park, N.S. Chung // *Lee Scand J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 34(4). – P. 284–292.
7. Maksimowicz-McKinnon K. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients / K. Maksimowicz-McKinnon, T.M. Clark, G.S. Hoffman // *Arthritis Rheum.* – 2007. Vol. 56(3). – P. 1000–1009.
8. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis / [C.J. Abularrage, M.B. Slidell, A.N. Sidawy, et al.] // *Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 47(1). P. 131–136.
9. Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients / [S. Akar, G. Can, O. Binicier, K. Aksu, B. Akinci, D. Solmaz, et al.] // *Clin.Rheumatol.* – 2008. – Vpl. 27(7). – P. 859–865.
10. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification / [A. Hata, M. Noda, R. Moriwaki, F. Numano] // *Int.J.Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. – S155–163.
11. Покровский А.В. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита / А.В. Покровский, А.Е. Зотиков, В.Л. Юдин. – М.: Ирис, 2002. – 144 с.
12. Johnston S.L. Takayasu arteritis: a review / S.L. Johnston, R.J. Rock, M.M. Gompels // *Journal of clinical pathology.* – 2002. – Vol. 55. – № 7. – P. 481–486.
13. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis / [W.P. Arend, B.A. Michel, D.A. Bloch, et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33(8). – P. 1129–1134.
14. Miller D.V. The pathology of large-vessel vasculitides. *ClinExpRheumatol.* / D.V. Miller, J.J. Maleszewski // Jan-Feb. – 2011. – Vol. 29. – 1 Suppl 64. – S92–98.
15. Andrews J. Takayasu's arteritis-recent advances in imaging offer promise / J. Andrews, J.C. Mason // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46(1). – P. 6–15.
16. Schmidt W.A. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis / W.A. Schmidt, D. Blockmans // *CurrOpinRheumatol.* – 2005. – Vol. 17(1). – P. 9–15.
17. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis / [J. Andrews, A. Al-Nahhas, D.J. Pennell, et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – Vol. 63(8). – P. 995–1000.
18. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis / [C. Salvarani, L. Magnani, M. Catanoso, et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51(1). – P. 151–156.
19. Unizony S. New treatment strategies in large-vessel vasculitis / S. Unizony, J.H. Stone, J.R. Stone // *Curr.Opin.Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25(1). – P. 3–9.
20. Yokoe I. A patient with Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus hydrate / I. Yokoe, H. Haraoka, H. Harashima // *Intern Med.* – 2007. – Vol. 46(22). – P. 1873–1877.
21. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis / [G.S. Hoffman, P.A. Merkel, R.D. Brasington, et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50(7). – P. 2296–2304.

Сведения об авторах:

Сыволоп В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Курилец Л.О., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

References

1. Takayasu M. (1908) *A case with peculiar changes of the central retinal vessels. Acta Societatisophthalmologicae Japonicae.* Tokyo.
2. Martorell F., & Tersol J. F. (1944) *El síndrome de obliteración de los troncos supraaórticos. Medicina Clínica.* Barcelona.
3. Arnaud, L., Haroche, J., Mathian, A., Gorochov, G., & Amoura, Z. (2011) Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 11(1), 61–67. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.001.
4. Hall, S., Barr, W., Lie, J. T., Stanson, A. W., & Kazmier, F. J. (1985) Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Hunder. Medicine (Baltimore)*, 64(2), 89–99.
5. Phillip R., & Luqmani, R. (2008) Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *ClinExpRheumatol.*, 26, 5(51), S94–104.
6. Park, M., Lee, S., Park, Y., Chung, N. S., & Lee, S. (2005). Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34(4), 284–292. doi: 10.1080/03009740510026526.
7. Maksimowicz-McKinnon, K., Clark, T. M., & Hoffman, G. S. (2007) Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 56(3), 1000–1009. doi: 10.1002/art.22404.
8. Abularrage, C. J., Slidell, M. B., Sidawy A. N., Kreishman, P., Amdur, R. L., et al. (2008) Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. *Vasc. Surg.*, 47(1), 131–136.
9. Akar, S., Can, G., Binicier, O., Aksu, K., Akinci, B., Solmaz, D., et al. (2008) Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Clin.Rheumatol.*, 27(7), 859–865.
10. Hata, A., Noda, M., Moriwaki, R., & Numano, F. (1996) Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int.J.Cardiol.*, 54(1), S155–163. doi: 10.1016/S0167-5273(96)02813-6.
11. Pokrovskij, A. V., Zotikov, A. E., & Yudin, V. L. (2002) *Diagnostika i lechenie nespecificheskoho aortoarteriita [Diagnosis and treatment of nonspecific aortoarteritis].* Moscow: Iris [in Russian].
12. Johnston, S. L., Rock, R. J., & Gompels, M. M. (2002) Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology*, 55, (7), 481–486.
13. Arend, W. P., Michel, B. A., Bloch, D. A., Hunder, G. G., Calabrese, L. H., Edworthy, S. M., et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum. Aug.*, 33(8), 1129–1134.
14. Miller, D. V., & Maleszewski, J. J. (2011) The pathology of large-vessel vasculitides. *ClinExpRheumatol.*, 29, S92–98.
15. Andrews, J., & Mason, J.C. (2007) Takayasu's arteritis-recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*, 46(1), 6–15.
16. Schmidt, W. A., & Blockmans, D. (2005) Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *CurrOpinRheumatol.*, 17(1), 9–15.
17. Andrews, J., Al-Nahhas, A., Pennell, D. J., Hossain, M. S., Davies, K. A., Haskard, D. O., et al. (2004) Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.*, 63(8), 995–1000. doi:10.1136/ard.2003.015701.
18. Salvarani, C., Magnani, L., Catanoso, M., et al. (2012) Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(1), 151–156. doi: 10.1093/rheumatology/ker296.
19. Unizony, S., Stone, J. H., Stone, J. R. (2013) New treatment strategies in large-vessel vasculitis. *Curr.Opin.Rheumatol.*, 25(1), 3–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b133a.
20. Yokoe, I., Haraoka, H., & Harashima, H. (2007) A patient with Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus hydrate. *Intern Med.*, 46(22), 1873–1877.
21. Hoffman, G. S., Merkel, P. A., Brasington, R. D., et al. (2004) Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 50(7), 2296–2304.

Поступила в редакцию 13.06.2014 г.



УДК 616.993.161:616.5-002.9](477.64-25)

В. Г. Савельєв¹, О. М. Фірюліна³, О. В. Рябоконт¹, О. В. Зарудна², Т. Ю. Добряк², О. І. Гостіщева³, О. О. Фурик¹,
Д. А. Задирака¹

Випадок завезеного шкірного лейшманіозу в Запоріжжі

¹Запорізький державний медичний університет,

²Державна санітарно-епідеміологічна служба Запорізької області,

³КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР

Ключові слова: шкірний лейшманіоз, клінічні прояви, діагностика.

Дуже актуальною є проблема тропічних паразитарних хвороб, зокрема і лейшманіозу. Зважаючи на це, наводимо сучасні дані щодо клініко-епідеміологічних питань лейшманіозу, який є ендемічним захворюванням у 88 країнах світу переважно із тропічним і субтропічним кліматом. Імовірність завезення американського шкірного лейшманіозу в Україну вкрай мала. Враховуючи рідкісність випадів цієї патології, наводимо власне клінічне спостереження. Цей випадок свідчить про труднощі діагностики захворювання та має викликати напружену увагу медичних працівників у зв'язку із можливістю повторних випадків завезення захворювання до нашої країни, що потребує обов'язкового специфічного підтвердження діагнозу, котре можливе лише за умов дотримання певних технічних особливостей дослідження матеріалу.

Случай завозного кожного лейшманиоза в Запорожье

В. Г. Савельев, О. М. Фирюлина, Е. В. Рябоконт, О. В. Зарудная, Т. Ю. Добряк, О. И. Гостищева, Е. А. Фурик, Д. А. Задирака

Проблема тропических паразитарных болезней, в частности лейшманиоза, очень актуальна. В связи с этим приведены современные данные по клинко-эпидемиологическим вопросам лейшманиоза, который является эндемическим заболеванием в 88 странах мира преимущественно с тропическим и субтропическим климатом. Вероятность завоза американского кожного лейшманиоза в Украину крайне мала. Учитывая редкость случаев этой патологии, приводим собственное клиническое наблюдение. Данный случай демонстрирует трудности диагностики заболевания и должен насторожить медицинских работников в связи с возможностью повторных случаев завоза этого заболевания в нашу страну, что требует обязательного специфического подтверждения диагноза, которое возможно только при соблюдении определенных технических особенностей исследования материала.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клинические проявления, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 95–98

The case of diagnosis of imported cutaneous leishmaniasis in Zaporozhye

V. G. Savelyev, O. M. Firulina, O. V. Ryabokon, O. V. Zarudna, T. Yu. Dobryak, O. I. Gostisheva, O. A. Furyk, D. A. Zadiraka

Aim. Article presents the current data on the clinical and epidemiological issue of leishmaniasis.

Methods and results. Leishmaniasis is endemic disease in 88 countries, mainly in tropical and subtropical climates. Probability of importation of American cutaneous leishmaniasis in our country is practically zero, but, given the rarity of this disease, we present own clinical observation of imported cutaneous leishmaniasis in Zaporozhye.

Conclusion. This case demonstrates the difficulty diagnosing of leishmaniasis and should be cheerleaders health professionals about the possibility of re-importations of the disease in our country, which requires mandatory specific confirmation of the diagnosis, which is possible only under certain technical features of the study material.

