



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

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

2014, №6 (87)
(ноябрь – декабрь)

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. Klimentko (Zaporozhye, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kiev, 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 (Malmö, 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)
Swapandeeep 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://zmj.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. НИКОНОК**,
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),
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** как научное профессиональное издание Украины, в котором могут публиковаться результаты диссертационных работ на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук в области медицинских (приказ Министра образования и науки Украины № 1081 от 29.09.2014 г.) и фармацевтических наук (приказ Министра образования и науки Украины № 1279 от 06.11.2014 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://zmj.zsmu.edu.ua>

Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.
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 №4 от 18.11.2014 г.

Подписан в печать 24.11.2014 г.
Формат 60x84/8.
Бумага мелованная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. №11/14

Отпечатано в типографии ООО «Х-ПРЕСС»
69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18
тел. (061) 220-42-29
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999г.

© Запорожский государственный медицинский университет, 2014

Оригинальные исследования

Original researches

- Колесник М. Ю.**
Спекл-трекінг ехокардіографія в чоловіків з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози
- Перцева Н. О.**
Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією
- Зупанец І. А., Рудык Ю. С., Герасименко Е. В., Ильченко Е. Д.**
Особенности назначения антигипертензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа: теория и практика
- Візір В. А., Овська О. Г., Садо́мов А. С.**
Артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярне ремоделювання та плазмовий рівень остеопонтину в пацієнтів із кінцевою стадією хронічної хвороби нирок на гемодіалізі
- Підгайний Ю. Л.**
Динаміка біохімічних показників сироватки крові при травматичних пошкодженнях нирок
- Сиволап В. Д., Лашкул Д. А.**
Рівень галектину-3 та ST2 при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок
- Федоров С. В.**
Рівні фібронектину у плазмі крові хворих із синдромом серцевої недостатності ішемічного генезу
- Кисельов С. М.**
Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу
- Самура Б. Б., Колесник Ю. М., Сиволап В. В.**
Значимість циркулюючого галектина-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии
- Нерянова Ю. Н.**
Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта
- Медведкова С. А.**
Особенности течения раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий
- Тяглы С. В.**
Эндоваскулярные методы в лечении и профилактике цереброваскулярной патологии
- Чугунов В. В., Григорян А. З., Городокін А. Д.**
Особенности внутреннего отношения к болезни среди контингента пациентов, страдающих аффективными расстройствами в структуре аддикций
- Кузнецова М. А.**
Стан серцево-судинної системи у пацієнтів молодого віку з пролапсом мітрального клапана
- Муратова Т. Н.**
Влияние леветирацетама и диазепам на пенициллин-индуцированную очаговую эпилептическую активность
- Кресюн Н. В.**
Вплив лікування із застосуванням дельталіцину на клінічні функціональні та морфологічні прояви діабетичної ретинопатії
- 4 Kolesnyk M. Yu.**
Speckle tracking echocardiography in hypertensive males with glucose metabolism disorders
- 11 Pertseva N. O.**
Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipidemic profile, and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus with hypertension
- 18 Zupanets I. A., Rudyk Yu. S., Gerasymenko O. V., Ilchenko O. D.**
Features of prescriptions of antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus type 2: Theory and Practice
- 24 Vizir V. A., Ovska O. G., Sadowov A. S.**
Arterial hypertension, cardiovascular remodeling and plasma level of osteopontin in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis
- 28 Podgainiy Y. L.**
Dynamics of biochemical parameters of blood serum in kidney injuries
- 32 Syvolap V. D., Lashkul D. A.**
Level of galectin-3 and ST2 in ischemic chronic heart failure depending on the functional state of kidneys
- 37 Fedorov S. V.**
The plasma levels of fibronectin in patients with ischemic heart failure
- 40 Kyselov S. M.**
Changes in the extracellular matrix under the influence of anticoagulant therapy in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis
- 44 Samura B. B., Kolesnik Y. M., Syvolap V. V.**
Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission
- 48 Neryanova Y. N.**
Diagnostic value of brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke
- 52 Medvedkova S. A.**
Peculiarities of the clinical course of the early recovery period in the cerebral ischemic hemispheric stroke on the background of the complex rehabilitation measures
- 58 Tyagly S. V.**
Endovascular techniques in the treatment and prevention of cerebrovascular pathology
- 61 Chugunov V. V., Grigoryan A. Z., Gorodokin A. D.**
Features of dynamic change of inner disease-relation type in cohort of patients suffering from addictions
- 66 Kuznetsova M. A.**
The state of the cardiovascular system in young patients with mitral valve prolapse
- 71 Muratova T. N.**
The influence of levetiracetam and diazepam on penicillin-induced focal epileptic activity
- 76 Kresyun N. V.**
The influence of the treatment with daltacyn on clinical, functional and morphological manifestations of diabetic retinopathy

Завгородняя Н. Г., Михальчик С. В.
Применение коротких каротиноидов для антиоксидантной терапии у больных с диабетической ретинопатией

Цибульська Т. Є.
Вплив ортокератологічних лінз на стан акомодативної функції у дітей із короткозорістю

Євсєєв А. В.
Особливості імунотипу протокової аденокарциноми підшлункової залози

Маракушин Д. І.
Вплив оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних на вміст тиреотропіну, тироксину та мелатоніну в сироватці крові щурів

Обзоры

Куля О. О.
Цитомегаловірусна інфекція як предиктор патології плода, новонароджених та дітей раннього віку

Вопросы фармации

Кучерявий Ю. М., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С.
Синтез та діуретична дія 2-(5-(феноксиметил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей

Воронкова О. С., Сіроковаша О. А., Шевченко Т. М., Вінніков А. І., Кудрявцева В. Є.

Чутливість плівкоутворюючих штамів стафілококів, котрі виділені з дихальних шляхів, до лікувальних препаратів бактеріофагів

81 Zavgorodnyaya N. G., Mikhalechik S. V.
Use of short carotenoids for antioxidant therapy in patients with diabetic retinopathy

85 Tsybul'skaya T. E.
Influence of orthokeratology lenses on the state of accommodative function in children with myopia

87 Evseyev A. V.
Features of immunophenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma

90 Marakushin D. I.
Influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives on content of thyrotropin, thyroxin and melatonin in the serum of rats blood

Review

94 Kulia O. O.
Cytomegalovirus infection as a pathology predictor in fetuses, newborns and children of early age

Problems of pharmacy

101 Kucheryavyy Yu. N., Kaplaushenko A. G., Pruhlo E. S.
Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4- r_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts

105 Voronkova O. S., Sirokvascha O. A., Shevchenko T. M., Vinnikov A. I., Kudryavtseva V. Ye.

The sensitivity of film-forming strains of staphylococci, isolated from the respiratory tract, to bacteriophages drugs

Международная индексация журнала / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США)

WorldCat (США): http://www.worldcat.org/title/zaporozhskii-meditsinskii-zhurnal/oclc/191749571&referer=brief_results

The National Library of Medicine (США): http://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&v1=1&ti=1,1&Search_Arg=101317566&Search_Code=0359&CNT=1&SID=1

The National Center for Biotechnology Information (США): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101317566>

WORLDWIDE ELIBRARY (США): [http://www.sciary.com/journal-scientific-zmedical-getCITED \(США\):](http://www.sciary.com/journal-scientific-zmedical-getCITED (США):)

getCITED (США): <http://www.getcited.org/pub/103524519>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine) (ФРГ): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=Zaporozhye+medical+journal&type=all&ling=1&name=&refid=dcbasde>

JournalTOCs (Великобритания): http://www.journaltoCs.ac.uk/index.php?action=browse&subAction=pub&publisherID=2830&journalID=29713&pageb=1&userQueryID=&sort=&local_page=1&sortType=&sortCol=1

CiteFactor (США): http://www.citefactor.org/journal/index/10491/zaporozhye-medical-journal#.VC5Jlmd_smg

Index Copernicus (Польша): <http://www.journals.indexcopernicus.com/++p5666,3.html>

ROAD (Франция): http://road.issn.org/issn/2310-1210-zaporo-skij-medicinskij-urnal-#.VC5DK2d_smi

Research Bible (Япония): <http://journalseeker.researchbib.com/?action=viewJournalDetails&issn=23064145&uid=rf09eb>

SciTitles (iCubica) (США): <http://www.scititles.com/journal-articles/24594>

Google Scholar (Академия): http://scholar.google.com.ua/scholar?q=%D0%97%D0%B0%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B6%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9+%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB+ISSN+2306-4145&btnG=&hl=ru&as_sdt=1%2C5&as_ylo=2014&as_vis=1

DRJI (Индия): <http://www.drji.org/Publisher/PublisherHome.aspx?uname=2310-1210>

Open Academic Journals Index (Российская Федерация): <http://oaji.net/journal-detail.html?number=857>

InnoSpace (Марокко): <http://www.sjifactor.inno-space.org/passport.php?id=1578>

Universal Impact Factor: <http://uifactor.org/JournalDetails.aspx?jid=1867>

РИНЦ (Российская Федерация): http://elibrary.ru/title_about.asp?id=38051

Киберленинка (Российская Федерация): <http://cyberleninka.ru/journal/n/zaporozhskiy-meditsinskij-zhurnal>



UDC 616.12-073.432.19:616-008.9]-055.1

*M. Yu. Kolesnyk***Speckle tracking echocardiography in hypertensive males with glucose metabolism disorders***Zaporizhzhia State Medical University***Key words:** *Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, Glucose Metabolism Disorders, Echocardiography.*

Aim. Early left ventricle (LV) abnormalities are hardly detectable by means of standard echocardiography in patients with hypertension (HTN) and glucose metabolism disorders. The objective of this study was to assess changes in LV function with speckle tracking echocardiography in hypertensive males with different types of glucose metabolism abnormalities.

Methods and results. We recruited 158 hypertensive males with different glycemic status. The multidirectional LV strain was assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. The patients with HTN and type 2 diabetes mellitus demonstrated significant reduction of LV global longitudinal strain and early diastolic strain rate despite preserved LV ejection fraction.

Conclusion. Speckle tracking echocardiography can identify subclinical myocardial alterations in hypertensive males with glucose metabolism abnormalities.

Спекл-трекінг ехокардіографія в чоловіків з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози*М.Ю. Колесник*

Стандартна ехокардіографія не має достатньої чутливості для оцінювання впливу порушень метаболізму глюкози на стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з артеріальною гіпертензією. З метою оцінювання можливості ранньої діагностики субклінічного ураження міокарда ЛШ залучили до обстеження 158 чоловіків з артеріальною гіпертензією та різним глікемічним статусом, яким виконали спекл-трекінг ехокардіографію. Встановили, що у хворих на гіпертензію та цукровий діабет 2 типу реєструється вірогідне зменшення глобального поздовжнього стрейну та раннього діастолічного стрейн реїту ЛШ, незважаючи на збережену фракцію викиду ЛШ. Це свідчить про доцільність використання спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, порушення метаболізму глюкози, спекл-трекінг ехокардіографія. Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 4–10*

Спекл-трекінг ехокардіографія у мужчин с артериальной гипертензией и нарушениями метаболизма глюкозы*М.Ю. Колесник*

Стандартная эхокардиография не обладает достаточной чувствительностью для оценки влияния нарушений метаболизма глюкозы на состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с артериальной гипертензией. С целью ранней диагностики субклинического поражения миокарда ЛЖ обследовано 158 мужчин с артериальной гипертензией и различным гликемическим статусом, которым выполнили спекл-трекинг эхокардиографию. Установили, что у больных с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа регистрируется достоверное уменьшение глобального продольного стрейна и раннего диастолического стрейн реїта ЛЖ, несмотря на сохраненную фракцию выброса ЛЖ. Это свидетельствует о целесообразности использования спекл-трекинг эхокардиографии у больных с артериальной гипертензией и нарушениями метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, нарушение метаболизма глюкозы, спекл-трекинг эхокардиография.*

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 4–10

Type 2 diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (HTN) are major medical and public health problems worldwide. The total number of people with DM will rise from 171 million in 2000 to 552 million by 2030 [1]. The number of adults with HTN is predicted to increase by 60% to a total of 1.56 billion people by 2025 [2]. HTN is present in approximately 60% of patients with type 2 DM [3]. 80% of diabetic patients die from cardiovascular complications. Both diseases affect the same major target organs. Myocardial involvement is characterized by microvascular disease, altered metabolism and increased fibrosis that lead to gradual decline in left ventricular (LV) function. Early alterations of myocardium should be diagnosed early and treated aggressively to prevent microvascular and macrovascular morbidity and mortality.

Insulin resistance (IR) is a key pathogenetic mechanism of type 2 DM and exists for many years even in normoglycemic patients. Impaired fasting glucose (IFG), or 'pre-diabetes', reflect the natural history of progression from normoglycaemia to

type 2 DM. The hypertensive patients with IR and pre-diabetes may have long-standing subclinical myocardial dysfunction before onset of DM [4]. Speckle-tracking echocardiography is a modern ultrasound technique which allows to investigate early myocardial changes in patients even without LV hypertrophy and diastolic dysfunction. Compared to standard echocardiography parameters, myocardial strain and strain rate (SR) analyses are more sensitive indices of LV function. At present, there is a lack of studies concerning the development of structural and functional myocardial abnormalities in patients with different glucose abnormalities like IR, pre-diabetes and type 2 DM.

The aim of our study was to assess changes in LV function with speckle tracking echocardiography in hypertensive patients with different types of glucose metabolism abnormalities.

Materials and methods

Study cohort. We enrolled 158 untreated hypertensive males (mean age 51±8 years). The inclusion criteria were: arterial HTN, sinus rhythm, insulin resistance, IFG or newly diagnosed



type 2 DM. The exclusion criteria were: white-coat hypertension, secondary hypertension, cardiomyopathy, documented coronary artery disease, moderate to severe valvular heart disease, reduced LV ejection fraction (<45%), atrial fibrillation, type 1 DM, type 2 DM on insulin therapy, chronic kidney disease (defined in case of creatinine clearance less than 60 ml/min/1.73 m²) and significant pulmonary disease. All patients gave written informed consent to our study protocol that was supported by local Ethical Committee. The study was conducted in accordance to Helsinki Declaration.

24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The HTN was confirmed by office measurement and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using ABPM-04 device (Meditech, Hungary). The measurements were carried out every 15 minutes during the active period and every 30 minutes during the passive period. The periods were set according to the diary of patient. The cuff was placed on the non-dominant arm and the patients were instructed to maintain their usual level of activity. HTN was defined as office blood pressure exceeding 140/90 mm Hg and average 24-hour blood pressure above 125/80 mm Hg.

Echocardiographic study. Conventional echocardiography was performed with My Lab 50 echocardiographic machine (Esaote, Italy), equipped with a 2.5-MHz phased array transducer. Standard echocardiographic views were obtained in two-dimensional (2D) modes, including parasternal long- and short-axis views, apical four-chamber (4C), three-chamber (3C), and two-chamber (2C) views with subjects in the left lateral decubitus position. The LV wall thicknesses, end-diastolic and end-systolic diameters, and left atrial (LA) dimension were determined from M-mode echocardiography. LV ejection fraction was calculated using the biplane modified Simpson's method. LV mass was calculated according to Devereux's formula. The increased LV mass index (LVMI) was defined as 125 g/m². Transmitral peaks of early diastolic mitral inflow velocity (E), and late diastolic mitral inflow velocity (A) were recorded at the tips of the mitral valve leaflets. Early (e') diastolic myocardial velocity was measured in the apical 4-chamber view, placing the sample volume at the junction of LV interventricular septum with mitral annulus. The E/e' ratio was calculated.