Key words: Cutaneous Leishmaniasis, Skin Manifestations, Diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 95–98

На початку третього тисячоліття значно зросла актуальність тропічних паразитарних хвороб, зокрема лейшманіозу [1,2].

Лейшманіоз є ендемічним захворюванням у 88 країнах світу переважно з тропічним і субтропічним кліматом [3]. За даними ВООЗ, у світі інфіковано 14 млн людей, щорічно виникає приблизно 2 млн нових випадків захворювання [4,5], а майже 350 млн осіб живуть у зонах ризику [6].

Захворювання на лейшманіоз завдають великої шкоди не тільки здоров'ю населення, але й економіці країни, на території якої вони поширені [7]. У сучасних умовах між країнами налагоджені надзвичайно розвинуті економічні, туристичні та інші міжнародні зв'язки, а отже зростає ймовірність завезення лейшманіозу до України [8].

У нашій країні випадки завезення лейшманіозу почали реєструвати в 1995 р. [9]. За період із 2001 до 2010 р. в

Україні зафіксували 31 випадок завезеного лейшманіозу [10]. Лейшманіоз місцевого характеру серед населення нашої держави не реєстрували до 2008 р. [9]. Однак у 2008 р. у Києві та Львові зареєстрували 2 місцеві випадки вісцерального лейшманіозу з летальним наслідком [11], у 2009 р. – випадок місцевого вісцерального лейшманіозу в Сумській області [9], у 2011 р. – місцевий випадок вісцерального лейшманіозу з хронічним перебігом у Харкові [3,4].

Лейшманіози – група протозойних і трансмісивних захворювань людей і тварин, що характеризується ураженням внутрішніх органів (вісцеральний лейшманіоз) або шкіри і слизових оболонок (шкірний лейшманіоз), збудниками яких є москїти [3]. Шкірний лейшманіоз відомий протягом кількох тисячоліть. Згадку про його епідемії можна знайти в Біблії і багатьох східних рукописах [12]. Серед шкірних лейшманіозів розрізняють захворювання Старого та Нового

Світу (американські шкірні лейшманіози). Американські шкірні лейшманіози викликають лейшманії двох видів: *Leishmania brasiliensis* та *Leishmania mexicana*. Комплекс *Leishmania mexicana* спричиняє шкірні форми, комплекс *Leishmania brasiliensis* уражає шкіру і слизові оболонки. Шкірний лейшманіоз, що зумовлений *Leishmania mexicana*, розглядають як антропоноз або синантропний зооноз, де резервуаром збудника є собаки. Для патологічного процесу, котрий викликаний *Leishmania mexicana*, характерні поодинокі виразки, які за умов сприятливого перебігу можуть рубцюватись протягом року [13,14].

Діагноз шкірного лейшманіозу підтверджується клінічною симптоматикою і виявленням збудника в уражених ділянках шкіри (мікроскопія і біопсія) [15]. Роблять також внутрішньошкірну пробу з лейшманіном (реакція Монте-негро) [12]. Результати серологічних реакцій доволі часто дають суперечливі результати, тому в низці випадків виникає потреба у диференціальній діагностиці із сифілісом, туберкульозом шкіри, лепрою.

Найбільша загроза завезення шкірного лейшманіозу – із країн Середньої Азії, з якими Україна має тісні економічні та культурні зв'язки. Менша ймовірність завезення шкірного лейшманіозу з Індії, країн Малої Азії та Африки [16]. Край малоймовірним є можливість завезення в нашу країну американського шкірного лейшманіозу. Це пов'язано, з одного боку, із великою віддаленістю Південної Америки від України, з іншого, – існують обмеження місцевості у країнах, де реєструють випадки лейшманіозу (Мексика, Бразилія, Перу, Еквадор тощо).

Незважаючи на те, що ймовірність завезення американського шкірного лейшманіозу в Україну вкрай низька, ми зареєстрували випадок цього захворювання. Враховуючи рідкісність патології, наводимо власне клінічне спостереження завезеного шкірного американського лейшманіозу.

Клінічний випадок

Хвора Ш., 41 рік, історія хвороби № 5639 була госпіталізована в Запорізьку обласну інфекційну клінічну лікарню 17.07.2013 р. із підозрою на шкірний лейшманіоз. З анамнезу хвороби відомо, що вперше у лютому 2013 р. родич помітив у хворой в міжлопатковій ділянці тіла почервоніння шкіри і буро-червоний горбик завбільшки 2–3 мм, який виступав над рівнем шкіри. До лікарів хвора не звернулася і почала лікуватись самостійно, змащуючи горбик маззю і соком цибулі. Утворення на шкірі хворой не супроводжувалось ні болем, ні підвищенням температури тіла, тому пацієнтка заспокоїлась. Через 1,5–2 місяці горбик збільшився, і з нього почала виділятися сукровиця, що підсихала, утворилась кірочка на вершині горбика. Надалі кірочка відпала, виникла невелика виразка, що не завдавала пацієнтці незручностей і болю, тому жінка продовжувала лікуватись самостійно. Однак із кожним місяцем виразка збільшувалась. У липні після відпочинку на морі збільшилось мокнуття виразки, з'явилось перифокальне запалення. Розміри виразки становили 2 см у діаметрі. У липні 2013 хвора вперше звернулася до дерматолога, який виключив вторинний сифіліс і туберкульоз шкіри і направив до лікаря-інфекціоніста із підозрою на шкірний лейшманіоз (мексиканський?). Хвора госпіталізована до відділення №1 КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Із епідеміологічного анамнезу відомо, що у грудні 2012 р. хвора була в південно-східній частині Мексики. З екскурсією відвідала водоспад, що знаходився у джунглях, не виключає укусів москітів.

Об'єктивний статус при госпіталізації: самопочуття хворой майже не страждало, температура тіла – 36,7°C. Патології внутрішніх органів не виявили, розміри печінки і селезінки не збільшені. Місцевий статус: у міжлопатковій ділянці тіла – один виразковий елемент 2 см у діаметрі, що покритий сухою серозною кірочкою з піднятим краєм. Елемент при пальпації безболісний. По периферії виразки – невеликий запальний валик, помірно щільний, безболісний. Перифокальне запалення має розмір майже 0,5 см. Під час зняття кірочки виявлена кратероподібна ямка, дно якої дрібнозернисте, краї виразки нерівні, роз'їдені, мали місце грануляції. Виділення із виразки мізерні, серозно-гнійного характеру, під час висихання перетворювались на бурувату кірку (рис. 1).

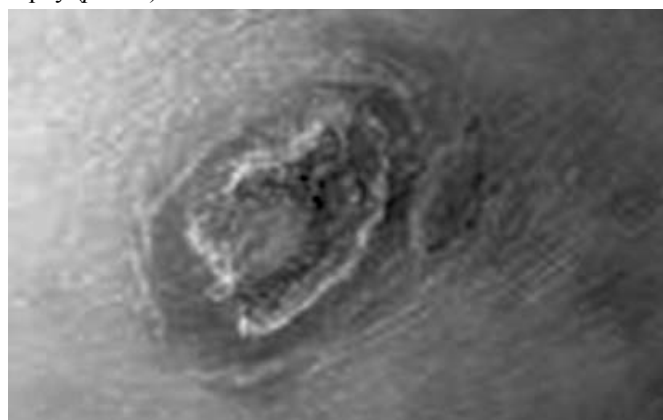


Рис. 1. Шкірні прояви лейшманіозу у 41-річної хворой.

Результати загального лабораторного обстеження. Загальний аналіз крові 18.07.13 р.: еритроцити – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 137 г/л, лейкоцити – $5,4 \times 10^9/л$, паличкоядерні – 6%, сегментоядерні – 52%, еозинофіли – 2%, моноцити – 6%, лімфоцити – 34%. Печінкові проби: загальний білірубін – 25,0 мкмоль/л, прямих – 5,2 мкмоль/л, АЛАТ – 0,19 ммоль/год.л, тимолова проба – 1,9 од. Глюкоза крові – 4,9 ммоль/л.

Для підтвердження діагнозу лейшманіозу виконали певні дослідження. Однак при первинному заборі матеріалу за результатами дослідження мазків-відбитків при світловій мікроскопії як у клінічній лабораторії Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні, так і в паразитологічній лабораторії Запорізької обласної санітарно-епідеміологічної станції лейшманії не виявили. Негативні результати дослідження, на наш погляд, могли бути наслідком неправильно забраного матеріалу.

Для отримання адекватних результатів вивчили сучасні рекомендації щодо здійснення подібних досліджень, котрі свідчили про необхідність чіткого дотримання певних правил взяття матеріалу: частину інфільтрату захоплюють пінцетом так, щоб підготовлена ділянка для зіскобу була анемізована, далі кінцем скальпеля вискрібають невеликі шматочки тканини, зіскрібок разом із сукровичною рідиною переносять на предметне скло, фіксують і фарбують за Романовським – Гімзою.

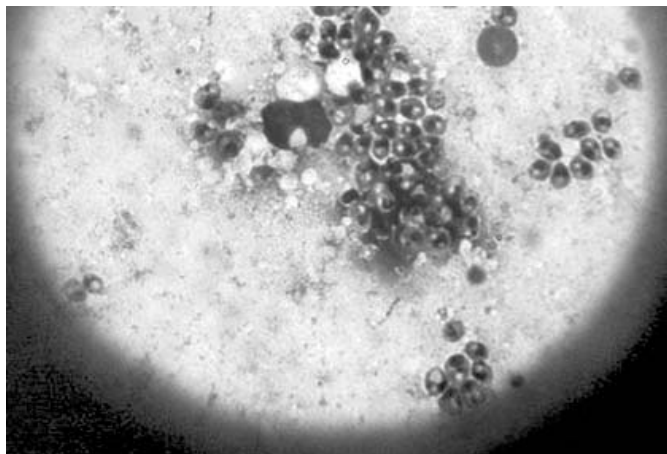


Рис. 2. Морфологічне дослідження виразкового елемента 41-річної хворої. Забарвлення за Романовським – Гімзою, $\times 400$.