Speckle tracking echocardiography. 2D harmonic image cine-loops recordings were acquired and stored with good quality ECG signal and a frame rate between 60–70 fps. Strain analysis was performed offline by use of a software package XStrain (Esaote, Florence, Italy). Segmental evaluation of strain was conducted from clips of basal, apical parasternal short axis and apical 4C, 3C and 2C views. The initial frame was chosen, when endocardial border was better visible, and border tracking of the LV was manually traced by operator in the recorded clips. Endocardial border was traced as a sequence of 13 equidistant points and frame-by-frame displacement of these points was automatically evaluated. Global longitudinal strain (LS) was calculated as the mean strain of all 18 segments, derived from three apical views. Peak global longitudinal strain rate (LSR) was measured at peak of systole, early and late diastole. The global strain rate values were averaged from the 3 apical views and used for final analysis. Two short-axis planes were acquired at basal and apical

levels to evaluate LV rotation, twist, circumferential and radial strain. The average circumferential and radial strain and strain rate were calculated for the six basal LV segments and for the six apical LV segments. Twist was calculated as the net difference of LV mean rotation between basal and apical short-axis plane.

Laboratory tests. Venous blood samples were taken in the morning between 7 and 9 into plasma vacuum tubes containing 7.2 mg di-potassium EDTA. Creatinine, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, glucose and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) were measured by standard kits and using an auto analyzer Prestige 24i (Tokyo-Boehi, Japan). Insulin was measured using ELISA kits (DRG Diagnostics, Germany). Insulin resistance was assessed from fasting insulin and glucose levels using homeostasis model assessment (HOMA-IR), thus: HOMA-IR=fasting glucose (mmol/L) x fasting insulin (μU/mL)/22.5. The value above 2.77 was considered to be pathological. IFG was defined as level from 6.1 to 6.9 mmol/L. Undiagnosed diabetes was defined by the 2014 ADA criteria (fasting glucose >7.0 mmol/l and/or HbA_{1c} >6.5%). Renal function was expressed as estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min/1.73 m²) calculated from the Modification in Diet and renal Disease equation.

Statistical tests. Statistical analysis was performed using standard commercial software Statistica 7.0 (Statsoft, Tulsa, USA). Continuous variables are presented as mean±standard deviation. Categorical variables are presented as counts and proportions. All normally distributed parameters were compared using a one-way ANOVA, followed, in case of significance, by a two-side Neuman-Keuls test for multiple comparisons. Categorical variables were compared using Fisher's exact test or χ² test whenever appropriate. Correlation analysis was performed using Spearman rank correlation. A p-value of <0.05 was considered significant.

Results and discussion

We divided the patients into 4 groups according to glycemic status. The first group included the normoglycemic hypertensive patients without IR (n=43). The second group included the normoglycemic hypertensive males with IR (n=70). The third group contained patients with HTN and IFG (n=25). The fourth group consisted of patients with HTN and newly diagnosed type 2 DM (n=20). The clinical characteristics of the patients are summarized in *Table 1*. The age, smoking status, office systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), heart rate, glomerular filtration rate, cholesterol level were comparable in all groups. The patients with HTN and type 2 DM had significantly higher body mass index. The participants of the 1st group had lower waist circumference compared with other groups. The patients of the 4th group had higher 24-hour SBP level, despite similar office SBP and DBP values in all groups. The hypertensives with IFG had raised triglycerides.

Table 2 shows comparisons of echocardiographic parameters. The patients with HTN and IR had higher LV ejection fraction compared with hypertensives with DM. The participants of the 4th group demonstrated reduced e' velocity and increased E/e' ratio.



Table 1

Baseline characteristics of the patients

	1 st group (n=43)	2 nd group (n=70)	3 rd group (n=25)	4 th group (n=20)	p
Age (years)	51.2±8.73	50.2±7.64	50.3±8.35	53.1±7.66	0.53
Smoking, n (%)	23 (53%)	31 (44%)	13 (52%)	6 (30%)	0.32
BMI (kg·m ⁻² ; median and range)	26.7±3.23	28.5±3.5	29±3.65	29.8±2.51*	0.003
Waist circumference (cm)	94.3±9.64	100.2±8.47 ^x	100.4±10.89 [%]	103.9±9.22*	0.0005
Office SBP (mm Hg)	153±22	150±20	152±21	150±17	0.9
Office DBP (mm Hg)	100±13	97±10	98±12	99±13	0.68
24-hour SBP (mm Hg)	145±14	141±12	144±14	154±19* [§]	0.008
24-hour DBP (mm Hg)	92±9	88±8	90±10	92±14	0.123
Heart rate (beats/min)	74±11	73±9	75±9	75±10	0.84
Total cholesterol (mmol/l)	5.8±1.23	5.7±1.23	6.3±1.26	6±1.15	0.11
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	3.9±1.15	3.9±1.19	4.5±1.13	4.3±0.9	0.11
High-density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	1.4±0.5	1.2±0.27	1.2±0.26	1.2±0.32	0.06
Triglycerides (mmol/l)	1.5±0.78	1.9±0.28	2.6±1.46 [%]	2.2±1.08	0.003
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	97±19	100±16	91±19	91±19	0.11
Fasting venous plasma glucose (mmol/l)	5±0.48	5.2±0.51	6.3±0.21 ^{%v}	8.2±3.05* [§]	<0.0001
HbA _{1c} (%)	4.7±0.67	5.1±0.67	5.7±0.8 ^{%v}	7.3±1.3* [§]	<0.0001
Insulin (mU/mL)	8.7±2.8	20.2±7.6 ^x	17.3±10.46 [%]	22.1±8.67*	<0.0001
HOMA-IR (median and range)	1.9±0.58	4.6±1.76 ^x	4.9±3.06 [%]	8.3±5.03* [§]	<0.0001

NB: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HOMA, homeostasis model assessment; IR, insulin resistance; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; * p<0.05 4th group vs. 1st group; ^x p<0.05 2nd group vs. 1st group; [§] p<0.05 4th group vs. 2nd group; [%] p<0.05 3rd group vs. 1st group; ^v p<0.05 3rd group vs. 2nd group; [§] p<0.05 4th group vs. 3rd group.

Table 2

Conventional echocardiographic characteristics of the patients

	1 st group (n=43)	2 nd group (n=70)	3 rd group (n=25)	4 th group (n=20)	p
LV end-diastolic diameter (cm)	5.3±0.6	5.2±0.49	5.1±0.36	5.2±0.36	0.68
Interventricular septum thickness (cm)	1.17±0.21	1.17±0.21	1.19±0.21	1.27±0.17	0.24
Posterior wall thickness (cm)	1.05±0.18	1.06±0.21	1.05±0.19	1.16±0.2	0.17
LV mass index (g/m ²)	139.2±41.82	129.4±30.17	126.8±30.8	147.3±28.2	0.11
LA volume index (mL/m ²)	27.1±6.59	27.2±7.46	28.4±9.17	28.6±7.46	0.81
LV ejection fraction (%)	67.8±7.4	71.8±6.14	69.2±7.05	66.1±9.52 [§]	0.004
E (m/s)	0.57±0.15	0.59±0.14	0.59±0.13	0.55±0.15	0.54
A (m/s)	0.63±0.1	0.59±0.1	0.64±0.09	0.63±0.11	0.18
E/A ratio	0.92±0.28	1.03±0.28	0.94±0.25	0.91±0.2	0.13
e' (cm/s)	7.8±2.5	8.3±2.01	7.4±2.29	6.4±1.88 [§]	0.007
E/e' ratio	7.6±1.92	7.3±1.96	8.5±2.26 ^v	8.8±1.9 [§]	0.004

NB: LV, left ventricle; LA, left atrium; E, early diastolic velocity; A, atrial systole velocity; e', early diastolic myocardial velocity; * p<0.05 4th group vs. 1st group; [§] p<0.05 4th group vs. 2nd group; ^v p<0.05 3rd group vs. 2nd group.

Global LS was significantly reduced in diabetic patients compared with other patients (Table 3). Circumferential and radial strain at the basal and the apical LV levels didn't differ between groups. Diabetic patients had also significantly lower global longitudinal strain rate at early diastole (LSR_E) compared with insulin resistant hypertensives (Figure 1, A, B, C, D). Global LS correlated positively with LV ejection fraction (r=0.36; p=0.00002), E/A ratio (r=0.2; p=0.01), e' septum (r=0.34; p=0.00001) and negatively with 24-hour SBP (r=-0.19; p=0.02), 24-hour DBP (r=-0.27; p=0.0006), LVMI (r=-0.26; p=0.0008) and E/e' ratio (r=-0.19; p=0.01). Global LSR_E demonstrated positive correlation with LV ejection fraction (r=0.22; p=0.006), E/A ratio (r=0.41; p<0.0001), e' septum (r=0.44; p<0.0001) and negative correlation with age (r=-0.26;

p=0.001), 24-hour SBP (r=-0.29; p=0.02), 24-hour DBP (r=-0.32; p=0.00005), LVMI (r=-0.22; p=0.004) and E/e' ratio (r=-0.18; p=0.02). Global LSR_E correlated also negatively with glucose (r=-0.17; p=0.03) and HBA_{1c} (r=-0.28; p=0.0005).

The present study confirmed that hypertensive patients with glucose abnormalities have subclinical alterations of myocardium. Early manifestation of myocardial disorders is characterized by impaired longitudinal function. The subendocardial fibers, which are very sensitive to myocardial damage, have mainly longitudinal direction. The presence of impaired longitudinal function in diabetic patients has been reported previously using tissue Doppler imaging [5]. However, this ultrasound technique has many limitations (angle dependency, one-dimensional imaging). The tissue Doppler imaging reflects predominantly

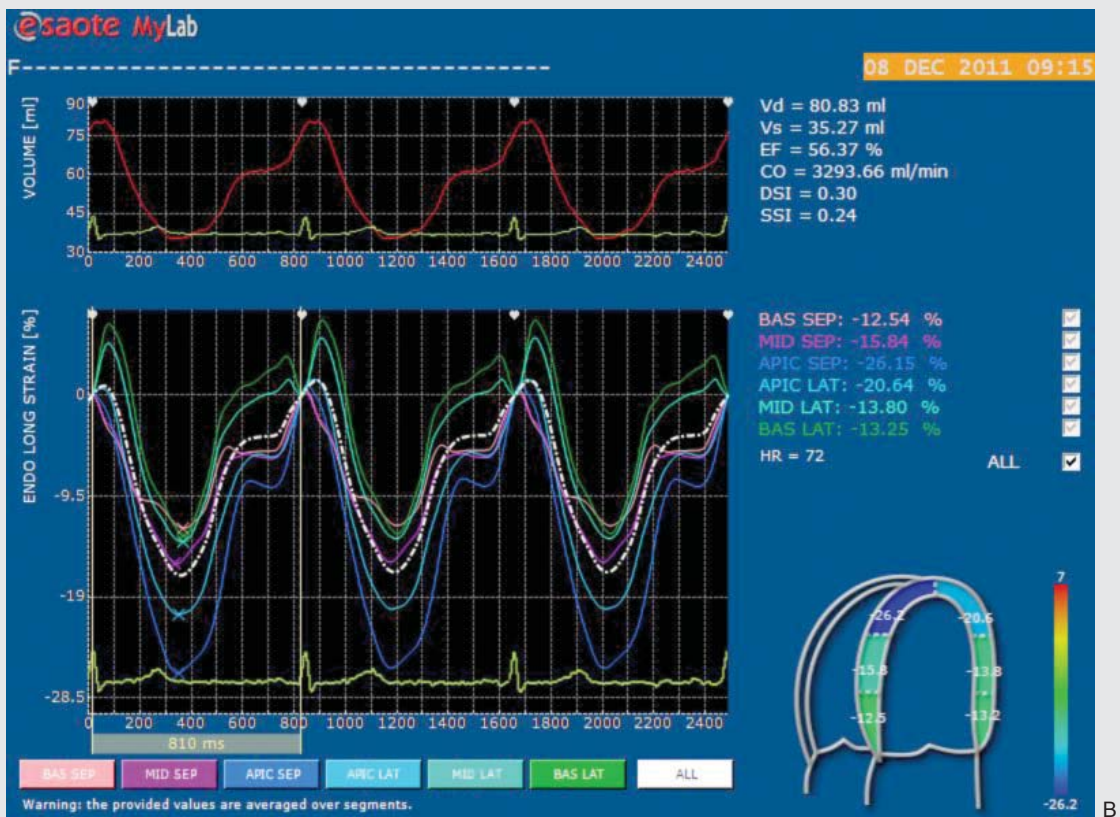


Figure 1 (A, B). Examples of left ventricular segmental longitudinal strain analysis from 4-chamber apical view in a hypertensive patient without IR [A, global LS=-17.3%] in a patient with HTN and IR [B, global LS= -17%].

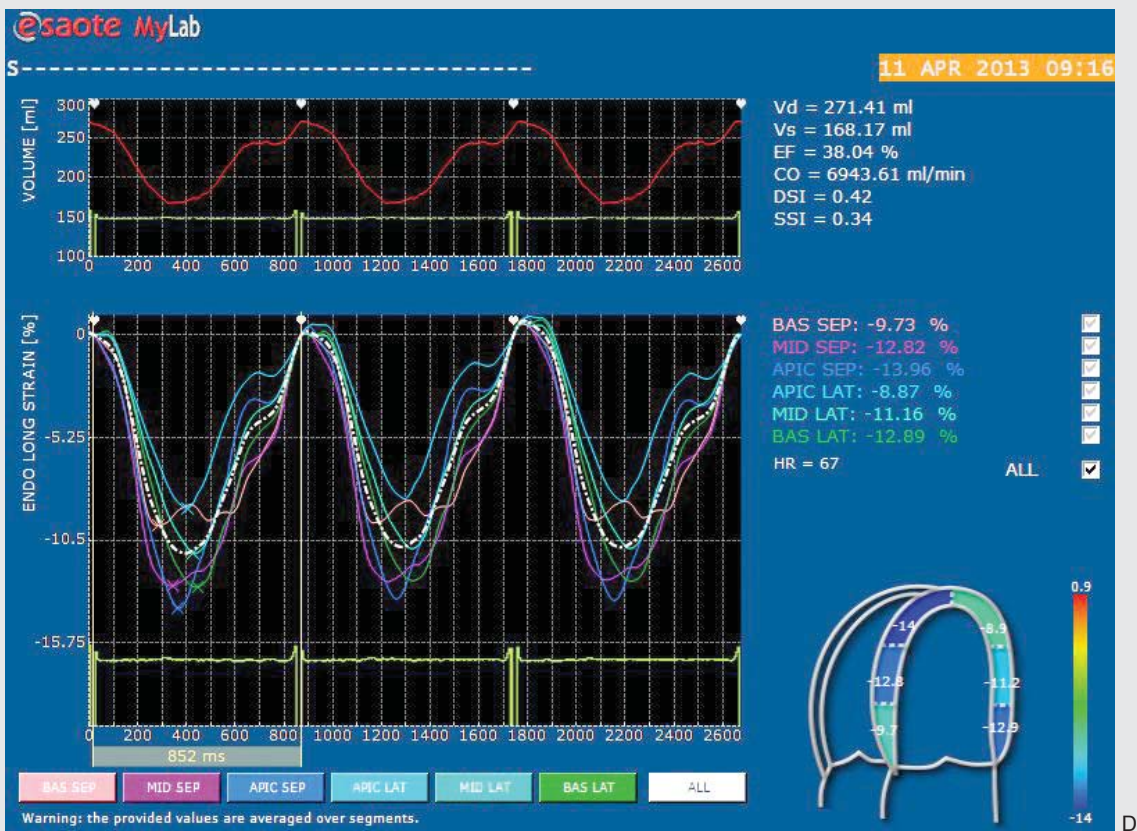
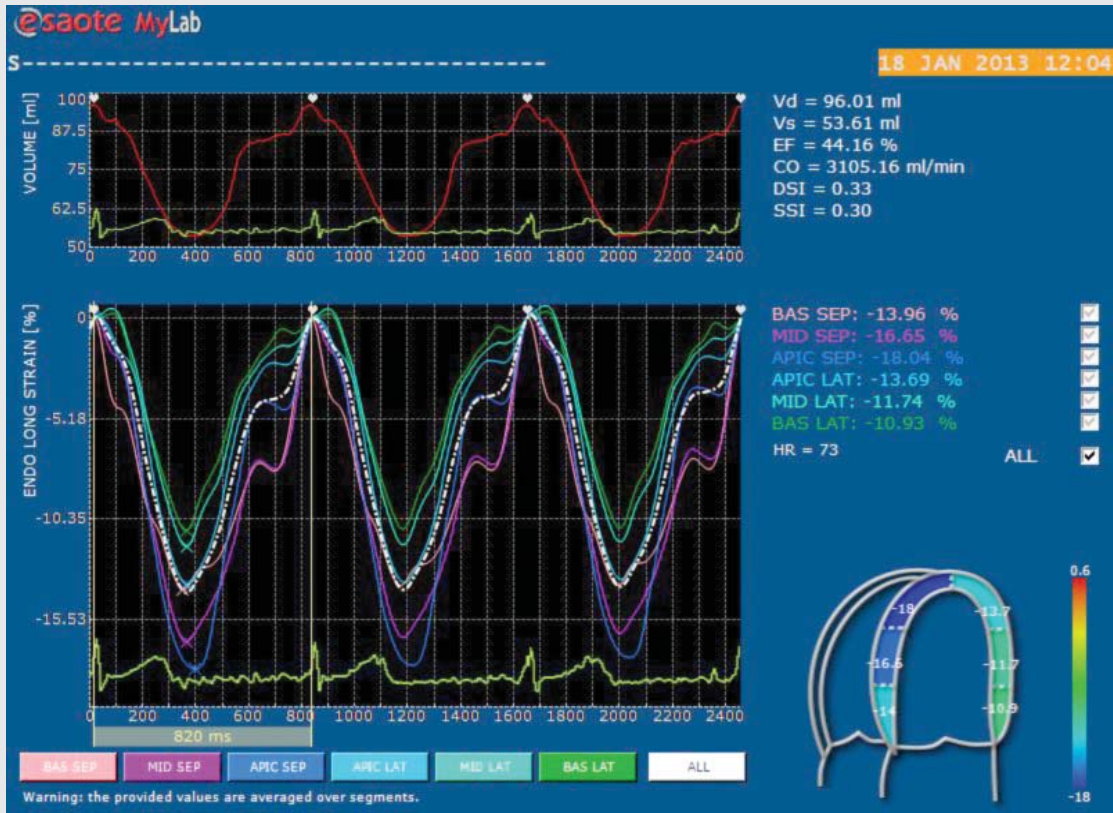


Figure 1 (C, D). Examples of left ventricular segmental longitudinal strain analysis from 4-chamber apical view in a hypertensive patient with IFG [C, global LS=-14.2%] and in a patient with HTN and type 2 DM [D, global LS=-11.6%].



Table 3

Speckle tracking echocardiography

	1 st group (n=43)	2 nd group (n=70)	3 rd group (n=25)	4 th group (n=20)	p
Global LS (%)	-15.9±1.96	-16.3±1.28	-16±2.3	-14.3±2.3 ^{#*}	0.009
Global LSR (s ⁻¹)	0.93±0.13	0.96±0.14	0.98±0.14	0.9±0.15	0.22
Global LSR _E (s ⁻¹)	0.91±0.29	0.99±0.32	0.91±0.21	0.78±0.2 [§]	0.03
Global LSR _A (s ⁻¹)	0.66±0.18	0.69±0.18	0.72±0.2	0.66±0.18	0.49
Basal CS (%)	-18.5±5.03	-19.2±3.58	-18.9±4.88	-17.4±4.72	0.41
Basal CSR (s ⁻¹)	1.25±0.3	1.38±0.32	1.34±0.33	1.24±0.32	0.14
Basal RS (%)	27.5±10.86	25.8±10.54	24±8.92	21.7±8.8	0.18
Basal RSR (s ⁻¹)	1.94±0.5	2±0.58	1.94±0.37	1.86±0.48	0.68
Basal rotation (°)	4.7±1.72	4.9±2.17	4.4±2.48	5.1±2.13	0.72
Apical CS (%)	-28.7±7.1	-28.7±6.3	-29±7.03	-26.5±7.72	0.58
Apical CSR (s ⁻¹)	1.79±0.6	1.81±0.44	1.9±0.53	1.76±0.55	0.8
Apical RS (%)	23.8±11.6	25.6±11	24.8±12.32	25.6±9.08	0.87
Apical RSR (s ⁻¹)	1.54±0.51	1.57±0.45	1.6±0.48	1.58±0.42	0.97
Apical rotation (°)	6.1±2.9	6.3±3.65	6.9±3.3	5.7±2.44	0.64
Twist (°)	10.8±3.02	11.2±4.59	11.3±4.16	5.7±2.44	0.89

NB: LS, longitudinal strain; LSR, longitudinal strain rate; CS, circular strain; CSR, circular strain rate; RS, radial strain; RSR, radial strain rate; * p<0.05 4th group vs. 1st group; § p<0.05 4th group vs. 2nd group; # p<0.05 4th group vs. 3rd group.

diastolic rather than systolic disorders in early stage of disease. We have found that LV ejection fraction is inadequate to identify early myocardial impairment in hypertensive patients with glucose metabolism disorders. The values of this parameter were in normal ranges like in healthy individuals. Opposite, the global LS was below normal range in all patients (less than -18%). The progressive decline of this marker was found in hypertensive patients with pre-diabetes and type 2 DM in our study. The global LS was significantly reduced in patients with HTN and type 2 DM compared with other participants. Surprisingly, the presence of isolated IR wasn't associated with worsening of standard echocardiographic and speckle tracking imaging parameters in hypertensives. The role of IR in cardiac remodeling remains complex and controversial. Some experimental studies found that IR may be part of the antioxidant defense mechanism [6]. Hyperinsulinemia exerts cardioprotective effects via glucose-dependent and independent mechanisms, including aversion of glucose toxicity, positive inotropy, modulation of apoptosis, inflammation and coronary flow [7]. W. Dinh et al. registered that ranges of global LS didn't differ between IR and non-IR patients in a cross-sectional study [8]. According to Framingham Heart Study, IR was associated with increased LVMI and wall thickness in women but not in men [9]. From another point of view, long standing IR may have deleterious effect on LV diastolic function. C. Cadeddu et al demonstrated that even isolated IR may adversely affect cardiac function, as evidenced by reduced global LSR at peak of dobutamine stress test [10]. The manifestation of type 2 DM in HTN is associated with significant decrease of both systolic and diastolic speckle

tracking markers (global LS and global LSR_E). It was estimated in the study of Nakai H. et al. and confirmed by the results of our study [11]. Recently, it was shown that speckle tracking echocardiography may have advantages in follow-up of diabetic patients. Asymptomatic patients with type 2 DM and normal LVEF showed mild deterioration of subclinical LV function assessed with speckle tracking echocardiography during 2.5-year follow-up period [12].

Conclusions

Glucose metabolism disorders adversely affect heart function, as evidenced by the decreased left ventricular longitudinal function.

Speckle tracking echocardiography can identify subclinical alterations of left ventricle systolic and diastolic function in patients with arterial hypertension and glucose metabolism disorders.

The presence of insulin resistance isn't associated with worsening of systolic and diastolic function in hypertensive patients, assessed by conventional and speckle tracking echocardiography.

Worsening of glycemic status (from insulin resistance to type 2 diabetes mellitus) is characterized by deterioration of left ventricle global longitudinal strain and early diastolic strain rate with significant reduction of these markers in diabetic patients.

The perspectives for future research. There is a lack of longitudinal evaluations concerning the changes of structural and functional myocardial abnormalities in patients with HTN and type 2 DM assessed with two-dimensional speckle tracking analysis.

References

- Danaei G., Finucane M., Lu Y., Singh G., Cowan M., Paciorek C., Lin J., et al. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 378 (9785), 31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
- Kearney P., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P., He J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365 (9455), 217-223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Lopez-Jaramillo P., Lopez-Lopez J., Lopez-Lopez C., Rodriguez-



- Alvarez M. (2014). The goal of blood pressure in the hypertensive patient with diabetes is defined: now the challenge is go from recommendations to practice. *Diabetol Metab Syndr*. 6 (1), 31. doi: 10.1186/1758-5996-6-31.
4. Li R.J., Yang J., Yang Y., Ma N., Jiang B., Sun Q.W., et al. (2014). Speckle tracking echocardiography in the diagnosis of early left ventricular systolic dysfunction in type II diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord*. 8 (14), 141. doi: 10.1186/1471-2261-14-141.
 5. Di Bonito P., Moio N., Cavuto L., Covino G., Murena E., Scilla C., et al. (2005). Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med*. 22 (12), 1720-1725. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01685.x.
 6. Hoehn K., Salmon A., Hohnen-Behrens C., Turner N., Hoy A., Maghzal G.J., et al. (2009). Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106 (42), 17787-17892. doi: 10.1073/pnas.0902380106.
 7. Ng K., Allen M., Desai A., Macrae D., Pathan N. (2012). Cardio-protective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation*. 125 (5), 721-728. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063784.
 8. Dinh W., Lankisch M., Nickl W., Scheyer D., Scheffold T., Kramer F., et al. (2010). Insulin resistance and glycemc abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 9, 63. doi: 10.1186/1475-2840-9-63.
 9. Rutter M., Parise H., Benjamin E., Levy D., Larson M., Meigs J., et al. (2003). Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 107(3), 448-454. doi: 10.1161/01.CIR.0000045671.62860.98.
 10. Cadeddu C., Nocco S., Piano D., Deidda M., Cossu E., Baroni M., et al. (2013). Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol*, 12, 66. doi: 10.1186/1475-2840-12-66.
 11. Nakai H., Takeuchi M., Nishikage T., Lang R., Otsuji Y. (2009). Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*, 10 (8), 926-932. doi: 10.1093/ejechocard/jep097.
 12. Roos C., Scholte A., Kharagitsingh A., Bax J., Delgado V. (2014). Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15(1), 41-47. doi: 10.1093/ehjci/jet075.

Information about author:

Kolesnyk M. Yu., Ph. D., Department of Family Medicine and Internal Medicine, Associate Professor, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zsmumk@gmail.com.

Поступила в редакцию 05.11.2014 г.



УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

Н.О. Перцева

Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, тромбоцитарний гемостаз, взаємозв'язок.

Потребують з'ясування і розробки численні питання щодо зв'язків між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються під час розвитку цукрового діабету 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією. У 87 хворих цього контингенту з недостатньою компенсацією глікемії за допомогою клініко-лабораторних, морфологічних методів і кореляційного аналізу визначили зв'язки між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу. Встановили, що за умов недостатнього глікемічного контролю на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу (до $r=+0,95$) утворюються вірогідні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів із клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

Взаимосвязь гипергликемии с эндотелиальной функцией, функцией почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями форменных элементов крови у больных с недостаточной компенсацией сахарного диабета 2 типа с артериальной гипертензией

Н.О. Перцева

Требуют выяснения и дальнейшей разработки многочисленные вопросы о связях между эндотелиальной дисфункцией и морфологическим субстратом повреждения гемостаза, которые наблюдаются при развитии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. У 87 больных данного контингента с недостаточной компенсацией гликемии с помощью клинико-лабораторных, морфологических методов и корреляционного анализа были определены связи между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Установлено, что в условиях недостаточного гликемического контроля на фоне значительного усиления связей между показателями эндотелиальной дисфункции и поврежденного тромбоцитарного звена гемостаза (до $r=+0,95$) формируются достоверные корреляции ультраструктурных характеристик тромбоцитов с клинико-лабораторными признаками нефропатических и дислипидемических изменений.

Ключевые слова: диабет сахарный, тип 2, гипертензия, эндотелий, гемостаз, тромбоцитоз.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 11–17

Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipidemic profile, and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus with hypertension

N.O. Pertseva

Aim. Many questions about the relationship between endothelial dysfunction and morphological substrate of hemostasis damage that occur during the progress of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension require clarification and further advance. **Methods and results.** In 87 patients with insufficient glycemic compensation associations between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of vascular-platelet hemostasis were identified using clinical, laboratory, morphological methods and correlational analysis. **Conclusion.** It has been established that in the insufficient glycemic control against the background of significant strengthening relationships between indicators of endothelial dysfunction and damaged platelet hemostasis (up to $r=+0.95$) significant correlations of ultrastructural characteristics of platelets with clinical and laboratory signs of nephropathic and dyslipidemic changes are formed.

Key words: Diabetes Mellitus Type 2, Arterial Hypertension, Endothelium, Thrombocytosis, Hemostasis.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 11–17

За умов прогнозованого зростання числа хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів представляється особливо актуальним [1, 2]. У сучасних умовах профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з них є дисфункція ендотелію [3, 4] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [5].

При ендотеліальній дисфункції, що характеризується порушенням усіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активується синтез і секреція ен-

дотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [6]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [7]. Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії та характеризуються підвищенням в'язкості крові, плазми та агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також фібринолітичної активності плазми [8].

Гіперліпідемія й дисліпопротеїнемія погіршують реоло-



гічні властивості крові, що веде до вповільнення кровообігу і посилення агрегації тромбоцитів. Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає при ЦД унаслідок неензиматичного глікування білків, ослаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [9]. Деендотелізація судин з оголенням базальної мембрани і нагромадження продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин та інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень [10, 11].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвиток ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [8]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Потребують з'ясування і розробки ті численні питання, котрі пов'язані з аналізом зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються при розвитку цієї патології та її ускладнень.

Мета роботи

Визначення зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу й артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження проведено у 87 хворих із недостатньою компенсацією ЦД 2 типу (концентрація глікованого гемоглобіну від 7% до 8%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1-3 ступенів (жінок – 73, чоловіків – 14). Верифікацію діагнозів здійснили згідно з наказами МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнтів поділили на основну групу (45 осіб, середній вік $60,7 \pm 4,8$ року) і групу порівняння (42 особи, середній вік $63,0 \pm 5,3$ року). В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано в необхідних дозах. До основної групи увійшли пацієнти, в яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Групи хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп. Усі дослідження здійснили у відповідності з етичними принципами Гельсінської декларації та з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), досліджували такі спеціальні клініко-лабораторні параметри: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на основі сучасних принципів лабораторних технологій [12]. ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Імуноферментний аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції здійснили на базі діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м.Дніпропетровськ) за допомогою наборів реактивів виробництва «Technoclone GmbH» і «Biomedica Medizinprodukte» (Австрія).