Після уточнення технічних особливостей взяття матеріалу здійснили повторне дослідження, котре включало біопсію виразкового елемента. У підсумку тільки біопсія виразкового елемента, що зроблена по периферії виразки з ділянки крайового інфільтрату в місці свіжих грануляцій, дала позитивний результат. У препараті виявили збудник шкірного лейшманіозу *Leishmania* sp., амастиготна форма (рис. 2).

Висновки

Клінічне спостереження показує випадок завезення до України екзотичного захворювання – шкірного лейшманіозу. Цей випадок має викликати напружену увагу медичних працівників щодо запобігання повторному завезенню захворювання до нашої країни, що потребує обов'язкового специфічного підтвердження діагнозу, який можливий тільки за умов дотримання певних технічних особливостей дослідження матеріалу.

Список літератури

1. Вісцеральний лейшманіоз як СНІД-індикаторне захворювання: труднощі в діагностиці та лікуванні / [М.Д. Чемич, Н.О. Зарічанська, І.О. Троцька та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1. – С. 81–84.
2. Камолов З.Р. Вопросы диагностики и лечения зоонозного кожного лейшманиоза / З.Р. Камолов, А.Б. Рахматов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 2. – С. 11–15.
3. Бондаренко А.М. Сучасна діагностика і терапія вісцерального лейшманіозу / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 68–76.
4. Бодня Е.И. Случай висцерального лейшманиоза в Харькове / Е.И. Бодня, Т.А. Велиева // Епідеміологічні та клінічні аспекти профілактики, діагностики та лікування розповсюджених інфекційних хвороб сучасності: матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2012. – С. 160–161.
5. McGwire B.S. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment / B.S. McGwire, A.R. Satoskar // QJM. – 2014. – Vol. 107(1). – P. 7–14.
6. Stockdale L. A review of preventative methods against human leishmaniasis infection [Електронний ресурс] / L. Stockdale, R. Newton // PLoS Negl Trop Dis. – 2013. – Vol. 7(6). – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818997>.
7. Leishmania epidemiology, diagnosis, chemotherapy and vaccination approaches in the international network of Pasteur Institutes / [H. Louzir, K. Aoun, G.F. Späth et al.] // Med Sci (Paris). – 2013. – Vol. 29(12). – P. 1151–1160.
8. Колодій М.А. Лейшманіоз у Харківській області / М.А. Колодій // Природно-осередкові інфекції: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів. – Ужгород, 2012. – С. 47–49.
9. Чемич Н.Д. Лейшманіоз: современные аспекты / Н.Д. Чемич, Н.И. Ильина // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 2. – С. 105–113.
10. Чемич Н.Д. Особливості перебігу завезеного шкірного лейшманіозу / М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна, Н.В. Клименко // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Суми, 19–20 травня 2011 р.). – Суми, 2011. – С. 349–351.
11. Про місцевий випадок вісцерального лейшманіозу з летальним наслідком: інформ. лист Центральної СЕС МОЗ України від 20.05.2008 р. № 04.3./1017.
12. Інфекційні хвороби: підручник / [за ред. О.А. Голубовської]. – К.: Медицина, 2012. – 728 с.
13. Oliveira F.S. American tegumentary leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*: assessment of parasite genetic variability at intra- and inter-patient levels / F.S. Oliveira, C.M. Valette-Rosalino, S.J. Pacheco // Parasit Vectors. – 2013. – Vol. 6. – P. 189.
14. Ochoa-Diaz Y.O. Molecular diagnosis of *Leishmania mexicana* in a cutaneous leishmaniasis case in Sinaloa, Mexico / Y.O. Ochoa-Diaz, C.Y. Lopez-Moreno, J.G. Rendon-Maldonado // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2012. – Vol. 12(1). – P. 78–80.
15. Taheri A.R. Dermoscopic features of cutaneous leishmaniasis / A.R. Taheri, N. Pishgooei, M. Maleki // Int J Dermatol. – 2013. – Vol. 52(11). – P. 1361–1366.
16. Monge-Maillo B. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis / B. Monge-Maillo, R. López-Vélez // Drugs. – 2013. – Vol. 73(17). – P. 1889–1920.

References

1. Chemych, M. D., Zarichanska, N. O., Trotska, I. O., Kulesh, L. P., Snitsar, A. O., Shelokhova, S. Ye. (2010) Vistseralniy leishmanioz yak SNID-indykatorne zakhvoriuvannya: trudnoschi v diahnostytsi ta likuvanni [Visceral leishmaniasis as an AIDS indikator disease: difficulties in diagnosis and treatment]. *Infektsiini khvoroby*, 1, 81–84. [in Ukrainian].
2. Kamolov, Z. R., & Rakhmatov, A. B. (2009) Voprosy diagnostiki i lecheniya zoonoznogo kozhnogo leishmanioza [Questions of diagnosis and Treatment zoonotic leishmaniasis each]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2, 11–15. [in Ukrainian].
3. Bondarenko, A. M. (2008) Suchasna diahnozyka i terapiia vistseralnoho leishmaniozu [Modern diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis]. *Infektsiini khvoroby*, 3, 68–76. [in Ukrainian].
4. Bodnya, E. Y., & Velieva, T. A. (2012) Sluchaj vistseral'nogo leishmanioza v Har'kove [Visceral leishmaniasis the case in Kharkiv]. *Epidemiologichni ta klinichni aspekty profilaktyky, diahnozyky ta likuvannya rozpovsyudzhennykh infektsiynykh khvorob suchasnosti*. Proceedings of the Scientific and Practical Conference. Kharkov, (pp. 160–161). [in Ukrainian].
5. McGwire, B. S., Satoskar, A. R. (2014) Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM*, 107(1), 7–14. doi: 10.1093/qjmed/hct116.
6. Stockdale, L., Newton, R. (2013) A review of preventative methods against human leishmaniasis infection. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(6). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818997>. doi: 10.1371/journal.pntd.0002278.
7. Lasram, K., Ben Halim, N., Benrahma, H., Mediene-Benchechor, S., Arfa, I., Hsouna, S., et al. (2013) *Leishmania* epidemiology, diagnosis, chemotherapy and vaccination approaches in the in-



- ternational network of Pasteur Institutes. *Med Sci (Paris)*, 29(12), 1151–1160.
8. Kolodiy, M. A. (2012) Leishmanioz u Kharkiskii oblasti [Leishmaniasis in Kharkiv oblast]. *Pryrodno-oseredkovi infektsii*, Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference. Uzhhorod, (pp. 47–49). [in Ukrainian].
 9. Chemych, N. D., & Il'yina, N. I. (2013) Leishmanioz: sovremennye aspekty [Leishmaniasis: the modern aspects]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 2, 105–113. [in Belarus].
 10. Chemych, N. D., Il'yina, N. I., & Klymenko, N. V. (2011) Osoblyvosti perebihu zavezenoho shkirnoho leishmaniozu [Peculiarities of imported cutaneous leishmaniasis]. *Trudnoshchi diahnozyky i terapiyi infektsiynykh khvorob*, Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference. Sumy, (pp. 349–351). [in Ukrainian].
 11. (2008) *Pro mistsevyi vypadok vistseral'noho leyshmaniozu z letal'nym naslidkom: Inform. lyst Tsentral'noyi SES MOZ Ukrayiny vid 20 travnia 2008 roku № 04.3./1017*. [in Ukrainian].
 12. Holubovs'ka, O. A. (Ed.) (2012) *Infektsiyni khvoroby* [Infectious diseases]. Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].
 13. Oliveira, F. S., Valet-Rosalino, C. M., & Pacheco, S. J. (2013) American tegumentary leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*: assessment of parasite genetic variability at intra- and inter-patient levels. *Parasit Vectors*, 6, 189. doi: 10.1186/1756-3305-6-189.
 14. Ochoa-Diaz, Y. O., Lopez-Moreno, C. Y., & Rendon-Maldonado, J. G. (2012) Molecular diagnosis of *Leishmania mexicana* in a cutaneous leishmaniasis case in Sinaloa, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 12(1), 78–80. doi: 10.1089/vbz.2011.0688.
 15. Taheri, A. R., Pishgooei, N., & Maleki M. (2013) Dermoscopic features of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 52(11), 1361–1366. doi: 10.1111/ijd.12114.
 16. Monge-Maillo, B., López- Vélez, R. (2013) Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs*, 73(17), 1889–1920. doi: 10.1007/s40265-013-0132-1.

Відомості про авторів:

Савельєв В.Г., к. мед. н., доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Фірюліна О.М., зав. відділення № 1, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Рябоконе О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Зарудна О.В., зав. паразитологічного відділення, Державна санітарно-епідеміологічна служба Запорізької області.

Гостіщева О.І., зав. приймального відділення, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Добряк Т.Ю., фельдшер-лаборант паразитологічної лабораторії, Державна санітарно-епідеміологічна служба Запорізької області.

Фурик О.О., к. мед. н., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: furyko@i.ua.