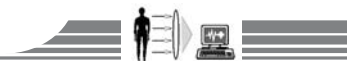
Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для подальшого дослідження у відповідності з рекомендаціями [13]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікроскопі УМТП-6М («SELMI», Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. У цілому електронномікроскопічне дослідження відбувалося за стандартною схемою [14], а вивчення поверхневої цитоархітеконики еритроцитів і тромбоцитів венозної крові – за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛОМО», Російська Федерація) в режимі фазового контрасту з використанням пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за рекомендаціями [15].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками зробили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Оцінювання відповідності розподілу величин нормальному (Гауса) здійснили за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу та асиметрії з використанням відповідних таблиць. Визначення необхідного об'єму вибірки по групах дослідження встановлювали за формулою [16]:

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{\Delta^2}$$

де n – чисельність вибірки; t – нормоване відхилення, з яким пов'язаний той чи інший рівень значущості; s_x – вибіркова дисперсія; Δ – величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

Парний кореляційний аналіз здійснили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (нормальний розподіл) або коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (асиметричний розподіл) із визначенням надалі ступеня його статистичної значущості [16].



Результати та їх обговорення

Визначення клініко-лабораторних параметрів у хворих із недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ показало: концентрація НbA1c у цих пацієнтів коливалась у межах від 7% до 8% і вірогідно перевищувала середній рівень групи контролю на 63,8% (група порівняння) і на 66,4% (основна група), що відповідало критеріям недостатньої компенсації гіперглікемії. Антигіпертензивна дія попередньої терапії дала змогу досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) (нижче за 130/80 мм.рт.ст.) у 56 (64,4%) хворих із 87 пацієнтів цього контингенту, що суттєво не розрізнялось між досліджуваними клінічними групами. При цьому рівні САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,58$; $p<0,05$). Передовсім уміст НbA1c знаходився в щільному прямому зв'язку з показниками ендотеліальної функції, рівнем альбумінурії, концентраціями загального холестерину і ЛПНЩ, а також ступенем гіпертригліцеридемії.

У хворих основної клінічної групи виявлялися різко підвищені рівні ендотеліну-1 (у 11,2 раза), фактора Вілебранда (у 3,9 раза) і тромбомодуліну (у 3,1 раза) стосовно значень групи контролю. Аналогічні зміни спостерігалися у групі порівняння (табл. 1). Ступінь змін рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із недостатньою компенсацією гіперглікемії свідчив про залежність ушкодження ендотелію від концентрації глікованого гемоглобіну.

Таблиця 1

Стан клініко-лабораторних параметрів у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ, М ± m

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Основна група
НbA1c (%)	4,61 ± 0,23	7,55 ± 0,38*	7,66 ± 0,29*
САТ (мм.рт.ст.)	122,5 ± 6,9	138,2 ± 8,7	138,4 ± 7,3
ДАТ (мм.рт.ст.)	75,2 ± 7,8	82,5 ± 6,0	79,8 ± 5,6
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,19 ± 0,06	2,03 ± 0,44*	2,12 ± 0,56*
Фактор Вілебранда (од/мл)	0,63 ± 0,09	2,37 ± 0,23*	2,43 ± 0,30*
Тромбомодулін (нг/мл)	2,62 ± 0,48	8,14 ± 1,12*	8,23 ± 1,31*
Гемоглобін (г/л)	141,2 ± 12,7	140,5 ± 11,3	134,2 ± 8,5
Рівень альбумінурії (мг/л)	8,1 ± 1,3	29,7 ± 3,8*	29,5 ± 4,1*
ШКФ (мл/хв)	98,1 ± 10,8	83,1 ± 6,5	78,7 ± 7,8
Сечовина (ммоль/л)	5,62 ± 0,96	5,63 ± 0,83	6,07 ± 0,72
Креатинін (ммоль/л)	63,2 ± 8,8	79,4 ± 8,1	79,8 ± 8,7
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,10 ± 0,62	5,62 ± 0,35	5,70 ± 0,66
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,61 ± 0,35	1,11 ± 0,24	1,23 ± 0,30
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,10 ± 0,41	3,44 ± 0,43*	3,54 ± 0,32*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39 ± 0,18	2,50 ± 0,36*	2,38 ± 0,29*

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

Крім того, означені маркери посилювали вірогідну кореляцію між собою, а також, на відміну від групи пацієнтів з якісною компенсацією гіперглікемії, встановлювали позитивний зв'язок зі значеннями артеріального тиску,

рівнем альбумінурії і показниками ліпідемічного профілю, що показує поглиблення взаємодії різних патогенетичних ланок розвитку хвороби у цього контингенту хворих за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.

Клініко-лабораторні показники функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу й АГ свідчили про помірні нефропатичні зміни у хворих і суттєво не розрізнялися між двома клінічними групами, що досліджувалися. МАУ спостерігалась у 45 (51,7%) пацієнтів. При цьому середній рівень альбумінурії у 3,7 раза (група порівняння) та у 3,6 раза (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 2 (2,3%) хворих. ШКФ коливалась у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв у розрахунку за формулою MDRD, тобто відповідала незначно зниженому рівню. Середні значення показника в обох клінічних групах не мали вірогідних відрізень від контрольної групи. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої межі референсного інтервалу і також суттєво не відрізнялись від контрольних значень (табл. 1).

Парний кореляційний аналіз виявив суттєві особливості у структурі зв'язків між показниками функції нирок та іншими досліджуваними параметрами, які виявлялися у хворих із недостатньою компенсацією гіперглікемії. Зокрема, між собою показники функції нирок встановлювали вірогідні кореляції в парах: МАУ і ШКФ ($r=-0,57$), ШКФ і креатинін ($r=-0,55$). Посилювалися зв'язки між МАУ і рівнем сечовини ($r=+0,83$), між МАУ і концентрацією креатиніну ($r=+0,69$). Також рівень альбумінурії утворював або посилював позитивний кореляційний зв'язок із концентрацією НbA1c, рівнем САТ, концентраціями всіх маркерів, котрі досліджувалися, ендотеліальної дисфункції.

Зважаючи на те, що альбумінурія перевищувала рівень 20 мг/л більш ніж у половини хворих цієї клінічної групи, посилення наявних і встановлення нових кореляційних зв'язків МАУ з означеними клініко-лабораторними параметрами свідчить про підвищення патогенетичної ролі МАУ в розвитку хвороби і, зокрема про зростання взаємозв'язку між рівнем альбумінурії і ступенем ушкодження ендотеліальної функції на тлі недостатньої компенсації гіперглікемії.

Визначення загального холестерину крові не виявило вірогідних відрізень у пацієнтів із ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією й АГ від середніх значень контрольної групи, але у більшості обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). Рівень холестерину ЛПНЩ був підвищеним на 63,8% ($p<0,05$) – у хворих групи порівняння і на 68,6% ($p<0,05$) у пацієнтів основної групи, тоді як концентрація холестерину ЛПВЩ залишалася без істотних змін стосовно групи контролю. У більшості хворих із недостатньою компенсацією ЦД 2 типу визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% ($p<0,05$) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% ($p<0,05$).

За результатами кореляційного аналізу, всі показники ліпідемічного профілю встановлювали тісний зв'язок між собою. У хворих із недостатньою компенсацією гіперглікемії спостерігалися вірогідні позитивні кореляції рівня



загального холестерину з HbA1c ($r=+0,69$), САТ ($r=+0,49$), маркерами ендотеліальної дисфункції (r від $+0,52$ до $+0,68$), концентрацією сечовини крові ($r=+0,48$) і ступенем МАУ ($r=+0,51$). Аналогічні за структурою та інтенсивністю зв'язки виявлялися також при розрахунку кореляційної матриці по концентраціях холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. Наведені дані свідчать про зростання взаємної ініціалізації патогенетичних механізмів поглиблення дисліпидемії в пацієнтів цього контингенту за умов недостатньої компенсації гіперглікемії.

За допомогою трансмісійної електронної та фазово-контрастної мікроскопії у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією й АГ виявили значну активацію тромбоцитарної ланки гемостазу, ушкодження тинкторіальних властивостей еритроцитів із залученням до патологічного процесу лейкоцитів різних типів. Частка активованих тромбоцитів у цього контингенту хворих перевищувала рівень контрольної групи майже у 2,5 раза. Також різко підвищеним виявився рівень агрегованих і дегранульованих форм – до майже 3-разового переважання (табл. 2). Унаслідок цього вміст неактивованих тромбоцитів крові пацієнтів у групі порівняння поступався контрольному показнику на 46,5% ($p<0,05$), в основній групі – на 45,2% ($p<0,05$).

Таблиця 2

Стан морфологічних параметрів крові в контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ, М ± m

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Основна група
Неактивовані тромбоцити (%)	75,5 ± 9,3	40,4 ± 5,1*	41,2 ± 4,3*
Агреговані тромбоцити (%)	6,8 ± 0,82	16,8 ± 2,0*	17,1 ± 1,9*
Дегранульовані форми (%)	6,3 ± 1,1	18,3 ± 2,7*	18,6 ± 2,2*
Активовані тромбоцити (%)	24,5 ± 1,9	59,6 ± 6,9*	58,8 ± 7,6*
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,108±0,031	0,061±0,012*	0,064±0,009*
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,037±0,012	0,027±0,011	0,028±0,007
Лямбда-гранули (мкм ²)	0,142±0,037	0,106±0,023	0,108±0,031
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,024±0,008	0,014±0,003*	0,013±0,003*
Дискоцити (%)	83,4 ± 4,8	58,1 ± 4,5*	57,8 ± 6,1*
Дискоехіноцити (%)	11,6 ± 4,2	26,7 ± 2,1*	26,1 ± 2,7*
Сфероцити (%)	2,91 ± 0,70	6,31 ± 0,9*	6,19 ± 0,8*
Сфероехіноцити (%)	1,68 ± 0,33	2,78 ± 0,42*	2,83 ± 0,37*
Біполярні тромбоцити (%)	0,53 ± 0,18	0,94 ± 0,31	0,91 ± 0,18
Активні тромбоцити (%)	16,6 ± 2,2	40,2 ± 5,3*	41,6 ± 4,5*
Малі тромбоцитарні агрегати	3,10 ± 0,71	11,26 ± 1,36*	11,42 ± 1,39*
Великі тромбоагрегати	0,17 ± 0,02	2,33 ± 0,27*	2,40 ± 0,19*
Нормальні еритроцити (%)	87,53 ± 0,94	84,11 ± 1,16	83,93 ± 2,02
Зворотно змінені (%)	9,52 ± 0,87	12,83 ± 0,75*	12,96 ± 0,90*
Незворотно змінені (%)	2,74 ± 0,19	3,06 ± 0,24*	3,11 ± 0,26*

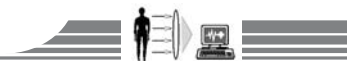
Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

За даними фазово-контрастної мікроскопії, кількість малих тромбоцитарних агрегатів у 3,6 раза (група порівняння) і 3,7 раза (основна група) перевищувала показник групи контролю. Крім того, у хворих цього контингенту з'являлися середні та великі агрегати, котрі в ряді випадків містили домішок із лейкоцитів і еритроцитів. Присутність незрілих форм нейтрофілів свідчила про ушкодження ендотеліальної функції, а також про перебіг активного внутрішньосудинного запального процесу.

Кореляційний аналіз виявив існування суттєвих зв'язків між вмістом активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів. Вірогідно зменшена стосовно контролю щільність упакування альфа-гранул (на 43,5%) зворотно і сильно корелювала з параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів, а також із концентрацією тромбоцитарних агрегатів усіх розмірів. Вміст дельта-гранул унаслідок значного варіювання їхньої кількості у грануломері тромбоцитів не відрізнявся статистично вагомо від показників контрольної групи, але кореляційний аналіз виявив їх вірогідний зворотний зв'язок із відносною кількістю агрегованих ($r=-0,74$; $p<0,05$), дегранульованих ($r=-0,70$; $p<0,05$) і активованих тромбоцитів ($r=-0,55$; $p<0,05$), а також чітку пряму кореляцію з вмістом альфа- і лямбда-гранул тромбоцитів.

Показник лізосомальної активності у хворих цього контингенту (HbA1c у межах від 7% до 8%) встановлював вірогідну кореляцію з параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів, а також із вмістом інших типів тромбоцитарних гранул і рівнем малих циркулюючих агрегатів. Щільність упакування мітохондрій тромбоцитів вірогідно поступалася показнику контрольної групи (на 41,7-45,8%), встановлюючи позитивний кореляційний зв'язок із часткою неактивованих клітин ($r=+0,60$; $p<0,05$), зворотний зв'язок – із вмістом дегранульованих тромбоцитів ($r=-0,61$; $p<0,05$), що вказувало на ушкодження енергетичного апарату клітинної ланки гемостазу на тлі недостатньої компенсації гіперглікемії.

При проведенні мікроскопії збагаченої тромбоцитами фракції крові у хворих на ЦД 2 типу з недостатнім глікемічним контролем і АГ спостерігалось статистично вагоме зниження вмісту нормальних дископодібних тромбоцитів унаслідок різкого зростання кількості дискоехіноцитів, сфероцитів і сфероехіноцитів, що призводило до дворазового підвищення вмісту активних клітин: у групі порівняння – у 2,4 раза, в основній групі – у 2,5 раза. Також у цих клінічних групах виявили різке зростання в циркуляції малих тромбоцитарних агрегатів (у 3,6-3,7 раза) і тромбоагрегатів середніх і великих розмірів (у 13,7-14,1 раза) у порівнянні з контрольними значеннями. При цьому рівень агрегатоутворення малих гомогенних форм встановлював вірогідну кореляцію з більшістю досліджуваних морфологічних параметрів тромбоцитарного гемостазу. На тлі недостатньої компенсації гіперглікемії агрегаційна активність у напрямі утворення середніх і великих (переважно складних) агрегатів, на відміну від групи пацієнтів з якісним глікемічним контролем, встановлювала вірогідну пряму кореляцію з



Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,53	+0,82	+0,60	+0,77	-0,73	-0,31	-0,18	+0,20	+0,76	+0,22
2	-0,28	+0,55	+0,22	+0,62	-0,51	-0,22	+0,09	-0,34	+0,64	+0,15
3	+0,07	+0,12	+0,17	+0,22	+0,14	-0,22	+0,16	-0,04	+0,20	+0,21
4	-0,69	+0,83	+0,88	+0,76	-0,72	-0,57	-0,49	+0,18	+0,69	+0,25
5	-0,63	+0,71	+0,52	+0,79	-0,57	-0,48	-0,60	+0,24	+0,51	+0,08
6	-0,76	+0,72	+0,66	+0,81	-0,63	-0,53	-0,47	-0,21	+0,79	+0,22
7	+0,16	+0,09	+0,30	+0,06	+0,23	+0,15	-0,03	+0,10	+0,08	+0,24
8	-0,53	+0,66	+0,61	+0,75	-0,15	-0,23	+0,06	-0,21	+0,56	+0,20
9	+0,21	+0,13	-0,09	-0,48	+0,18	+0,22	+0,17	+0,35	-0,51	+0,23
10	-0,14	+0,55	+0,18	-0,23	-0,12	-0,30	+0,11	-0,06	+0,61	+0,14
11	+0,23	+0,50	+0,20	+0,16	-0,12	-0,17	-0,12	+0,19	+0,20	+0,08
12	-0,54	-0,18	+0,30	+0,68	-0,70	-0,22	+0,16	-0,31	+0,17	+0,11
13	+0,26	-0,17	+0,12	+0,25	+0,24	+0,11	+0,27	+0,13	+0,20	+0,19
14	-0,51	+0,59	+0,48	+0,70	-0,55	-0,52	+0,24	+0,11	+0,16	+0,12
15	-0,56	+0,63	+0,60	+0,57	-0,53	-0,59	-0,22	+0,18	+0,30	+0,28

Рис. 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією й АГ. Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди; 16 – неактивовані тромбоцити; 17 – агреговані тромбоцити; 18 – дегранульовані тромбоцити; 19 – активовані тромбоцити; 20 – альфа-гранули; 21 – дельта-гранули; 22 – лямбда-гранули; 23 – мітохондрії; 24 – малі тромбоцитарні агрегати; 25 – середні та великі тромбоцитарні агрегати. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

вмістом агрегованих ($r=+0,49$) і активованих ($r=+0,54$) тромбоцитів, а також зворотний зв'язок із щільністю упакування альфа-гранул ($r=-0,61$; $p < 0,05$).