Задирака Д.А., клінічний ординатор каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 10.06.2014 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 2)**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 пацієнтами. Протягом цитологічних і клінічних досліджень виявили, що ендо- та екзогенне застосування пектинових речовин препарату «Пектодент» (Україна) у вигляді гігієнічно-профілактичного засобу «Пектодент» (зубний порошок-гель), формуютьорувального 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 у 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. Музиченко

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 тканей пародонта у больных сахарным диабетом 2 типа, способных пролонгировать период ремиссии и уменьшить агрессивность течения этих патологий, на протяжении 12 месяцев проводили обследование, лечение и диспансерное наблюдение за 45 такими пациентами. В ходе цитологических и клинических исследований доказали, что эндо- и экзогенное применение пектиновых веществ препарата «Пектодент» (Украина) в виде гигиенично-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.

Запорозький медичинський журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 99–102

Use of pectin in patients with diabetes mellitus type 2 in the complex treatment of the periodontal disease (report 2)

S. V. Kosenko, I. O. Balaban, O. B. Hayoshko, O. M. Ilynytska, 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; №4 (85): 99–102

Продовження. Початок: Запорозький медичинський журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 105–108.

Найскладнішим у лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) є процес забезпечення його реабілітації [1]. Причиною трофічних розладів, що супроводжують ЦД, є порушення функції периферичних і вегетативних нервів тканин та органів, втрачається больова та температурна чутливість, знижується смакова чутливість. При захворюваннях тканин пародонта (ЗТП) зміни відбуваються на метаболічному та структурному рівнях слизової оболонки, що зумовлює порушення її бар'єрної функції [6]. ЗТП небезпечні для хворих на ЦД, бо можуть призвести до його ускладнення, а також до втрати зубів. Надзвичайно велику роль у періоді

реабілітації при ЦД 2 типу відіграє харчування. Фізіологічне всмоктування простих вуглеводів починається через 5–6 хв перебування їжі в порожнині рота. Тому при ЦД потрібні засоби, що гальмують процеси всмоктування глюкози. Застосування «Пектоденту» (Україна) виправдано при ЦД як під час лікування, так і в періоді реабілітації. Завдяки пектинам він характеризується гідрофільністю, здатний до утворення колоїдних розчинів. Моношар води, який у межах слизової оболонки має властивості напівпроникної мембрани, здатний запобігати надходженню глюкози у кров [2]. Крім того, «Пектодент» має антибактеріальні, ра-

© С. В. Косенко, І. О. Балабан, О. Б. Гайошко, О. М. Ільницька, Н. М. Яцинович, С. О. Іванов, Н. І. Музиченко, 2014

діопротекторні, антиоксидантні, протизапальні, сорбційні, кератопластичні й іонообмінні властивості, котрі надають йому пектинові речовини.

Мета роботи

Розробка технології забезпечення тривалої реабілітації у хворих на цукровий діабет 2 типу після лікування важкої форми захворювань тканин пародонта.

Матеріали і методи дослідження

Під час диспансерного огляду пацієнта клінічні методи досліджень використовували на кожному амбулаторному прийомі.

Лабораторними методами оцінювали дані клінічного аналізу крові на вміст цукру, загального клінічного аналізу крові, бактеріоскопічного [3] аналізу мікрофлори з порожнини рота, що була взята з ділянок язика, щоки, пародонтальних кишень у періоді реабілітації на 30 і 90 дні, а також через 6, 12 місяців від першого відвідування.

Рентгенологічними методами оцінювали панорамну рентгенографію через 12 місяців після лікування згідно з положенням про організацію системи контролю якості медичної допомоги у стоматологічних закладах охорони здоров'я України [4].

У контрольній (КГ) та основній (ОГ) групах у періоді реабілітації пропонували лікування зубів та раціональне протезування. Особливу увагу приділяли процесу організації реабілітаційного періоду. Дієтотерапія складалась із відомих рекомендацій (пектини, клітковина), що передбачені в системі харчування хворих на ЦД 2 типу. Особливості харчування таких хворих: рекомендації стоматолога щодо активізації та тривалості жувального процесу, споживання продуктів, що містять слабкі трикарбонові кислоти, котрі під час усмокування слизовою оболонкою порожнини рота здатні запобігати агрегації еритроцитів периферичної крові. У КГ для досягнення якісних результатів у періоді реабілітації рекомендували кожні три місяці здійснювати професійну гігієну за допомогою апаратних методів втручання. У разі потреби звертались для повторного лікування.

Технологія реабілітації

Використання «Пектоденту» як гігієнічно-профілактичного засобу у вигляді зубного порошку. В ОГ рекомендували чистити зуби двічі на день (вранці та ввечері) гігієнічно-профілактичним засобом «Пектодент» протягом усього терміну спостережень.

Використання «Пектоденту» (яблучного пектину) всередину. Рекомендації з дієтотерапії в ОГ у системі харчування не відрізнялись від КГ. Курс приймання всередину «Пектоденту» становив 30 діб 4 рази на рік у дозі 3–5 г на день, за 30 хв до вживання їжі.

Використання «Пектоденту» (яблучного пектину) як формуютьорючого засобу для пов'язок. Стоматологічна пов'язка для профілактики патологічних процесів порожнини рота та підтримки його геобіоцинозу містила такі лікарські засоби: полісахарид природного походження «Пектодент» (яблучний пектин), вітаміни, дистильовану воду у співвідношенні компонентів, мас. %: «Пектодент» (яблучний пектин) – 49,0–49,5; вітамін С – 0,5–1,0; решта – вода дистильована.

Методика виготовлення стоматологічної пов'язки. Виготовляється екстемпорально, самим пацієнтом у домашніх умовах шляхом змішування всіх компонентів. На пласку поверхню наноситься «Пектодент» (яблучний пектин), додається вітамін С. Інгрідієнти змішуються протягом 10–20 секунд. Постійно перемішуючи, до суміші додають дистильовану чи охолоджену кип'ячену воду в кількості до 100 мас. %. Готова паста легко наноситься на слизову оболонку порожнини рота і відіграє роль пов'язки в ділянках ясен і видалених зубів. Вона самостійно розсмоктується, і пацієнт протягом певного часу її проковтує. Відбувається екзо- та ендогенний вплив. Експозиція утримання пов'язки залежить від кількості водного розчину. Чим більше мас. % води, тим м'якша пов'язка (у межах рецептури). Стоматологічна пов'язка, що не твердне, у порожнині рота може триматись від 0,5 до 10 годин. Такі пов'язки рекомендували пацієнтам використовувати в періоді реабілітації самостійно 2–3 рази на тиждень. Професійна гігієна хворим основної групи здійснювалась двічі на рік мануальними й апаратними методами, а також передбачала відбілювання зубів.

Підрахунки результатів проводили за методом Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Стоматологічна допомога має певну специфіку з погляду правового регулювання. Найчастіше її надання припускає упредметнений матеріальний результат (встановлення пломби, протезна робота). У реабілітаційному періоді стиль поведінки наших пацієнтів прямо чи опосередковано свідчив про актуальність питання щодо гарантій лікування і реабілітації.

У практичній стоматології лікування таких складних захворювань у одного пацієнта, а тим більше надання допомоги в період реабілітації (в аспекті юриспруденції) є «чистою» послугою. В нашому випадку корисний ефект «чистої» послуги полягає в самому її наданні і не має матеріального результату.

Останнім часом у пацієнтів і лікарів часто виникають питання про гарантії у стоматології [5]. Автори вважають це закономірністю сьогодення, що пов'язана із ростом свідомості громадян нашої країни в умовах ринкової економіки. Тому перед тим, як характеризувати групи, які сформували з вибірки історій хвороб пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікували хронічний генералізований пародонтит II–III ступенів і мали диспансеризацію протягом року (повідомлення 1), слід відзначити бажання та наполегливість пацієнтів КГ та ОГ, які тривалий період залишались на диспансерному обліку без порушення графіка відвідувань. Це є домінантою фактора соціальної адаптації у співпраці із лікарем-стоматологом, а також такий стиль поведінки пацієнтів може мінімізувати їхню відповідальність за власне здоров'я, переклавши всі проблемні ситуації на лікаря.

Результати 30 днів спостережень в обох групах аналогічні 14–16 дням лікувального процесу (повідомлення 1). Результати подальшого періоду реабілітації пацієнтів із ЦД 2 типу після лікування хронічного генералізованого пародонтиту II–III ступенів, де процес спостережень тривав протягом 12 місяців, наведені в таблиці 1.

Динаміка кількісних показників аналізу мікрофлори порожнини рота у хворих на цукровий діабет 2 типу в періоді реабілітації після комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II–III ступенів у контрольній та основній групах у порівнянні з кількісними показниками рівнів артеріального тиску та глюкози капілярної крові

Бактеріоскопічний аналіз мікрофлори порожнини рота (M±m) p* < 0,05					
Групи КГ (n=22) ОГ (n=23)	Ділянка досліджень	Мікрофлора	3 місяці Кількість у ПЗ	6 місяців Кількість у ПЗ	12 місяців Кількість у ПЗ
КГ ОГ	Ясна	Коки**	Густо в ПЗ Помірно в ПЗ	Помірно в ПЗ Помірно в ПЗ	Помірно в ПЗ Помірно в ПЗ
КГ ОГ		Ацидофільні лактобактерії	2,5±1,4 7,1±1,2	- 5,1±2,7	- 7,6±3,4
КГ ОГ		Гриби роду Candida	Густо в ПЗ 8,5±4,5	Густо на 1/4 ПЗ 12,5±6,9	Помір. на 1/4 ПЗ 12,1±5,7
КГ ОГ		Мицелій дріжджового гриба	Густо в ПЗ 7,5±1,8	Помірно на 1/4 ПЗ 5,5±3,8	Помірні на 1/4 ПЗ 4,4±1,3
КГ ОГ		Фузобактерії Венсана	Густо на 1/4 ПЗ -	Густо на 1/4 ПЗ -	Густо на 1/4 ПЗ -
КГ ОГ		Спірохети Венсана	Густо на 1/4 ПЗ -	Густо на 1/4 ПЗ -	Густо на 1/4 ПЗ -
КГ ОГ		Ротова амеба	1,5±1,1 0,5±0,2	1,9±0,1 0,5±0,2	2,5±0,2 0,5±0,2
КГ ОГ		Ротова трихомонада	8,5±6,2 3,5±2,4	9,5±3,7 4,5±0,2	11,5±4,1 4,5±0,2
КГ ОГ		Щока	Гриби роду Candida	Густо на 1/4 ПЗ -	Помірно на 1/4 ПЗ -
КГ ОГ	Язик	Гриби роду Candida	Густо в ПЗ -	Густо в ПЗ -	Густо в ПЗ -
КГ ОГ	Рівень глюкози капілярної плазми крові у хворих на ЦД із хронічним пародонтитом (ммоль/л)		7,4±2,2 p* < 0,05 6,0±3,4 p < 0,05	8,0±2,5 p < 0,05 5,5±2,8 p < 0,05	7,6±2,5 p < 0,05 5,8±1,6 p < 0,05
КГ ОГ	АТ систолічний/ діастолічний (мм рт.ст.)		140±13,1 p < 0,05 89±7,4 p < 0,05 125±13,4 p < 0,05 78±2,3 p < 0,05	132±10,4 p < 0,05 87±5,4 p < 0,05 127±9,9 p < 0,05 78±2,4 p < 0,05	136±11,6 p < 0,05 82±4,6 p < 0,05 124±4,6 p < 0,05 77±2,0 p < 0,05

Примітки: ПЗ – поле зору; *p – вірогідність різниці показників у порівнянні із величинами, які отримали на 14–16 день лікування; ** – у цьому дослідженні ідентифікацію кокової мікрофлори не здійснювали.

Результати КГ корелюють із даними спеціалізованої літератури, а їх аналіз дає можливість підтвердити думку науковців-стоматологів, що проблема лікування захворювань тканин пародонта, які супроводжуються цукровим діабетом, є вкрай актуальною, але не завжди вирішується вдало [6]. Усі пацієнти КГ могли визначити позитивний результат лікування тільки в періоді відвідування лікаря-стоматолога, коли були проведені активні мануальні втручання – від 1–16 до 30 доби. У періоді реабілітації симптоматика поверталась, що примушувало хворих додатково звертатись до лікаря-стоматолога для лікування, а не тільки для професійної гігієни. Пацієнти КГ (n=22) під час реабілітації мали повноцінне лікування ЗТП за протоколами надання допомоги. За даними *таблиці 1*, у мазках можна побачити відсутність лактобактерій, значну кількість грибової й анаеробної мікрофлори протягом усього періоду спостережень, тобто за результативністю період реабілітації у хворих КГ мав значно нижчі показники, ніж період лікування, незважаючи на те, що в періоді лікування в КГ досягнуті задовільні результати (повідомлення 1). Рівень цукру було важко стримувати на верхній межі норми. Рентгенологічно зберігались явища остеопорозу. Лікар-стоматолог для надання гарантій ліку-

вального періоду мав докласти значно більше зусиль для підтримки періоду реабілітації, оскільки він переривався повноцінним лікуванням.

Клінічно в ОГ слизова оболонка ясен набувала рожевого кольору за рахунок злушення надлишкового епітелію під дією пектинів. Припинялись кровотеча й процеси утворення м'якого і твердого нальотів. На рентгенограмах з'являлись явища остеосклерозу. Результати ОГ (*табл. 1*) пояснюються тим, що пектини, які містяться в «Пектоденті», завдяки гелевій структурі утворюють у шлунково-кишковому тракті, починаючи з порожнини рота, оптимальні умови для розвитку та нормалізації ротової та мікрофлори кишечника. Утримання «Пектоденту» в порожнині рота до вживання їжі завдяки утворенню колоїдів не дає можливості швидкого всмоктування глюкози через слизову оболонку та гальмує її надходження у кров. Усмоктування полісахаридів у шлунково-кишковому тракті відбувається повільніше, ніж простих цукрів – за 30–40 хв. Мікроорганізми частково гідролізують пектинові речовини з утворенням гіалуронової кислоти, що всмоктується в організмі при наявності лугів (порожнина рота, кишечник). Захисний ефект гіалуронової кислоти полягає в її здатності зв'язувати активні компоненти хімічних речовин і токсинів [2].

Отже, ендо- та екзогенне застосування пектинових речовин «Пектодент» як гігієнічно-профілактичного, формоутворювального та засобу для вживання всередину здатне значно пролонгувати період ремісії, зменшувати агресивність перебігу як пародонтиту, так і цукрового діабету, що нормалізує артеріальний тиск (*табл. 1*).

При застосуванні цієї технології лікування та реабілітації хворих на ЦД 2 типу в ОГ є більша вірогідність порушення питання гарантійного терміну у практичній охороні здоров'я в результаті надання «чистої» стоматологічної послуги, ніж у КГ.

Список літератури

1. Бокарев И. Н. Сахарный диабет. Руководство для врачей / И.Н. Бокарев, В.К. Великов, О.И. Шубина. – М. : МИА, 2006. – 395 с.
2. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 336 с.
3. Кінах М.В. Лабораторна діагностика захворювань, які передаються статевим шляхом / М.В. Кінах, Б.Д. Луцик, К.А. Захарія. – Л. : Місіонер, 2004. – 176 с.
4. Наказ МОЗ України «Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги» від 28.12.2002 р. № 507.
5. Приватна стоматологічна практика: Юридичні, економічні, фінансові, облікові та соціальні аспекти в стоматології / [О.В. Павленко, П.М. Скрипников, Д.Р. Шиленко та ін.]. – К. : Червона Рута-Турс, 2009. – 284 с.
6. Colombo A.N. Identification of oral bacteria associated with crevicular epithelial cells from chronic periodontitis lesions / A.N. Colombo, C.M. Silva, A. Pucher // *Current Diabetes Reports*. – 2004. – Vol. 4(1). – P. 46–50.

References

1. Bokarev, I. N., Velikov, V. K., & Shubina, O. I. (2006) *Sakharnyy diabet. Rukovodstvo dlya vrachey [Diabetes guidelines for physicians]*. Moscow: MIA. [in Russian].

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет після лікування захворювань тканин пародонта із застосуванням «Пектоденту» в періоді реабілітації у вигляді розроблених технологій можливе забезпечення тривалої реабілітації.

2. Показники реабілітаційного періоду у хворих на цукровий діабет 2 ступеня: рівень глюкози капілярної плазми крові, артеріального тиску, поява лактобактерій і значне зменшення грибів роду *Candida* в порожнині рота, остеосклероз на рентгенограмах – ознаки критеріїв якості лікування генералізованого пародонтиту II–III ступенів важкості.

2. Kolb, V. G., & Kamysnikov, V. S. (1982) *Spravochnik po klinicheskoy khimii [Handbook of Clinical Chemistry]*. Minsk. [in Belarus].
3. Kinakh, M. V., Lutsyk, B. D., & Zakhariia, K. A. (2004) *Laboratorna diahnozyka zakhvoriuvan, yaki peredaiutsia statevym shliakhom [Laboratory diagnosis of diseases that are transmitted sexually]*. Lviv: Misioner. [in Ukrainian].
4. (2002) *Nakaz MOZ Ukrainy Pro zatverdzhennya normatyviv nadannya medichnoi dopomogi ta pokaznykiv yakosti medichnoi dopomogi - rozdil garantiyni zavovazannya*. vid 28 hrudnia 2002 roku № 507. [in Ukrainian].
5. Pavlenko, O. V. Skrypnykov, P. M., Shylenko, D. R., Pluzhnyk, A. V., Kucenko, V. A., Bugorkov, I. V., & Drogomyretska, M. S. (2009) *Pryvatna stomatologichna praktyka: yurydychni, ekonomichni, finansovi, oblikovi, ta sotsialni aspekty v stomatologii [Privacy dental practice: juridical, economic, financial, accounting, and social aspects of dentistry]*. Kyiv: Chervona Ruta-Turs. [in Ukrainian].
6. Colombo, A. N., Silva, C. M., & Pucher, A. (2004) Identification of oral bacteria associated with crevicular epithelial cells from chronic periodontitis lesions. *Current Diabetes Reports*, 4(1), 46–50.

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 стоматологічної поліклініки «Вітадент Січ».

Гайошко О.Б., асистент каф. хірургічної стоматології, 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.

Іванов С.О., асистент каф. терапевтичної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет.

Музиченко Н.І., к. мед. н., доцент каф. стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет.

Поступила в редакцію 11.03.2014 г.



УДК 616-001/6/7:615.454.1:615.216.2:613.65

О. С. Шпичак, О. І. Тихонов

Експериментальне дослідження специфічної фармакологічної дії комбінованого гелю «Артпромент®»

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: травми органів рухового апарату, знеболювальна дія, місцевоанестезуюча дія, протинабрякова дія, спортивна медицина, спортивна травма.