Підрахунок вмісту зворотно трансформованих еритроцитів дав змогу виявити вірогідне підвищення параметра в обох клінічних групах хворих із недостатньою компенсацією: у групі порівняння – на 34,8%, в основній групі – на 36,1%. Вміст незворотно змінених форм еритроцитів у цих хворих також суттєво перевищував контрольний рівень (табл. 2).

Виходячи із завдань дослідження, нами проведено визначення взаємозв'язку між показниками, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу з АГ, з даними морфологічного вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу у цих пацієнтів (рис. 1). Розрахунок коефіцієнтів парної лінійної кореляції засвідчив наявність вірогідного зворотного зв'язку між рівнем HbA1c та вмістом неактивованих тромбоцитів ($r=-0,53$) і щільністю упакування альфа-гранул ($r=-0,73$).

На тлі недостатньої компенсації гіперглікемії концентрація глікованого гемоглобіну щільно корелювала з часткою активованих тромбоцитів ($r=+0,77$; $p < 0,05$), з рівнем агрегованих форм ($r=+0,82$; $p < 0,05$) і концентрацією малих

тромбоцитарних агрегатів крові ($r=+0,76$; $p < 0,05$), встановлювала позитивний зв'язок із часткою дегранульованих тромбоцитів ($r=+0,60$; $p < 0,05$).

Підвищені рівні маркерів ендотеліальної дисфункції знаходились у щільному кореляційному зв'язку з більшістю ультраструктурних параметрів судинно-тромбоцитарного гемостазу. У хворих цього контингенту найбільша сила вірогідних лінійних кореляцій спостерігалася в парях: ендотелін-1 і агреговані тромбоцити ($r=+0,83$), ендотелін-1 і дегранульовані тромбоцити ($r=+0,88$), фактор Вілебранда й активовані тромбоцити ($r=+0,79$), тромбомодулін і активовані тромбоцити ($r=+0,81$), тромбомодулін і малі тромбоцитарні агрегати ($r=+0,79$).

Показники стану функції нирок встановлювали таку структуру кореляційних зв'язків із морфологічними параметрами тромбоцитів: відзначалася пряма кореляція рівня альбумінурії з часткою активованих ($r=+0,75$; $p < 0,05$) і агрегованих тромбоцитів ($r=+0,66$; $p < 0,05$), а також вмістом малих тромбоцитарних агрегатів ($r=+0,56$; $p < 0,05$). Встановлювалась помірна за силою зворотна кореляція з вмістом неактивованих форм ($r=+0,53$; $p < 0,05$) і прямий зв'язок із концентрацією дегранульованих клітин ($r=+0,61$; $p < 0,05$). Концентрації сечовини і креатиніну, а також показ-



ники ШКФ слабо корелювали з більшістю морфологічних критеріїв порушення тромбоцитарної ланки гемостазу, за виключенням вмісту малих тромбоцитарних агрегатів крові.

Ознаки атерогенної тріади дисліпідемії, які у хворих цього контингенту вказували на суттєві відхилення від показників групи контролю, не лише мали кореляційний зв'язок із часткою активованих тромбоцитів і вмістом їх альфа- і дельта-гранул, а й утворювали нові помірної сили кореляції з іншими досліджуваними параметрами морфології тромбоцитів. Зокрема, на тлі недостатньої глікемічної компенсації формувалися вірогідні значення коефіцієнтів лінійної кореляції в парах: загальний холестерин і неактивовані тромбоцити ($r=-0,54$), холестерин ЛПНЩ і неактивовані тромбоцити ($r=-0,51$), холестерин ЛПНЩ і агреговані форми ($r=+0,59$), холестерин ЛПНЩ і деагранульовані тромбоцити ($r=+0,48$). Також рівень гіпергліцеридемії в цих хворих встановлював статистично вагомі кореляційні зв'язки з усіма дослідженими параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів.

Висновки

1. Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу й артеріальною гіпертензією щільно корелює зі ступенем

нефропатичних і дисліпідемічних порушень. У цих пацієнтів відбувається вірогідне зростання рівня альбумінурії, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, підвищення концентрацій сечовини та креатиніну.

2. У хворих із недостатньою компенсацією порушення тромбоцитарного гемостазу виявляються у вірогідному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів на 126,9-135,9% із підвищенням вмісту агрегованих і деагранульованих форм та появою численних тромбоцитів із дисбалансом альфа- і дельта-гранул, а також редукцією мітохондрій тромбоцитів.

3. Зі зростанням рівня глікованого гемоглобіну на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу (до $r=+0,95$) утворюються вірогідні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів із клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу тривалої цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на структуру взаємозв'язків між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та тромбоцитарного гемостазу у хворих із недостатньою компенсацією ЦД.

Список літератури

1. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 480 с.
2. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – Suppl. 2. – P. 55–62.
3. Torimoto K. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18–24.
4. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266–1286.
5. Demirtunc R. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar // J. Diabetes Complications. – 2009. – Vol. 23. – №2. – P. 89–94.
6. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10. – Suppl. 11. – P. 3–10.
7. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
8. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7. – № 5. – P. 541–549.
9. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34. – № 12. – P. 1563–1574.
10. Heude B. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes / B. Heude // Amer. J. Clin. Nutrition. – 2003. – Vol. 77. – №4. – P. 803–808.
11. Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – №5. – С. 745–752.

12. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
13. Sawatzke C.L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C.L. Sawatzke, C.C. Solomons // J. Clin. Pathol. – 1980. – Vol. 33. – №6. – P. 600–602.
14. Миронов А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб. : Наука, 1994. – 400 с.
15. Медведев И.Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И.Н. Медведев, А.П. Савченко, С.Ю. Завалишина // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №6. – С. 42–45.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия : учеб. пособ для биол. спец. вузов. / Г.Ф. Лакин. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

References

1. Dedov, I. I. & Shestakova, M. V. (Eds.) (2011) *Saharnyj diabetes: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes: acute and chronic complications]*. Moscow: Medical Information Agency. [In Russian].
2. Epstein, M. (1997) Diabetes and hypertension: the bad companions. *Hypertension*, 15(2), 55–62.
3. Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H. & Tanaka, Y. (2013) Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 18–24.
4. Xu, J. & Zou, M. N. (2009) Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*, 13, 1266–1286. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
5. Demirtunc, R., Duman, D. & Basar, M. (2009) The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 23(2), 89–94. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.01.006.
6. Lusher, T. F. & Barton, M. (1997) Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*, 10(11), 3–10.



7. Ametov, A. S. (2012) *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
8. Mathewkutty, S. & McGuire, D.K. (2009) Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(5), 541–549. doi: 10.1586/erc.09.30.
9. Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M. & Dominguez, C. (2003) Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without sub-clinical complications. *Free Rad Biol Med*, 34(12), 1563–1574. doi: 10.1016/S0891-5849(03)00185-0.
10. Heude, B. (2003) Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Amer J Clin Nutrition*, 77(4), 803–808.
11. Vitkovskiy, Yu. A., Kuznik, B. I. & Solpov, A. V. (2006) [Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion]. *Medicinskaja immunologija*, 5, 745–752. [in Russian].
12. Alekseev, V. V. & Karpishchenko, A. I. (2012) *Medicinskie laboratornye tehnologii. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]*. Moscow: GEOTAR-Media. [In Russian].
13. Sawatzke, C. L. & Solomons, C. C. (1980) Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*, 33(6), 600–602. doi: 10.1136/jcp.33.6.600.
14. Mironov, A. A., Komissarchik, Yu. Ya. & Mironov, V. A. (1994) *Metody e'lektronnoj mikroskopii v biologii i medicine [Electron microscopy methods in biology and medicine]*. Sain Petersburg: Nauka. [In Russian].
15. Medvedev, I. N., Savchenko, A. P. & Zavalishina, S. Yu. (2009) Metodicheskie podhody k issledovaniyu reologicheskikh svojstv krovi pri razlichnykh sostoyaniyakh [Methodological approaches to the study of the rheological properties of blood in different states]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 5, 42–45. [In Russian].
16. Lakin, G. F. (1990) *Biometriya [Biometrics]*. Moscow: Vysshaya shkola. [In Russian].

Відомості про автора:

Перцева Н.О., к. мед. н., доцент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
E-mail: npertseva@dsma.dp.ua.

Поступила в редакцію 07.11.2014 г.



УДК 615.225:616.12-008.331.1:616.379-008.64

И. А. Зупанец¹, Ю. С. Рудык², Е. В. Герасименко¹, Е. Д. Ильченко¹**Особенности назначения антигипертензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа: теория и практика**¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,²ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь.

Частая ассоциация сахарного диабета 2 типа с артериальной гипертензией, наличие ранних осложнений и прогрессирующее течение определяют актуальность подбора индивидуальной антигипертензивной терапии. С целью анализа практических назначений пациентам с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа изучили 71 историю болезни (35 пациентов – с гипертонической болезнью, 36 – с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа). Установлено, что в группе пациентов с гипертонической болезнью диуретики назначены в 89% случаев, бета-блокаторы – в 69%, ИАПФ – в 57%, БРА – в 31%, антагонисты кальция – в 14%. В группе больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа диуретики принимали 78%, бета-блокаторы – 70%, ИАПФ – 47%, БРА – 50%, антагонисты кальция – 25% пациентов. Комбинированную терапию получали 89% больных гипертонической болезнью и 94% пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. Это свидетельствует, что лечение артериальной гипертензии у больных с сопутствующим СД 2 типа в практическом здравоохранении в целом соответствует рекомендациям ВООЗ и национальным стандартам.

Особливості призначення антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу: теорія і практика

І. А. Зупанець, Ю. С. Рудик, О. В. Герасименко, О. Д. Ильченко

Часта асоціація цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією, наявність ранніх ускладнень і прогресивний перебіг зумовлюють актуальність підбору індивідуальної антигіпертензивної терапії в цій клінічній групі. З метою аналізу практичних призначень пацієнтам із супутнім ЦД 2 типу вивчили 71 історію хвороби (35 – із ГХ і 36 – із ГХ і ЦД 2 типу). Встановили, що в групі пацієнтів із ГХ діуретики були призначені у 89% випадків, бета-блокатори – в 69%, ІАПФ – у 57%, БРА – в 31%, антагоністи кальцію – в 14%. У групі пацієнтів із ГХ і ЦД діуретики отримували 78% хворих, бета-блокатори – 70%, ІАПФ – 47%, БРА – 50%, антагоністи кальцію – 25%. Комбіновану терапію одержували 89% хворих на ГХ і 94% пацієнтів із ГХ і ЦД 2 типу. Це свідчить, що лікування артеріальної гіпертензії у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу у практичній охороні здоров'я в цілому відповідає рекомендаціям ВООЗ і національним стандартам.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 18–23***Features of prescriptions of antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus type 2: Theory and Practice**

I.A. Zupanets, Yu.S. Rudyk, O.V. Gerasymenko, O.D. Ilchenko

Frequent association of DM type 2 with hypertension, presence of early complications and progressive course of disease predetermine selection of an individual antihypertensive therapy in this clinical group.

Aim of research was to analyze the practical prescription of drugs in patients with concomitant DM type 2.

Methods and results. We studied 71 case history (35 with hypertension and 36 with hypertension and DM type 2). It has been found that in patients with only hypertension diuretics were prescribed in 89%, beta-blockers – in 69%, ACE inhibitors – in 57%, ARBs – in 31%, calcium – 14%. In patients with hypertension and DM diuretics were prescribed in 78% of cases, beta-blockers – 70%, ACE inhibitors – 47%, ARB – 50%, calcium – 25% of cases. Among diuretics the most often hydrochlorothiazide was prescribed, among beta-blockers mostly selective one were prescribed. Combination therapy was given in 89% of patients with only hypertension and 94% with hypertension and DM.

Conclusion. Thus, antihypertensive therapy in patients with DM type 2 is generally compliant. Individual therapy optimization is possible with consultation of Clinical pharmacist.

Key words: Antihypertensive Agents, Diabetes Mellitus Type 2, Hypertension.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 18–23*

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний среди всей сердечно-сосудистой патологии. Риск развития сахарного диабета (СД) на фоне АГ повышается в 2,7 раза [1]. С другой стороны, в последнее время отмечается неуклонный рост СД. По прогнозам Whiting D.R. и соавт. заболеваемость СД в мире увеличится с 6,4% в 2010 году до 7,7% в 2030 году [2].

Повышение артериального давления (АД) обнаруживается у 2/3 больных с СД 2 типа [3]. Наличие АГ у пациентов с СД увеличивает риск развития микроваскулярных (ретинопатия, альбуминурия) и макроваскулярных осложнений

(инфаркт миокарда, инсульт). Предполагают, что инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе не являются последствиями АГ, а оба заболевания имеют одинаковые генетически обусловленные причины [4].

Таким образом, перед назначением антигипертензивной терапии необходимо провести детальное обследование больного на наличие СД 2 типа, особенно латентной формы в виде инсулинорезистентности и гиперинсулинемии без видимых симптомов заболевания и выраженной гипергликемии. При выборе антигипертензивного препарата в случае выявления нарушений углеводного обмена рекомендуется не применять препараты с негативным влиянием на метабо-



лические процессы; учитывать, что целевой уровень АД для больных с СД – менее 130/80 мм рт.ст., а при нарушенной функции почек – менее 125/75 мм рт.ст.; выбирать препараты длительного действия, обладающие органопротекторными свойствами. Однако согласно исследованию ACCORD, достижение целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. у пациентов с СД не снижает риск развития кардио-васкулярных событий и смертности по сравнению с достижением АД менее 140/90 мм рт.ст.

К препаратам первой линии согласно рекомендациям ВООЗ 2013 г. относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (“сартаны”), диуретики, антагонисты кальция и бета-блокаторы [5]. Британское общество по гипертензии рекомендует отнести бета-блокаторы к препаратам второй линии и использовать в качестве антигипертензивной монотерапии только в случае наличия других показаний, таких как ИБС, ХСН и т.д., или при комбинированной терапии [6]. Поэтому прежде всего необходимо рассмотреть клинико-фармакологические особенности указанных групп препаратов.

Предполагают, что увеличение аутокринной и паракринной активности ангиотензина II приводит к уменьшению активности инсулина и инсулинорезистентности. Значит назначение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и др.) будет иметь неоспоримое преимущество в обсуждаемой клинической группе. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2012 г. именно ИАПФ и БРА показаны в качестве антигипертензивной терапии пациентам с СД [7]. В исследовании ROADMAP доказано, что они улучшают чувствительность тканей к инсулину, влияют на процессы ремоделирования миокарда и способны корректировать эндотелиальную дисфункцию, уменьшают микроальбуминурию и замедляют прогрессирование нефропатии. В многоцентровом рандомизированном исследовании LIFE доказано, что лозартан достоверно снижает риск развития СД 2 типа у пациентов с АГ на 25% по сравнению с бета-блокатором атенололом. В другом исследовании VALUE продемонстрировано, что валсартан уменьшает риск возникновения диабета на 23 % по сравнению с антагонистом кальция амлодипином. БРА не блокируют разрушение брадикинина как ИАПФ (не вызывают кашель) и избирательно действуют на AT_1 рецепторы (не блокируют высвобождение NO, PCs). Однако, по последним данным, в качестве терапии первой линии у пациентов с СД следует использовать ИАПФ, так как они достоверно снижают показатели общей и кардио-васкулярной смертности и уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, чего не было доказано для БРА [8].