Особливо актуальним є питання кваліфікованої медичної допомоги у спортивній медицині, оскільки значна кількість травм у більшості спортсменів супроводжується нестерпним болем, запальними ураженнями суглобів і навколосуглобових м'язових тканин внаслідок травматичних ушкоджень, для лікування яких застосовують засоби місцевого призначення. З метою здійснення доклінічних досліджень із вивчення специфічної фармакологічної дії розробленого гелю «Артпромент®» провели експеримент на 24 статевозрілих щурах-самцях. Протягом роботи використали фармакологічні, фізіологічні, інструментальні методи та методи математичної статистики. У результаті виявили виражену знеболювальну, місцевоанестезуючу та протинабрякову дію. Це дає можливість рекомендувати розроблений препарат для подальшого вивчення з метою створення лікарського засобу для місцевого лікування травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату.

Экспериментальное исследование специфического фармакологического действия комбинированного геля «Артпромент®»

О. С. Шпичак, А. И. Тихонов

Особенно актуальным является вопрос квалифицированной медицинской помощи в спортивной медицине, поскольку значительное количество травм у большинства спортсменов сопровождается невыносимой болью, воспалительными заболеваниями суставов и околоуставных мягких тканей вследствие травматических поражений, для лечения которых используют средства местного назначения. С целью проведения доклинических исследований по изучению специфического фармакологического действия разработанного геля «Артпромент®» выполнен эксперимент на 24 половозрелых мышках-самцах. В ходе работы использовали фармакологические, физиологические, инструментальные методы и методы математической статистики. В результате определили выраженное обезболивающее, местноанестезирующее и противоотечное действия. Это дает возможность рекомендовать разработанный препарат для дальнейшего изучения с целью создания лекарственного средства для местного лечения травматических поражений опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: травмы органов двигательного аппарата, обезболивающее действие, местноанестезирующее действие, противоотечное действие, спортивная медицина, спортивная травма.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 103–106

The experimental study of the specific pharmacological action of «Artproment®» combined gel

O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov

Aim. The question of the qualified medical care in sports medicine is particularly topical since a significant number of traumas in most of the sportsmen is accompanied with intolerable pain, inflammatory diseases of joints and paraarticular soft tissues as a result of traumatic injuries. Mostly local application of medicines are used for their treatment.

Methods and results. The purpose of the study was conducting the preclinical study of the specific pharmacological action of «Artproment®» gel. 24 mature male mice were used as the object/model of the research. Pharmacological, physiological, instrumental methods of research and methods of mathematical statistics have been used. As a result, the expressed analgesic, local anesthetic and anti-edema actions have been found.

Conclusion. It allows to recommend this medicine for further study with the purpose of creation of the local medicine for treating traumatic injuries of the locomotor system organs.

Key words: Sports Injuries, Analgesic, Local Anesthetic, Decongestants, Sports Medicine.

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 103–106

Створення нових оригінальних лікарських засобів для лікування і профілактики захворювань органів рухового апарату (ОРА) є актуальною проблемою сучасної медичної і фармацевтичної науки, оскільки нині значного поширення набувають травми різної етіології, котрі нерідко призводять до подальшого розвитку посттравматичних запалень і високого ступеня інвалідизації [10,16].

Особливо гостро постало питання кваліфікованої медичної допомоги у спортивній медицині, тому що значна кількість травм, які отримують під час спортивних змагань і посиленних тренувань, у більшості спортсменів супроводжується нестерпним болем, запальними ураженнями суглобів і навколосуглобових м'язових тканин унаслідок травматичних

ушкоджень (посттравматичний артрит, розтягнення та розрив зв'язок, м'язів, сухожиль), для лікування яких застосовують локальні лікарські засоби місцевого призначення [7,11,17,18,20]. Однак сучасний арсенал фармацевтичного ринку України лікарських засобів, що застосовують місцево при суглобовому та м'язовому болю, містить препарати, які не відповідають потребам спортивної медицини та сприяють поліпрагмазії [1,5,14,19].

Розробили комбінований лікарський препарат у формі гелю під умовною назвою «Артпромент®», котрий містить фенольний гідрофобний препарат прополісу, артикаїну гідрохлорид, ментол і розмаринову олію. Препарат планується впровадити у промислове виробництво для використання у

спортивній медицині з метою лікування травматичних ушкоджень ОРА, що супроводжуються спортивними травмами (забиттями, вивихами, розтягненнями, розривами зв'язок, сухожиль тощо) [9,15].

Мета роботи

Здійснення доклінічних експериментальних досліджень із вивчення специфічної фармакологічної дії гелю «Артпромент®». Зважаючи, що у спорті травми ОРА доволі часто супроводжуються больовим синдромом і запаленням тканин, доцільними вважали дослідження з вивчення аналгетичної, місцевоанестезуючої та протинабрякової дії комбінованого гелю «Артпромент®».

Матеріали і методи дослідження

Протягом роботи використали фармакологічні, фізіологічні, інструментальні методи дослідження та методи математичної статистики [6,8,12].

Аналгетичну й місцевоанестезуючу дію гелю «Артпромент®» вивчали на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Л.В. Яковлевої на моделі термодразнення хвоста білих щурів масою 180,0–200,0 г [3,13]. Аналгетичну та місцевоанестезуючу дію оцінювали за здатністю препарату в дозі 25 мг/см² та основи в дозі 30 мг/см² після нанесення на хвіст змінювати поріг больової чутливості (тривалість латентного періоду, с) у тварин дослідної групи у порівнянні з контрольною [2,13].

Експериментальні дослідження здійснили з використанням 24 статевозрілих щурів-самців масою 185,0–210,0 г, яких поділили на 3 групи по 8 тварин. Контрольну групу тварин не лікували. Протягом експерименту в усіх щурів визначали вихідний латентний період під впливом ноцицептивного подразника – гарячої води (t=60°C) з урахуванням латентного періоду відповідної реакції в секундах (витягування хвоста з гарячої води). Далі піддослідним тваринам на хвіст наносили гель «Артпромент®» у дозі 25 мг/см² та основу у дозі 30 мг/см², які визначили емпіричним шляхом до початку експерименту. Динаміку порогу больової чутливості реєстрували через кожні півгодини протягом 4,5 годин у дослідних і контрольних групах тварин.

Аналгетичну активність, що виражена у відсотках, визначали за здатністю препарату та його основи змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин у порівнянні з контрольними та розраховували за формулою:

$$AA = \frac{T_0 - T_k}{T_k} \cdot 100\%$$

де AA – аналгетична активність, %;

T₀ – час відповідної реакції у групі дослідних тварин, год;
T_k – час відповідної реакції у групі контрольних тварин, год.
Результати експериментальних досліджень наведені в *табл. 1*.

Враховуючи, що травми ОРА (забиття, вивихи, розтягнення та розрив зв'язок, сухожиль тощо) призводять до маніфестації запалення та розвитку набряку, доцільне вивчення протинабрякової дії гелю «Артпромент®» у порівнянні з препаратом «Диклофен-гель», який є повним аналогом за специфічною фармакологічною дією та неповним – за складом [5].

Дослідження здійснили з використанням моделі «карагенінового набряку стопи» у 24 щурів масою 180,0–200,0 г [3]. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних і контрольної груп. Препарат, що досліджували, разом із препаратом порівняння наносили на поверхню лапок за 40 хвилин до та через 20 хвилин після введення флогогенного агента. Розвиток набряку реєстрували за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1, 2, 3, 4 і 5 годин за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським [3,4].

Протинабрякову активність гелю «Артпромент®» та препарату порівняння «Диклофен-гель», що виражена у %, визначали за здатністю зменшувати набряки лап у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунки здійснювали за формулою:

$$PA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_0}{\Delta V_k} \cdot 100\%$$

де PA – протинабрякова активність, %;

ΔV₀ і ΔV_k – різниця між набряклою та ненабряклою лапами в дослідній і контрольній групі.

Результати визначення протинабрякової активності препаратів наведені в *таблиці 2*.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів визначення аналгетичної та місцевоанестезуючої дії гелю «Артпромент®» (*табл. 1*) свідчить про значущу знеболювальну дію препарату, найбільшу вираженість якої спостерігали через 2,5 та 3,5 години після нанесення лікарського засобу, вона становить 52% та 59% відповідно. В середньому за 4,5 години аналгетична активність досліджуваного препарату проявляється на рівні 34%. Також встановили, що основа комбінованого гелю суттєво не впливає на перебіг ноцицептивної реакції (*табл. 1*).

Таблиця 1

Вивчення аналгетичної та місцевоанестезуючої дії гелю «Артпромент®» та його основи

Час, год	Динаміка аналгетичної дії				
	Контроль	Основа		Гель «Артпромент®»	
	Латентний період, с	Латентний період, с	%	Латентний період, с	%
0,5	2,33±0,09	2,34±0,22	0,4	2,92±0,57	20,2
1,5	1,83±0,18	1,87±0,16	2,2	2,10±0,15	14,8
2,5	1,93±0,11	1,81±0,10	-6,2	2,92±0,79*	52,0
3,5	1,81±0,27	1,87±0,29	3,3	2,88±0,74*	59,1
4,5	1,84±0,12	2,08±0,31	13,0	2,24±0,42	21,7
Середня за 4,5 години	–	–	2,6	–	33,6

Примітки: * – відхилення показника вірогідне щодо групи контролю (P ≤ 0,05).

Динаміка протинабрякової дії гелю «Артпромент®» та препарату порівняння «Диклофен-гель» на моделі карагенінового набряку стопи у щурів

Час, год	Динаміка протинабрякової дії				
	Контроль	Гель «Артпромент®»		«Диклофен-гель»	
	ΔV , у.о.	ΔV , у.о.	%	ΔV , у.о.	%
1	15,67±1,82	8,50±0,67*	45,8	7,00±0,81*	55,3
2	24,00±1,29	11,50±1,06*	52,1	13,50±0,76*	43,8
3	26,33±1,73	14,00±1,67*	46,8	11,33±1,43*	57,0
4	22,33±1,84	15,83±1,79	29,1	13,50±0,22	39,5
5	19,00±1,44	14,83±2,90	22,0	11,00±1,26	42,1
Середня за 5 годин	–	–	39,2±5,8	–	47,5±3,6

Примітка: * – відхилення показника вірогідне щодо групи контролю ($P \leq 0,05$).

Зважаючи, що на моделі термодразнення хвоста розвиток больового синдрому опосередковується центральною нервовою системою, а пригнічення препаратами ноцицептивної реакції на цій моделі свідчить не тільки про знеболювальний, але й місцевоанестезуючий ефект (за методичними рекомендаціями з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин [13]), можна зробити висновок, що препарат «Артпромент®» чинить виражену знеболювальну та місцевоанестезуючу дію та може бути рекомендований для пригнічення та лікування больових синдромів, які супроводжуються спортивними травмами (забиттями, розтягненнями, вивихами, розривами зв'язок, сухожиль тощо).

За результатами експериментальних досліджень (табл. 2), гель «Артпромент®» проявляє значущу, на рівні препарату порівняння «Диклофен-гель», протинабрякову дію, яка протягом перших 3 годин після введення флогогена становила в середньому 50%. Середня протинабрякова дія гелю «Артпромент®» за 5 годин дорівнювала 39%, а препарату «Диклофен-гель» – 48%, що свідчить про їх аналогічність, оскільки немає достовірності в розбіжності показника.

Протягом дослідження встановили виражену, на рівні 40–50% протинабрякову дію гелю «Артпромент®», що разом зі знеболювальною та місцевоанестезуючою активністю свідчить про перспективність вивчення розробленого препарату для створення локального лікарського засобу для лікування травматичних пошкоджень ОРА, в тому числі спортивних травм.

Висновки

Здійснили експериментальні дослідження з вивчення специфічної фармакологічної дії комбінованого лікарського препарату у формі гелю під умовною назвою «Артпромент®» для застосування у спортивній медицині.

Вивчаючи вплив препарату на перебіг експериментальної ноцицептивної реакції центрального генезу, встановили значущу знеболювальну дію досліджуваного гелю, що найбільше виражена через 2,5 та 3,5 години після нанесення і становить 52% та 59% відповідно. Виявили також, що основа гелю суттєво не впливає на перебіг ноцицептивної реакції. Зважаючи, що на моделі термодразнення хвоста розвиток больового синдрому пов'язаний із центральними механізмами, можна зробити висновок: розробленому препарату властива виражена знеболювальна та місцевоанестезуюча дії.

На моделі «карагенінового набряку стопи» встановили, що гель «Артпромент®» проявляє значущу, на рівні препарату порівняння «Диклофен-гель», протинабрякову дію. Середня протинабрякова дія розробленого препарату за 5 годин становила 39%, а «Диклофен-гелю» – 48%, що свідчить про аналогічну вираженість протинабрякової дії, оскільки не встановили вірогідності у розбіжності показника.

Результати доклінічних специфічних фармакологічних досліджень свідчать: гель «Артпромент®» проявляє виражену, на рівні 40–50% протинабрякову дію, що разом зі знеболювальною та місцевоанестезуючою активністю дає змогу рекомендувати препарат для подальшого вивчення з метою створення лікарського засобу для місцевого лікування травматичних пошкоджень ОРА, котрі супроводжуються спортивними травмами (забиттями, вивихами, розтягненнями, розривами зв'язок, сухожиль тощо).

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України; Управління лікарських засобів та медичної продукції; Державний експертний центр МОЗ України. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua>.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / [за ред. : член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – С. 307–320.
3. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / [С.М. Дрогозов, І.А. Зупанець, М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, Б.М. Клебанов] // Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – С. 292–306.
4. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / А.С. Захаревский. – Минск, 1962. – С. 78–80.
5. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / [под ред. В.Н. Коваленко]. – К. : МОРИОН, 2013. – 2360 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
7. Максимов М.Л. Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома / М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 514–517.
8. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф.

- Р.У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – С. 763–826.
9. Патент 80917 Україна, МПК (2006.01) А61К 9/06, А61К 35/00. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва / О.С. Шпичак, О.І. Тихонов, І.І. Баранова. – № u 2013 00514; заявл. 15. 01. 2013; опубл. 10. 06. 2013 // Бюл. №11. – 4 с.
 10. Применение нимесулида в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов / [А.Э. Пихлак, А.В. Гаркави, И.И. Чурсинова, В.А. Логачев и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 509–513.
 11. Порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків / [І.М. Радько, А.І. Радько, Н.Б. Олевська, М.Х. Трофімчук] // Медицина транспорту України. – 2005. – № 3. – С. 79–83.
 12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
 13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. Ред. чл.кор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – С. 364–392.
 14. Шпичак О.С. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка согревающих препаратов для местного применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / О.С. Шпичак, А.И. Тихонов // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 67–70.
 15. Шпичак О.С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині / О.С. Шпичак, О.І. Тихонов // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 54–63.
 16. Research alone is not sufficient to prevent sports injury / [D. Hanson, J.P. Allegrante, D.A. Sleet, C.F. Finch] // Br. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48. – № 8. – P. 682–684.
 17. Mackey A.L. Use of anti-inflammatory medication in healthy athletes – no pain, no gain? / A.L. Mackey // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2007. – Vol. 17. – № 6. – P. 613–614.
 18. Interventions to Prevent Sports Related Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials / [M. Leppänen, S. Aaltonen, J. Parkkari, A. Heinonen, U.M. Kujala] // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – № 4. – P. 473–486.
 19. Shpychak O.S. Marketing research of pharmaceutical market of medicines used topically for diseases of locomotor apparatus / O.S. Shpychak, O.I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – № 1(77). – P. 63–68.
 20. Sport Injuries Aligned to Peak Height Velocity in Talented Pubertal Soccer Players / [A. Van der Sluis, M.T. Elferink-Gemser, M.J. Coelho-e-Silva, J.A. Nijboer, et al.] // Int. J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 35. – № 4. – P. 351–355.
 5. Kovalenko, V. N. (Ed.). *Kompendium 2013. Lekarstvennyye preparaty [Compendium 2013 – drugs]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
 6. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel. [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
 7. Maksimov, M. L. (2014). Mesto miorelaksantov v lechenii bolevoogo sindroma [Fitting muscle relaxants in the treatment of pain]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 7, 514–517. [in Russian].
 8. Khabriev, R. U. (Ed.) (2005) *Osnovnye metody statisticheskoy obrabotki rezul'tatov farmakologicheskikh eksperimentov [Basic statistical treatment of results of pharmacological experiments]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
 9. Shpychak, O. S., Tykhonov, O. I., & Baranova, I. I. (2013) Patent 80917 Ukraina, МПК (2006.01) А61К 9/06, А61К 35/00. Ghel dlia mistsevoogo likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan opornorukhovogo apparatu na osnovi produktiv bdzhilnytstva. № u 2013 00514; zaiavl. 15.01.2013; opubl. 10.06.2013, *Byul.* 11.
 10. Pykhlak, A. E., Garkavi, A. V., Chursinova, I. I., Logachev, V. A., Mutieva, N. A., Kazbekova, O. N., & Nosovskiy, A. M. (2014) Primeneniye nimesulida v kompleksnom lechenii osteoartroza kolennykh sustavov [Application of nimesulide in treatment of osteoarthritis of the knee] *Russkij medicinskij zhurnal*, 7, 509–513. [in Russian].
 11. Radko, I. M., Radko, A. I., Olevska, N. B., & Trofimchuk, M. Kh. (2005). Porivnialne vyvchennia znebolivulnoi dii mistsevykh anestetiv [Comparative study of analgesic action of local anesthetics]. *Medytsyna transportu Ukrainy*, 3, 79–83. [in Ukrainian].
 12. Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
 13. Khabriev, R. U. (2005). *Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
 14. Shpychak, O. S., & Tikhonov, O. I. (2014). Marketingove issledovaniya farmaceuticheskogo rynku sogrevayushchykh preparatov dlya mestnogo primeneniya pri zabolovaniyakh opornodvigatel'nogo apparata [Marketing research pharmaceutical market warming preparations for topical use in diseases of the musculoskeletal system]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 17(2), 67–70. [in Ukrainian].
 15. Shpychak, O. S., & Tykhonov, O. I. (2014). Teoretychne ta eksperimentalne obgruntuvannia skladu heliu protyzapalnoi ta mistsevoanestezuiuchoi dii dlia zastosuvannia v sportyvni medytsyni [Theoretical and experimental study of anti-inflammatory gel composition and action of local anesthetic for use in sports medicine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 54–63. [in Ukrainian].
 16. Hanson, D., Allegrante, J. P., Sleet, D. A., & Finch, C. F. (2014). Research alone is not sufficient to prevent sports injury. *Br. J. Sports. Med.*, 48(8), 682–684. doi: 10.1136/bjsports-2012-091434.
 17. Mackey, A. L. (2007). Use of anti-inflammatory medication in healthy athletes – no pain, no gain? *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 17(6), 613–614. doi 10.1111/j.1600-0838.2007.00738.x.
 18. Leppänen, M., Aaltonen, S., Parkkari, J., Heinonen, A., & Kujala, U.M. (2014). Interventions to Prevent Sports Related Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sports Medicine*, 44(4), 473–486. doi: 10.1007/s40279-013-0136-8.
 19. Shpychak, O. S., & Tikhonov, O. I. (2014). Marketing research of pharmaceutical market of medicines used topically for diseases of locomotor apparatus. *News of Pharmacy*, 1(77), 63–68.
 20. Van der Sluis, A., Elferink-Gemser, M. T., Coelho-e-Silva, M. J., Nijboer, J. A., Brink, M. S., Visscher, C. (2014). Sport Injuries Aligned to Peak Height Velocity in Talented Pubertal Soccer Players. *Int. J. Sports. Med.*, 35(4), 351–355.