Антагонисты кальция несомненно являются препаратами выбора при лечении пациентов с изолированной систолической гипертензией, а также у лиц пожилого возраста (после 55 лет) [6]. Также имеется множество подтверждений, что данная группа препаратов показана у пациентов с сопутствующим СД, потому что они не только не имеют негативного

влияния на углеводный и липидный обмен, а даже улучшают толерантность к глюкозе [9]. В исследовании ASCOT-BPLA доказано: в комбинации с ИАПФ антагонисты кальция эффективно снижают АД у пациентов с сопутствующим СД уменьшая риск кардиоваскулярных событий.

Применение диуретиков у больных АГ и СД обоснованно, так как важную роль в патогенезе у таких пациентов играют задержка натрия и гиперволемия. Сегодня предпочтение в лечении АГ отдают тиазидным диуретикам [5] за счет их мягкого, но выраженного и пролонгированного эффекта. Но тиазидные диуретики нарушают углеводный, липидный и пуриновый обмен, особенно в больших дозах [10]. Поэтому при сопутствующем СД наиболее подходящим является тиазидоподобный диуретик индапамид. В программе «МИНО-ТАВР» была доказана его метаболическая нейтральность. Его можно использовать в качестве монотерапии у пожилых и в комбинированной терапии с ИАПФ или антагонистами кальция, что было доказано в ALLHAT Diabetes Extension Study. Кроме того, при выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать, что тиазидные диуретики более эффективно снижают АД у афроамериканцев, а ИАПФ – у пациентов европеоидной расы.

Бета-блокаторы – самая дискуссионная группа препаратов в отношении возможного применения в качестве антигипертензивной терапии у больных СД 2 типа. С одной стороны, назначение бета-блокаторов таким пациентам показано в связи с гиперактивацией симпатической нервной системы. В исследовании UKPDS установлено, что бета-блокаторы достоверно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Однако имеется ряд доказательств относительно отрицательного влияния неселективных и малоселективных бета-блокаторов на углеводный и липидный обмен, а также их свойства маскировать симптомы гипогликемии. Поэтому при наличии СД предпочтительным считается применение бета-блокаторов с α -блокирующим действием (карведилол) и высокоселективных блокаторов β_1 -адренорецепторов (бисопролол), с вазодилатирующим действием (небиволол), на фоне использования которых отмечается снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, а также улучшение чувствительности тканей к инсулину [10]. Такие бета-блокаторы рекомендуется использовать в малых дозах в случае наличия у больного не только АГ, но и ИБС, ХСН, тахикардии [6].

Наряду с рассмотренными препаратами “первой линии” в качестве антигипертензивной терапии у больных с СД перспективным является использование агонистов имидазолиновых рецепторов и прямых ингибиторов ренина.

Таким образом, проведя обзор литературных данных относительно основных аспектов антигипертензивной терапии у больных с сопутствующим СД, можно сделать вывод, что лечение должно быть направлено на улучшение чувствительности тканей к инсулину и блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следует предположить, что применение антигипертензивных препаратов у пациентов с СД и без него должно определенным образом отличаться.



Таблица 1

Цель работы

Проанализировать соответствие практических назначений в лечебных учреждениях существующим рекомендациям и стандартам антигипертензивной терапии; провести оценку рациональности терапии у больных АГ и СД 2 типа.

Пациенты и методы исследования

В исследовании проанализировали 71 историю болезни пациентов терапевтического отделения г. Харьков (название не указано из этических соображений) за период октябрь – декабрь 2013 г. Критериями включения были гипертоническая болезнь (эссенциальная АГ) и СД 2 типа. Из исследования исключены пациенты с диагнозами: симптоматическая АГ, СД 1 типа, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма, хроническая почечная недостаточность, онкопатология, ХОЗЛ, бронхиальная астма.

Истории болезней были разделены на две группы: в первую группу включены истории болезни пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) без СД (контрольная группа), во вторую – наличие двух заболеваний ГБ и СД (анализируемая группа). В контрольную группу вошли истории болезней 35 пациентов с ГБ (18 мужчин и 17 женщин). Средний возраст пациентов составил $56,34 \pm 8,07$ лет. В анализируемую группу вошли истории болезней 36 пациентов с ГБ и СД 2-го типа (18 мужчин и 18 женщин), средний возраст – $65,22 \pm 7,38$ лет.

Исходя из наших данных, сочетание ГБ и СД, в основном, в более старшей возрастной группе по сравнению с наличием в диагнозе ГБ без сопутствующего СД. К тому же можно предположить, что у пациентов с диабетом ГБ протекает в более тяжелой форме. В контрольной группе 4 человека имели ГБ I стадии и 31 человек – II стадии. В анализируемой группе лишь 1 человек имел ГБ I стадии, у 24 пациентов была ГБ II стадии, а у 11 пациентов ГБ характеризовалась III стадией. Так как истории болезни отбирались рандомизированным методом, основное заболевание у пациентов часто сопровождалось сопутствующими, среди которых были выделены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), что согласуется с данными Фремингемовского исследования. В контрольной группе 3 человека помимо ГБ имели ИБС: стабильную стенокардию, 8 – ХСН, 18 – ИБС: стабильную стенокардию и ХСН, и только у 6 человек не было этих заболеваний. В анализируемой группе большинство пациентов (30 человек) имели ИБС: стабильную стенокардию и ХСН, 3 – только ИБС: стабильную стенокардию и 3 – только ХСН (табл. 1).

Статистическая обработка материала была проведена с использованием программы Statistica, versio 6.

Результаты и их обсуждение

В результате нашего исследования было установлено, что пациентам обеих групп среди антигипертензивных препаратов первой линии чаще всего назначали диуретики и бета-блокаторы: диуретические препараты принимали 89% больных ГБ и 78 % пациентов с ГБ и СД, бета-блокаторы

Анализ наличия у пациентов коморбидной сердечно-сосудистой патологии

Наличие различных форм ИБС в диагнозе	Контрольная группа, пациентов (%)	Анализируемая группа, пациентов (%)
Стабильная стенокардия	21 (60,00)	33 (91,70)
-I ФК	1 (2,87)	–
-II ФК	12 (34,28)	18 (50,00)
-III ФК	8 (22,85)	15 (41,70)
-IV ФК	–	–
ХСН	26 (74,29)	33 (91,67)
-I ФК	2 (5,71)	–
-II ФК	7 (20,00)	11 (30,56)
-III ФК	12 (34,29)	15 (41,67)
-IV ФК	5 (14,29)	7 (19,44)
Всего	29 (83)	36 (100)

назначались 69 % пациентов контрольной группы и 70 % пациентов анализируемой группы (рис. 1). Установлено, что значительное место среди назначений имели препараты из группы ИАПФ и БРА: среди пациентов контрольной группы 57 % больных принимали ИАПФ, 31 % – БРА; в анализируемой группе 47 % пациентов назначались ИАПФ, 50 % – БРА. Значительно реже в листах назначения присутствовали препараты группы антагонистов кальция, их принимали 14 % пациентов контрольной группы и 25 % пациентов анализируемой группы (рис. 1).

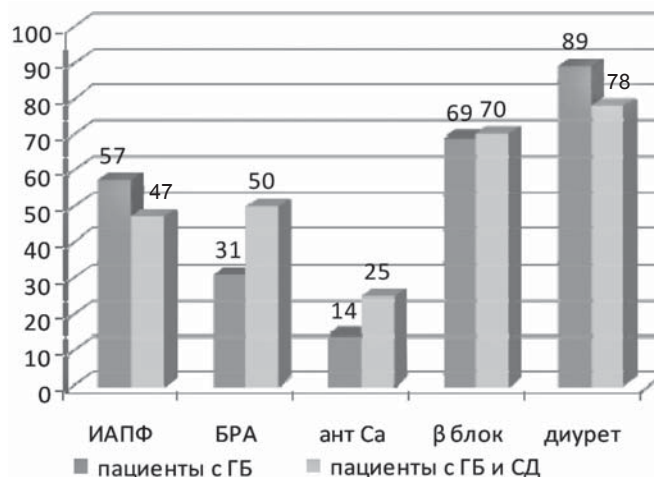
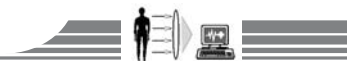


Рис. 1. Частота назначения препаратов первой линии (%).

Из данных, приведенных выше, следует: как при лечении ГБ без сопутствующего СД, так и при наличии СД 2 типа врачи отдают предпочтение диуретикам и бета-блокаторам. При этом разница в частоте назначения пациентам анализируемой и контрольной группы недостоверна ($p > 0,05$). Учитывая способность обеих групп влиять на углеводный метаболизм, с одной стороны, мы ожидали увидеть меньшее количество назначений диуретиков и бета-блокаторов у пациентов с сопутствующим СД, с другой стороны, необходимо принять во внимание, что 83 % пациентов контрольной группы и 100 % больных с СД и АГ имели коморбидную сердечно-сосудистую патологию: ИБС – стабильную стенокардию и ХСН. Поэтому назначение бета-блокаторов и диуретиков объяснялись наличием других показаний у данных больных.



Среди ИАПФ чаще остальных назначался эналаприл (10 назначений в контрольной группе и 7 в анализируемой) и периндоприл (7 и 12 назначений соответственно). Также пациенты принимали лизиноприл (2 и 4 назначения). Значительно реже встречались каптоприл (его принимал 1 пациент из контрольной группы) и рамиприл (2 пациента группы с ГБ и СД).

Представителем группы БРА, в основном, был лозартан (10 назначений в контрольной группе и 15 – в анализируемой), также в листах назначения присутствовали валсартан (1 и 2 назначения соответственно) и олмесартан (у 1 пациента анализируемой группы).

В группе антагонистов кальция врачи отдавали предпочтение амлодипину (4 назначения в контрольной группе и 5 – в анализируемой). В группе пациентов с ГБ и СД 2 типа 2 человека принимали нифедипин, 1 – лерканидипин.

Из препаратов группы бета-блокаторов пациенты контрольной группы принимали бисопролол (22 назначения из 24), 2 пациентам был назначен бетаксоллол. В назначениях пациентов анализируемой группы встречались следующие препараты: бисопролол (13 назначений), карведилол (6 назначений), небиволол, метопролол (по 2 назначения соответственно), бетаксоллол и атенолол (по 1 назначению). Как видим, 21 назначение бета-блокаторов из 25 пациентам с ГБ и СД было сделано в соответствии с всемирными и общеевропейскими рекомендациями.

Среди диуретиков несомненное лидерство отдавалось гидрохлортиазиду (20 назначений в каждой группе), что объясняется различными комбинациями этого диуретика с антигипертензивными препаратами других групп в одном препарате. Помимо гидрохлортиазида назначались такие мочегонные средства: торасемид (7 назначений в контрольной группе и 6 – в анализируемой), индапамид (3 и 2 назначения соответственно), фуросемид (1 и 4 назначения), в группе больных АГ и СД также были отмечены спиронолактон (2 назначения), триамтерен (1) и хлорталидон (1 назначение). К сожалению, только трем из 36 пациентов с ГБ и СД были назначены тиазидоподобные диуретики в соответствии с рекомендациями BOO3, ESH, ESC, JNC VII, BSH и национальными стандартами терапии.

Анализ частоты монотерапии показал, что по одному препарату первой линии было назначено лишь 11% пациентов с ГБ и только 6 % пациентов с ГБ и СД 2 типа. Это объясняется наличием в обследуемой выборке больных тяжелой стадии ГБ (II и III), резистентной к монотерапии, а также наличием

у пациентов в обеих группах таких заболеваний, как ИБС, ХСН, нефропатия, которые также являются показаниями для назначения обсуждаемых групп препаратов. Пациенты обеих групп преимущественно принимали комбинированную терапию из 2 и более препаратов первой линии (табл. 2).

Относительно перспективных групп препаратов “второй линии”, таких как агонисты имидазолиновых рецепторов и прямых ингибиторов ренина, нужно отметить: ни в анализируемой, ни в контрольной группе эти препараты не назначались.

Проводя анализ листов врачебных назначений, было установлено, что пациенты как с ГБ, так и с ГБ и СД 2 типа принимали большое количество лекарственных средств. Первой категории больным врачи назначали от 4 до 15 фармакологически активных веществ (в среднем $9,08 \pm 2,90$ в 1 истории болезни). Больные с сопутствующим СД 2 типа принимали от 7 до 18 действующих веществ (в среднем $11,23 \pm 3,04$).

Учитывая, что оптимальное количество назначаемых одновременно лекарственных средств – 4 препарата, следует отметить: назначения врачей превышали рекомендуемую норму. При выборе оптимального антигипертензивного препарата для больного всегда необходимо учитывать наличие осложнений и сопутствующих заболеваний. Так, например, ИАПФ (или БРА) будет оптимальным препаратом для пациента с диабетической нефропатией или ХСН, так как он помимо гипотензивного эффекта обладает также кардио- и нефропротективным действием. Высокоселективные бета-блокаторы будут препаратами выбора у пациентов с ГБ и СД при наличии ИБС, ХСН, тахикардии (тахикардии), а также у лиц молодого возраста с высокими цифрами диастолического давления и ночными подъемами АД. Антагонисты кальция (дигидропиридинового ряда) более корректно назначать при изолированной систолической гипертензии в пожилом возрасте, а также при наличии ИБС и брадикардии. Тиазидоподобные диуретики преимущественно рекомендованы пациентам с ГБ и СД в малых дозах при Na-зависимой форме АГ, у лиц пожилого возраста, при наличии отеочного синдрома в комбинированной терапии с ИАПФ, “сартанами”, антагонистами кальция. Таким образом, при использовании рационального подбора лекарственных средств возможна коррекция нескольких патологических состояний с помощью одного препарата, что позволит оптимизировать количество назначений.

Таблица 2

**Комбинации препаратов первой линии
(цифрами указано количество историй болезни, в которых встретились указанные комбинации)**

	БРА		БАБ		Диур		Ант Са		БАБ+ диур		Ант Са +БАБ		Ант Са +диур	
	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД	АГ	АГ и СД
ИАПФ	–		3		6	3	3		8	3	3	3		
БРА	1		–		1	1	–		7	13	–		2	1
БАБ	–		–		2	2	–		–		–		–	
Диур	–		–		–		–		–		1		–	



Выводы

Лечение АГ с сопутствующим СД 2 типа в практическом здравоохранении в целом соответствует рекомендациям ВООЗ и национальным стандартам: в качестве основных средств назначаются антигипертензивные препараты “первой линии”.

Врачи отдают предпочтение бета-блокаторам и тиазидным диуретикам (в частности, гидрохлортиазиду), что объясняется частым сочетанием АГ с ИБС: стабильной стенокардией и ХСН, однако редко назначают антагонисты кальция.

В обеих клинических группах (как при ГБ, так и при ГБ и СД 2 типа) прослеживается назначение нерационально большого количества действующих веществ.

Как видим, практикующему врачу довольно сложно быстро реагировать на постоянно обновляющиеся научные данные относительно особенностей клинической фармакологии антигипертензивных лекарственных препаратов, которые рекомендуется использовать пациентам с СД 2 типа. Поэтому внедрение в практическое здравоохранение такого “помощника врача”, как клинический провизор является жизненно необходимым в современной медицине.