References

1. *Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Retrieved from <http://www.drlez.kiev.ua> [in Ukrainian].
2. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
3. Drogovoz, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M.A., Yakovleva, L. V., & Kliebanov, B. M. (2001) Eksperimentalne (doklinichne) vyvchennia farmakologichnykh rechovyn, yaki proponuiutcia yak nesteroidni protyzapalni zasoby [Experimental (preclinical) study of pharmacological agents that are offered as non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* (O. V. Stefanov, Ed.), (p. 292–306). Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
4. Zakharevskij, A. S. (1962). *Vliyaniye nekotorykh proizvodnykh indola na nervuyu sistemu*. (Dis ... kand. med. nauk). [Influence of some indole derivatives nervous system]. (Candidate's thesis). Minsk. [in Belarus].

Відомості про авторів:

Шпичак О.С., к. фарм. н., доцент каф. аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет, E-mail: shpichak_oleg@ukr.net. Тихонов О.І., заслужений діяч науки і техніки України, заслужений винахідник СРСР, академік Української академії наук, д. фарм. н., професор каф. парфумерно-косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет.

Поступила в редакцію 21.05.2014 г.



Сертифікація системи управління якістю

З метою підвищення якості підготовки фахівців, конкурентоспроможних на світовому ринку праці, готових до плідної професійної діяльності, за наказом ректора університету № 163 від 10.04.2014 р. розпочато роботу з впровадження системи управління якістю згідно з вимогами міжнародного стандарту ISO 9001:2008.

Система управління якістю Запорізького державного медичного університету базується на таких принципах:

1) *Орієнтація на замовника.* З метою реалізації цього принципу в ЗДМУ визначено замовників освітніх послуг: абітурієнти, студенти, їхні батьки, організації-роботодавці, МОН і МОЗ України, слухачі курсів, аспіранти (докторанти) тощо; розподілено відповідальність за виявлення їхніх вимог і потреб; визначено шляхи встановлення зворотного зв'язку із замовниками; передбачено дії у випадку їх незадоволеності.

Окрім орієнтації на зовнішнього замовника освітніх послуг, в університеті чималу увагу приділяють вимогам внутрішніх замовників: організаторів процесів, науково-педагогічних кадрів, навчально-допоміжного персоналу, інших працівників університету. Адже від задоволеності потреб співробітників університету залежить якість їхньої роботи, а отже і рівень задоволеності замовників освітніх послуг;

2) *Лідерство.* Керівництво ЗДМУ забезпечує єдність цілей і напрямів розвитку університету, створює внутрішнє середовище, яке дозволяє усім працівникам бути повною мірою зацікавленими в досягненні цілей у сфері якості;

3) *Залучення співробітників.* З метою реалізації цього принципу в університеті визначено відповідальність кожного працівника та його особистий внесок у досягнення поставлених цілей; розроблено систему мотивування працівників для належного виконання поставлених завдань;

4) *Процесний підхід.* Згідно із цим принципом, будь-який вид діяльності розглядається як процес, який за допомогою необхідних ресурсів перетворює вхідні дані (вимоги замовника) на вихідні (якість наданих послуг). З цієї метою в університеті виділено 36 процесів, що мають прямий чи опосередкований вплив на якість освітніх послуг, які, у свою чергу, поділяються на мікропроцеси, етапи, операції; визначено необхідні ресурси для їх реалізації (науково-педагогічні працівники, інфраструктура та робоче середовище, фінансові ресурси, бібліотечно-інформаційне забезпечення тощо);

5) *Системний підхід.* Для визначених процесів системи управління якістю встановлено вхідні й вихідні інформаційні й матеріальні потоки, які забезпечили встановлення зв'язків між цими елементами й управління ними як єдиною системою, що сприяє результативності та ефективності її функціонування;

6) Постійне покращення реалізується за допомогою проведення внутрішніх аудитів, моніторингу та вимірювання процесів, моніторингу якості освітніх послуг, критичного аналізування з боку керівництва, запровадження коригувальних і запобіжних дій;

7) Ухвалення рішень на підставі фактів забезпечується систематичним здійсненням об'єктивних внутрішніх перевірок, оцінюванням процесів, моніторингом якості освіти;

8) Взаємовигідні відносини з постачальниками. Університет співпрацює зі своїми постачальниками (ЗОШ, ВНЗ II–III рівнів акредитації, заклади охорони здоров'я, субпідрядні організації тощо) з усвідомленням залежності одне від одного, тому їхні відносини базуються на взаєморозумінні потреб обох сторін.

За результатами зовнішнього аудиту Органом з сертифікації систем якості «УКРСЕРТ» 12 червня 2014 року Запорізький державний медичний університет отримав сертифікат відповідності системи управління якістю вимогам ДСТУ ISO 9001:2009 (ISO 9001:2008), зареєстрований у Реєстрі Системи сертифікації «РОСУКРСЕРТ» № 80059-0315-14.

Наявність сертифікату відповідності системи управління якістю вимогам ISO 9001:2008 дає гарантію, що:

- науково-педагогічні працівники, залучені до навчального та виховного процесу, є висококваліфікованими, компетентними та здатні виконувати доручену роботу на високому рівні;
- існують встановлені методики надання освітніх послуг у галузі охорони здоров'я;
- умови, у яких навчається студент, відповідають встановленим вимогам;
- будь-які невідповідності вимогам, що можуть бути виявлені у роботі, документації, за результатами перевірки успішності студентів тощо, підлягають аналізу, пошуку причин їх появи й усуненню із виключенням можливості їх повторного виникнення.

Zaporozhye State Medical University obtained a certificate of conformity of quality management system to the requirements of DSTU ISO 9001:2009 (ISO 9001:2008)

The University has started the work on implementation of the quality management system according to the international standard ISO 9001:2008. This activity is carried out under the order No. 163 of 10.04.2014 of the Rector of the University. Its aim is to improve the quality of education and to train competitive specialists ready for their professional activity.

The quality management system of Zaporozhye State Medical University is based on the following principles:

1) *Customer orientation*. In order to implement this principle ZSMU defined the education service customers: applicants, students and their parents, corporate employers, Ministry of Education and Science of Ukraine and Ministry of Health of Ukraine, course participants, PhDs etc. The University defined their demands and requirements; found the ways to receive feedback from the customers; specified the actions to take if the customers are not satisfied.

Besides external customers orientation the University pays a lot of attention to the demands of internal education service customers: process facilitators, scientific-pedagogic staff, additional teaching staff, etc., because it is their work that makes customers satisfied;

2) *Leadership*. The administration of ZSMU sets a common goal and ways for further development, creates environment which allows all the staff to be interested in achieving the objectives of the University;

3) *Staff involvement*. The University determined the responsibilities of every worker and his personal contribution to the achievement of the stated objectives. The incentive program was designed to encourage the staff;

4) *Process approach*. According to this principle any activity is a process which turns input data (requirements of the customer) into output data (quality of the rendered services). For this purpose the University:

- outlined 36 processes with direct or indirect influence on the quality of educational services, which in their turn are divided into micro processes, stages, operations;

- defined the resources required for their implementation (scientific-pedagogic staff, infrastructure and working environment, financial resources, library and informational support, etc.);

5) *System approach*. There were set the input and output information and material flows for the defined processes of quality management system. These flows provide the linkage between the elements and their management as a single system which contributes to the effectiveness and efficiency of their operation;

6) *Constant improvement* is realized through internal audits, monitoring and measurement of processes, monitoring of quality of educational services, critical analysis carried out by the administration and implementation of corrective and preventive actions;

7) *Fact-based decision making* is provided by systematic objective internal audits, evaluation of processes, monitoring of education quality;

8) *Mutually beneficial relationships with the providers*. The University co-operates with the providers (schools, higher education institutions of II-III level of accreditation, health care facilities, subcontractors, etc.) being aware of interdependence. That is why their relationships are based on mutual understanding of the needs of each other.

According to the results of external audit carried out by Quality System Certification Authority «UKRSERT» on June 12, 2014 Zaporozhye State Medical University obtained a certificate of conformity of quality management system to the requirements of DSTU ISO 9001:2009 (ISO 9001:2008) listed in the Register of Certification System «ROSUKRSERT» No. 80059-0315-14.

The availability of the certificate of conformity of quality management system to the requirements of ISO 9001:2008 guarantees that:

- scientific-pedagogic staff involved in the training and educational process is highly qualified, competent and able to carry out the job at a high level;
- methods of educational services in the field of health care are established;
- provided learning conditions meet the prescribed standards;
- any non-compliance which may be identified in work and documentation by the results of the audit of students' achievements, etc. are subject to analysis, finding reasons of its appearance and removal in order to prevent it in future.