Практические рекомендации

В комбинированных схемах фармакотерапии следует

увеличить назначение препаратов группы антагонистов кальция и снизить количество назначений неселективных бета-блокаторов, отдавая предпочтение лишь высокоселективным представителям этой группы, таким как небиволол и биспролол или с дополнительным альфа-блокирующим действием (карведилол).

При назначении диуретических средств рекомендуется заменить тиазидный диуретик гидрохлортиазид на тиазидоподобный диуретик индапамид, метаболическая нейтральность которого доказана в клинических исследованиях.

В случае наличия противопоказаний для назначения препаратов выбора необходимо более активно использовать агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

Также рекомендовано снизить общее количество назначаемых препаратов при лечении пациентов с ГБ, ГБ и СД и другими сопутствующими заболеваниями, отдавая предпочтение препаратам “первой линии” и выбирая лекарственный препарат, который будет иметь сразу несколько показаний у одного пациента.

Для оптимизации антигипертензивной терапии больным с СД необходимо проводить консультацию клинического провизора.

Список литературы

1. Weycker D. Excess risk of diabetes in persons with hypertension / D. Weycker, G.A. Nichols, M. O’Keeffe-Rosetti et al. // *J. Diabet. Comlic.* – 2009. – Vol. 23(5). – P. 330–336.
2. Whiting D.R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / D.R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87. – P. 311–321.
3. Ferrannini E. Diabetes and hypertension: the bad companions / E. Ferrannini, W.C. Cushman // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 601–610.
4. Jiang B. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population / B. Jiang, Y. Liu, Y. Liu et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41. – P. 925–933.
5. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34(28). – P. 2159–2219.
6. NICE clinical guideline 127. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults // *British Hypertension Society recommendation 2011*. Retrieved from www.nice.org.uk/guidance/CG127.
7. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes – 2012 // *DiabetesCare.* – 2012. – Vol. 35(1). – P. S4–S10.
8. Cheng J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular death, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis / J. Cheng, W. Zhang, X. Zhang et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174.
9. Iwai M. Calcium Channel Blocker Azelnidipine Reduces Glucose Intolerance in Diabetic Mice via Different Mechanism than Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan / M. Iwai, H.-Sh. Li, R. Chen et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 319. – P. 1081–1087.

10. Маколкин В.И. Позиция бета-адреноблокаторов и диуретиков в обновленных Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2009) [Электронный ресурс] / В.И. Маколкин // *Лечащий врач* – 2010. – №7. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/07/15063169/>.

References

1. Weycker, D., Nichols, G. A., O’Keeffe-Rosetti, M., Edelsberg, J., Vincze, G., Khan, M., & Oster, G. (2009) Excess risk of diabetes in persons with hypertension. *J. Diabet. Comlic.* 23(5), 330–336. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.04.002.
2. Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2010) IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87, 311–321. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
3. Ferrannini, E., & Cushman, W. C. (2012) Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*, 380, 601–610. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60987-8.
4. Jiang, B., Liu, Y., Liu, Y., Fang, F., Wang, X., & Li, B. (2014) Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. *Mol. Biol. Rep.*, 41, 925–933. doi: 10.1007/s11033-013-2937-0.
5. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., et al. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.*, 34(28), 2159–2219.
6. (2011) NICE clinical guideline 127. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. *British Hypertension Society recommendation* Retrieved from www.nice.org.uk/guidance/CG127.
7. (2012) American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care*, 35(1), S4–S10. doi: 10.2337/dc12-s004.
8. Cheng, J., Zhang, W., Zhang, X., Han, F., Li, X., He, X., et al. (2014) Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors



- and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular death, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 174. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
9. Iwai, M., Li, H.-Sh., Chen, R., Shiuchi, T., Wu, L., Min, L.-J., et al. (2006) Calcium Channel Blocker Azelnidipine Reduces Glucose Intolerance in Diabetic Mice via Different Mechanism than Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319, 1081–1087.
10. Makolkin, V. I. (2010) Poziciya beta-adrenoblokatorov i diuretikov v obnovlennykh Europeyskikh rekomendaciyakh po arterialnoy hipertenzii (2009) [The position of beta-blockers and diuretics in the updated European Guidelines on Hypertension (2009)]. *Lechashchiy vrach*, 7. Retrieved from <http://www.lvrach.ru/2010/07/15063169>. [in Russian].

Сведения об авторах:

Зупанец И. А., д. мед. н., зав. каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет.
Рудык Ю. С., д. мед. н., зав. отделом клинической фармакологии и фармакотерапии, ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Герасименко Е. В., к. мед. н., доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, E-mail: gerasimenkohelen@rambler.ru.

Ильченко Е. Д., студент 5 курса специальности «Фармация», Национальный фармацевтический университет.

Поступила в редакцию 25.06.2014 г.



UDC: 616.61-036.1-78:[616.12-008.331.1:616.1-06+577.112]

V. A. Vizir, O. G. Ovska, A. S. Sadomov

Arterial hypertension, cardiovascular remodeling and plasma level of osteopontin in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: End-Stage Renal Disease, Hemodialysis, Hypertension, Osteopontin, Candesartan.

Aim. Large population-based studies acknowledge that patients with chronic kidney disease have a high risk of cardiovascular diseases regardless of etiology, especially in its late stages. The aim of this study was to investigate the features of arterial hypertension, cardiovascular remodeling and plasma level of osteopontin in dynamics of candesartan therapy, as well as to identify the relationships between studied parameters in patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis.

Methods and results. 50 patients were performed ambulatory blood pressure monitoring, the plasma level of osteopontin was determined by ELISA method, standard echocardiography and ultrasonography of common carotid after treatment of candesartan during 12 weeks.

Conclusion. The results indicate that the use of candesartan cilexetil in hemodialysis populations promotes regression of left ventricular hypertrophy and vascular remodeling indices, has antihypertensive effect.

Артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярне ремоделювання та плазмовий рівень остеопонтину в пацієнтів із кінцевою стадією хронічної хвороби нирок на гемодіалізі

V. A. Vizir, O. G. Ovska, A. S. Sadomov

Масштабні популяційні дослідження свідчать, що пацієнти з термінальною нирковою недостатністю мають високий ризик розвитку серцево-судинної патології. Мета роботи полягала в дослідженні особливостей артеріальної гіпертензії, кардіоваскулярного ремоделювання та плазмового рівня остеопонтину в динаміці терапії кандесартаном цилексетилом, а також виявлення взаємозв'язків між цими показниками в пацієнтів на програмному гемодіалізі. 50 хворим виконали добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію, доплерографію сонних артерій, імуноферментне визначення плазмового рівня остеопонтину до та після 12-тижневого лікування кандесартаном. Результати свідчать, що лікування кандесартаном сприяє регресу гіпертрофії лівого шлуночка та показників судинного ремоделювання, препарат має антигіпертензивний ефект, а також знижує концентрацію остеопонтину.

Ключові слова: кінцева стадія хронічної хвороби нирок, гемодіаліз, артеріальна гіпертензія, остеопонтин, кандесартан.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 24–27

Артериальная гипертензия, кардиоваскулярное ремоделирование и плазменный уровень остеопонтина у пациентов с конечной стадией хронической болезни почек на гемодиализе

V. A. Vizir, E. G. Ovska, A. S. Sadomov

Масштабные популяционные исследования свидетельствуют, что пациенты с терминальной почечной недостаточностью имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Целью исследования стало изучение особенностей артериальной гипертензии, кардиоваскулярного ремоделирования и плазменного уровня остеопонтина под влиянием терапии кандесартаном цилексетилом, установление взаимосвязей между изучаемыми показателями у пациентов на программном гемодиализе. 50 больным проведено суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, доплерография сонных артерий, иммуноферментное определение плазменного уровня остеопонтина до и после 12-недельного лечения кандесартаном. Полученные данные свидетельствуют, что прием кандесартана способствует регрессу гипертрофии левого желудочка и показателей сосудистого ремоделирования, препарат обладает антигипертензивным эффектом, а также снижает концентрацию остеопонтина.

Ключевые слова: конечная стадия хронической болезни почек, гемодиализ, артериальная гипертензия, остеопонтин, кандесартан.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 24–27

Large population-based studies acknowledge that patients with chronic kidney disease (CKD) have high risk of cardiovascular (CV) diseases regardless of etiology, especially in its late stages. Deceleration of glomerular filtration on every 10 mL/min increases cardiovascular risk and risk of death from any causes up to 20 %, that reaches the maximum level in patients on renal replacement therapy [2,11]. Lesion of cardiovascular system in subjects suffering from CKD occurs in different pathogenic mechanisms simultaneously. One of the main factors of development the CV remodeling in dialysis patients is arterial hypertension (AH). It occurs as a result of volume overload, anemia and existing arteriovenous fistula [3]. Further the number of investigators pay a special attention to bone mineral violations in the development of the CV remodeling, specifically to

high level of phosphate and vascular calcification (VC) [5,18]. The extracellular phosphate mechanism of action is induction of the osteoblastic differentiation factors. One of this factors is osteopontin (OP) [10]. As pleiotropic cytokine this major noncollagenous bone matrix protein is expressed in mineralized tissue and synthesized by fibroblasts, osteoblasts, smooth muscle and endothelial cells [6, 23]. OP regulation is not completely investigated yet. But there are results of the protein activity stimulation due to activity of proinflammatory cytokines, angiotensin II [12]. Literature data indicate the expression of OP in hypertrophied myocardium [1]. This cytokine is believed to cause smooth muscle cells proliferation and elastic membrane degradation, thus to trigger processes of vascular remodeling. The negative role of OP in the development of diastolic dysfunction in patients



with essential hypertension was proved by Nakayama [et al.] [19]. Achieving target values of blood pressure (BP) in dialysis patients often have difficulties on the one hand due to the threat of the intra-dialysis hypotension, and on the other – there is the need to normalize BP as the primary objective in the way of preventing cardiovascular complications. The importance of this fact was confirmed in meta-analysis of 8 large studies (1679 hemodialysis patients), they shows that the normalization of BP was associated with reduced risk of cardiovascular events and mortality, as well as reduced risk of death from all causes [14].

In the treatment of hemodialysis patients, angiotensin receptor blockers II (ARBs) have several advantages, due to the efficiency, safety, improvement of survival rates, that have been demonstrated in several large-scale studies [15]. The effect of ARBs to the level of OP is not studied yet. Thus, Kurata M. et al. showed the ability of valsartan to reduce plasma levels of OP during treatment patients with arterial hypertension [16]. It reduction of the expression of OP mRNA was showed experimentally on rats according to the action of candesartan by Hatanka Y. et al. [13].

The significant role belongs to OP level in processes of bone and mineral disorders, it is expected of OP possible participation in the development of VC during the treatment of hemodialysis patients. A single focus of these processes that ultimately lead to a negative outcome in patients on renal replacement therapy, the interest is presented in the study of the plasma levels of OP, the development of approaches for its quantitative assessment and feasibility study of the pharmacological effect on the level of this marker.

The aim of this study was to investigate the features of the OP, AH, CV plasma level remodeling in dynamics of candesartan therapy, as well as to identify the relationships between studied parameters in patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis.

Material and methods

The main study group included 50 patients (24 female, 26 male), average age $49,1 \pm 11,4$ years, average dialysis experience $100,0 \pm 58,12$ months, with prior arterial hypertension $116,4 \pm 43,7$ months, who received renal replacement therapy by hemodialysis in Municipal Institution «City Hospital № 7» Zaporozhye Region. Criteria for inclusion to the study were: duration of renal replacement therapy ≥ 3 months; age 18 - 70 years; weekly dialysis time at least 12 hours; index of hemodialysis adequacy for $eKt/v \geq 1,2$; C-reactive protein ≤ 5 mg/L; agreement to participate in the study. Exclusion criteria were: diabetes mellitus; myocardial infarction; symptomatic stable manifest angina; heart failure NYHA III-IV; acute infectious processes of different etiology, that were diagnosed within last 3 months; oncological diseases. Control group included 20 healthy volunteers (12 – women, 8 – men), average age $48,2 \pm 12,2$ years.

In all included patients level of hemoglobin, albumin, total cholesterol, body mass index (BMI) were determined. Before treatment and after 12 weeks of treatment with candesartan, patients were examined in the following scope: level of OP was determined by ELISA method using kits «EnzoLifeSciences» (USA) and enzyme immunoassay analyzer SIRIO S (Italy). Standard echocardiography and ultrasonography of common carotid arteries were performed on My Lab 50X «ESAOTE» (Italy). Also myocardial mass of myocardium (MM) by De-

vereux was calculated [7] with the measurement of left ventricle mass index (LVMI). Left ventricular hypertrophy was defined as $LVMI \geq 134$ g/m² in men and ≥ 110 g/m² in women. Diameter of common carotid arteries (D CCA), the resistivity index (RI), pulsativity index (PI), and the thickness intima-media complex (cIMT) were evaluated. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in the peri-dialysis period using apparatus of the digital automatic blood pressure monitor registration «CardioTens» (Hungary) was performed in all patients. In this case cuff was put on hand free from arteriovenous fistula. AH has been validated according to the NKF-KDOQI [20] and ESH / ESC [8] recommendations. All patients intook candesartan cilexetil per os in average dose $17,35 \pm 6,2$ mg.

Research results were processed by parametric and non-parametric statistical methods such as t-test for selection of unrelated variants and Mann-Whitney method. The difference was considered as reliable by $P < 0,05$. The data was presented as mean (M) \pm standard deviation (SD). Assessment of the relationship between pairs of independent features, expressed in a quantitative scale was performed using Pearson's rank correlation coefficient (r) or Spearman's (R), depending on the nature of the variables distribution. Digital data obtained in result of research were processed on a personal computer using software applications: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 and the standard version of SPSS 16.0 (USA).

Results and discussion

Analysis of baseline data showed the mean hemoglobin level of main group of patients $100,3 \pm 18,41$ g/l, albumin level $41,49 \pm 4,22$ g/l, total cholesterol level $4,97 \pm 0,94$ mmol/l, BMI $23,7 \pm 4,82$ kg/m².

Changes in 24-hour blood pressure monitoring after 12 weeks of treatment with candesartan are showed in table 1.

Table 1

Parameters of the ABPM in dynamics of treatment by candesartan (M \pm SD)

Parameter, unit of measurement	Before treatment, (n=50)	After treatment, (n=50)
mSBP, mmHg	134,14 \pm 18,75	120,22 \pm 11,83*
mDBP, mmHg	74,15 \pm 14,33	72,79 \pm 12,75
mPBP, mmHg	59,67 \pm 13,98	49,28 \pm 10,82*
*P<0,05		

It was noted the significant decrease of mean systolic blood pressure (mSBP) and mean pulse blood pressure (mPBP) after 12-weeks of treatment.

Changes of the cardiac remodeling parameters after treatment with candesartan cilexetil are showed in table 2.

Table 2

Parameters of cardiovascular remodeling in dynamics of treatment with candesartan (M \pm SD)

Parameter, unit of measurement	Before treatment, (n=50)	After treatment, (n=50)
LVMI, g/m ²	169,39 \pm 27,81	152,57 \pm 14,00*
D ACC, мм	6,13 \pm 0,49	6,11 \pm 0,51
RI, y.e.	0,65 \pm 0,05	0,52 \pm 0,02*
PI, y.e.	1,41 \pm 0,27	1,55 \pm 0,21
cIMT, mm	1,11 \pm 0,31	0,88 \pm 0,22*
*P<0,05		



After 12 weeks of treatment, significant decrease of LVMI from $169,39 \pm 67,81 \text{ g/m}^2$ to $152,57 \pm 54,00 \text{ g/m}^2$ (9,9%) was observed. As for the parameters of vascular remodeling, the indices of RI decreased significantly from $0,65 \pm 0,05$ relative value units to $0,52 \pm 0,02$ relative value units (20 %) after treatment. cIMT decreased from $1,11 \pm 0,31$ to $0,88 \pm 0,22$. PI increase was not significant.

In group of patients on program hemodialysis level of OP was significantly higher compared with the control ($246,23 \pm 50,31 \text{ ng/ml}$ vs $64,1 \pm 22,31 \text{ ng/ml}$). The candesartan treatment was accompanied with decreased levels of OP to $200,68 \pm 40,92 \text{ ng/ml}$ (on 18.5%) (table 3).

Table 3

Plasma level of osteopontin in dynamics of treatment by candesartan (M \pm SD)

Parameter, unit of measurement	Control group, (n=20)	Before treatment, (n=56)	After treatment, (n=56)	P
Osteopontin, ng/ml	64,1 \pm 22,31	246,23 \pm 50,31	200,68 \pm 40,92	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,05

Correlation analysis demonstrated a positive correlation between plasma level of OP and cIMT ($r = 0,33$, $p = 0,02$), between level of OP and mSBP ($r = 0,2$, $p = 0,024$), between OP and LVMI ($r = 0,23$, $p = 0,005$). After treatment with candesartan, due to OP level decrease and improvement of CV remodeling and blood pressure indices, this positive correlation has been preserved, although of the weak strength ($r = 0,2$, $p = 0,02$; $r = 0,21$, $p = 0,03$; $r = 0,22$, $p = 0,006$ respectively). Negative correlation of average strength between total cholesterol level and OP ($r = -0,24$, $p = 0,006$) was found. Obtained data allow suggesting plasma OP level as a marker of CV remodeling in patients who are treated by hemodialysis.

There was not found any correlation between the OP and age, gender, duration of AH, dialysis experience, albumin, hemoglobin level in these patients. Positive correlation was determined between the level of OP and body weight index ($r = 0,25$, $p = 0,001$).

Despite some particular success in the treatment of AH in hemodialysis patients, questions of cardiovascular remodeling are remaining still an unsolvable problem, that leads to negative consequences. Medications use for reduce activity of renin-angiotensin system is probably the only one tool in the treatment of these patients. Angiotensin receptor type I blockers have several advantages, that confirmed by the literature data [4, 9]. Our study revealed regression of LVH and its significant decrease. Regarding to the effect of ARBs on the plasma levels of OP, scientific sources give quite contradictory data.

The study EUTOPIA showed that ARBs olmesartan has the ability to reduce plasma levels of OP. Authors attributed this fact to possible inflammatory marker [17]. In this case, despite the fact that the level of C-reactive protein is within the reference ranges for all patients who had increased levels of OP, in comparison with the control group. That may indicate non-inflammatory nature of this marker. Concerning the relationship between the level of OP and vascular remodeling, it should be noted that some researchers have found any [17], other researchers have found these links [21]. Clearly, the role of OP in processes of CV remodeling needs further clarification. Study of the OP role in the development of cardiovascular calcification in patients on hemodialysis seems to be rather challenging.

Conclusions

1. Plasma levels of OP are significantly higher in the hemodialysis patients compared to the control group ($246, 23 \pm 50,31$ vs $64,1 \pm 21,31 \text{ ng/ml}$).

2. Candesartan treatment was associated with significant reduction of the mSBP, mDBP, mPBP, decreasing plasma OP by 18,5%, decreasing LVMI by 9,9%, reducing RI by 20%.

3. It was found positive correlations between plasma levels of OP and cIMT, mSBP, LVMI, that were measured after treatment with candesartan.

It is interesting to study the role of OP in the development of vascular calcification in hemodialysis patients, the study of long-term effects of therapy with candesartan on cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease.

References

- Vizir, V. A., & Berezin, A. E. (2010) Osteopontin kak novyj biologicheskij marker kardiovaskulyarnogo remodelirovaniya [Osteopontin as a new biological marker of cardiovascular remodeling]. *Krovoobih ta hemostaz*, 1/2, 42–47. [in Ukrainian].
- Garsia-Donaire, J. A. (2013) Kardio-vaskulyarno-renalnie svyazi v kardiorrenalnom kontinuueme [Cardio-vascular-renal connection in cardiorenal continuum]. *Nefrologiya*, 17(1), 11–19. [in Russian].
- Rtischeva, O. V., & Kalev, O. F. (2011) Osobennosti strukturnogo remodelirovaniya miokarda u bolnikh arterial'noj gipertenziej, nahodyaschikhsya na gemodialize [Features of structural remodeling in hypertensive patients on hemodialysis]. *Klinicheskaya nefrologiya*, 2, 35–39. [in Russian].
- Barra, S., Vitagliano, A., Cuomo, V., Vitagliano, G., & Gaeta, G. (2009) Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers. *Expert Opin. Pharmacother*, 10(2), 173–189. doi: 10.1517/14656560802653180.
- Cecilia, M. Giachelli. (2009) The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney International*, 75, 890–897. doi: 10.1038/ki.2008.644.
- Denhardt, D. T., Noda, M., & O'Regan, A W. (2007) Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.*, 117, 1055–1061.
- Devereux, R.,B., Alonso, D. R., & Lutas, E. M. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.*, 57, 450–458. doi: 10.1016/0002-9149(86)90771-X.
- (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.
- Friedman, O., McAlister, F. A., Yun, L., Campbell, N. R, Tu (2010) Canadian hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario. *Am. J. Med.*, 123(2), 173–181.
- Cecilia, M. Giachelli, Mei Y. Speer, Xianwu Li, Rupak M. Rajachar and Hsueh Yang (2005) Regulation of vascular calcification: Roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res.*, 96, 717–722.
- Glynn, L. G., Reddan, D., & Newell, J. (2007) Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland communiti-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.*, 22(9), 2586–2594.



12. Grau, J. B., Poggio P., & Sainger, R. (2012) Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease. *Annals of Thoracic Surgery*, 93(1), 79–86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.036.
13. Hatanaka, Y., Umekawa, T., Iguchi, M., & Kurita, T. (2005) Evaluation of the crystal inhibitory effect of angiotensin II type I receptor blocker in ethylene glycol treated rat kidney. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 96(4), 487–494.
14. Heerspink, H. J., Ninomiya, T., Zoungas, S., De Zeeuw, D., Grobbee, D. E., & Jardine, M. J. (2009) Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373, 1009–1015. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60212-9.
15. Jula, K., Inrig (2010) Antihypertensive Agents in Hemodialysis Patients: A Current Perspective. *Semin Dial.*, 23(3), 290–297. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00697.x.
16. Kurata, M., Okura, T., Irita, J., Enomoto, D., Nagao, T., & Jotoku M. (2011) Angiotensin II receptor blockade with valsartan decreases plasma osteopontin levels in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.*, 25(5), 334–339. doi: 10.1038/jhh.2010.73.
17. Lorenzen, J. M., Neunhöffer, H., David, S., Kielstein, J. T., Haller, H., & Fliser, D. (2010) Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension--results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*, 209(1), 184–188. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.009.
18. Lullo, L. D., Floccari, F., & Santoboni, A. (2013) Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *J Nephrol.*, 26(4), 739–744. doi: 10.5301/jn.5000290.
19. Nakayama, H., Nagai, H., Matsumoto, K., Oguro, R., Sugimoto, K., Kamide, K., Fujio, Y. (2011). Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population. *Hypertension Research*, 1141–1146. doi: 10.1038/hr.2011.102.
20. (2005) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis. *Am J Kidney Dis.*, 45, 1-1537.
21. Sakurabayashi-Kitade, S., Aoka, Y, Nagashima, H., Kasanuki, H., Hagiwara, N., & Kawana, M. (2009) Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis*, 206(1), 54–60.
22. Takahashi, A., Takase, H., & Toriyama, T (2006) Candecartan, an angiotensin II type -1 receptor blocker, reduced cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis-a randomized study. *Nephrol Dial Transplant.*, 21(9), 2507–2512.
23. Uaesoontrachoon, K., Yoo, H., Tudor, E., Pike, R., Mackie, E., & Pagel, C. (n.d.). Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2303–2314. doi: 10.1016/j.biocel.2008.03.020.

Information about authors:

Vizir V.A., D. of med. Sc., Professor, Head of department of internal diseases №2, Zaporizhzhia State Medical University.

Ovska O.G., MD, Postgraduate of department of internal diseases №2, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: docalen@rambler.ru.

Sadomov A.S., PhD, Assistant of department of internal diseases №2, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 23.09.2014 г.



УДК: 616.15 – 074:577.12]:616.61 – 001]:616 – 001- 031.2

Ю. Л. Підгайний

Динаміка біохімічних показників сироватки крові при травматичних пошкодженнях нирок

Запорізький державний медичний університет,

КУ «Запорізька міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги»

Ключові слова: політравма, потерпілі, азотовидільна функція нирок, пошкодження нирки.

В Україні щорічно отримують травми різного ступеня тяжкості більше ніж 4,5 млн людей (до 10% населення країни); пошкодження нирок при політравмі виявляють у 26,4% випадків і посідають 2–3 місце серед ушкоджень органів черевної порожнини та заочеревинного простору. З метою вивчення функції нирок та життєво важливих органів і систем у 108 хворих лабораторними методами вивчені основні клініко-біохімічні показники крові і сечі, УЗС і КТ нирок та органів черевної порожнини. Встановили, що політравма частіше зустрічається в потерпілих чоловічої статі (73,5%) середнього віку; у перші 7–10 днів у 42% пацієнтів виникає порушення азотовидільної функції нирок та у 84% хворих активується зідна система крові.

Динамика биохимических показателей сыворотки крови при травматических повреждениях почек

Ю. Л. Подгайный

В Украине ежегодно получают травмы разной степени тяжести более 4,5 млн человек (до 10% населения страны); повреждения почек при политравме выявляют 26,4% случаев и занимают 2–3 место среди поврежденных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. С целью изучения функции почек и жизненно важных органов и систем у 108 больных лабораторными методами изучены основные клинико-биохимические показатели крови и мочи, УЗС, КТ почек и органов брюшной полости. Установлено, что политравма чаще всего случается у потерпевших мужского пола (73,5%) среднего возраста; в первые 7–10 суток у 42% пациентов возникает нарушение азотовыделительной функции почек и у 84% больных активизируется свертывающая система крови.

Ключевые слова: политравма, потерпевшие, азотовыделительная функция почек, повреждение почек.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 28–31***Dynamics of biochemical parameters of blood serum in kidney injuries**

Yu. L. Podgainiy

Aim. Annually injuries of varying severity are registered in more than 4,5 million people (up to 10% of the population) in Ukraine; renal injury in polytrauma is detected in 26,4% of cases and takes 2 – 3 place of injury of the abdominal cavity and retroperitoneal space. In order to study the kidney function and other vital organs systems 108 patients were examined.

Methods and results. Laboratory methods (clinical and biochemical parameters of blood and urine tests), ultrasound and CT scans of the kidneys and abdominal organs were used.

Conclusion. It was established that polytrauma often occurs in males (73,5%) of middle-age. 42% of patients presented renal function violation - nitrogen excretion and 84% of patients had activated blood coagulation in the first 7 – 10 days of injury.

Key words: Polytrauma, Disaster Victims, Kidney Function Tests, Kidney Injury.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 28–31*

Стрімкий прогрес науки і техніки, прискорення ритму та темпів сучасного життя призводять до росту екстремальної патології, до якої відносять і політравму [1, 2, 5]. Особливістю сьогодення є збільшення кількості аварій, техногенних катастроф, що характеризуються зростанням числа постраждалих та різноманітним травматичним ушкодженням [3, 6].

Згідно із даними ВООЗ, частота політравми збільшилась за останнє десятиріччя на 15% і при механічній травмі становить 20–25% випадків. Отже, зі зростанням захворюваності та летальності [4, 7, 8] питання політравми набуло епідеміологічного характеру. В Україні щорічно травми різного ступеня тяжкості отримують більше ніж 4,5 млн людей, що становить майже 10% від усього населення країни. В останні роки внаслідок травматичних ушкоджень у нашій державі гине щорічно більше ніж 60 тис. людей [4].

Найчастіше, за даними Hammad F. (2010), при політравмі виникає ушкодження кінцівок, що спостерігається у 86% випадків (I місце), 69% осіб отримують травму голови (II місце), 62% – травму грудної клітини та її органів (III місце).

Пошкодження органів живота та заочеревинного простору посідають четверте місце і зустрічаються у 36% пацієнтів. Серед останніх травматичних ушкоджень нирок виявляються у 26,4% випадків і посідають 2 – 3 місце серед уражень органів черевної порожнини і заочеревинного простору, що потребує розробки нових методів їхньої діагностики та лікування.

Мета роботи

Вивчити функціональний стан нирок та життєво важливих органів і систем у потерпілих із пошкодженнями нирок при політравмі.

Пацієнти і методи дослідження

Спостерігали 108 хворих, які лікувалися у відділенні сумісної травми Запорізької лікарні ШМД у 2011–2013 рр. Чоловіків було 79 осіб (73,5%), а жінок – 29 (26,5%). Середній вік становив $45,5 \pm 29,5$ року. У 56 (52%) хворих сумісна травма виникла внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (ДТП), після падіння з висоти – у 31 (29,5%) випадку, а у 21 пацієнта (18,5%) – унаслідок побиття. Множинна травма спостерігалась у 7 (6%) потерпілих, сумісна травма – у 66



(61%), політравма – у 36 (33%). Травматичний шок різного ступеня – у 36 (33%) травмованих. Під час шпиталізації хворих і через 1,7–10, 14–20 та 30 діб проводили загально клінічне дослідження аналізу крові та сечі, функціональний стан нирок вивчали за вмістом креатиніну в крові, печінки – за рівнем білірубину в крові, стан згортальної системи вивчався за рівнем протромбінового індексу, гематокриту, фибриногенів А та В, досліджували кислотно-лужну рівновагу (КЛР). УЗД нирок, печінки та селезінки, рентгенологічне дослідження, КТ внутрішніх органів виконували під час надходження потерпілих до стаціонару згідно з показаннями.

Одержані результати дослідження опрацьовані на персональному комп'ютері Pentium III параметричними методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програмних пакетів Excel (Microsoft Corp., США) і Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). Імовірність безпомилкового прогнозу (р) визначали з використанням критерію Стьюдента (t), визначення наявності вірогідного зв'язку між статистичними сукупностями здійснювали за критерієм згоди Пірсона (χ^2). При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати та їх обговорення

Вивчення азотовидільної функції нирок у потерпілих на 1 добу засвідчило підвищення рівня креатиніну крові (табл. 1) до $116,2 \pm 25,7$ мкмоль/л ($p < 0,1$), що було невірогідно вище за норму ($74,8 \pm 4,4$ мкмоль/л). Водночас із 108 потерпілих у 39 (42%) осіб рівень креатиніну коливався.

У цих хворих гіперкреатинінемія спостерігалась на тлі

чималих гемодинамічних порушень, які характеризувались зниженням систолічного артеріального тиску до 70 ± 15 мм. рт. ст., зниженням гемоглобіну крові до $76 \pm 6,6$ г/л і кількості еритроцитів – до $2,8 \pm 0,4 \times 10^9$ /л, змінням кислотно-лужного балансу внаслідок вентиляційної, гемічної та тканинної гіпоксії.

Незважаючи на проведення інтенсивної інфузійної терапії, рівень креатиніну у крові в потерпілих із травмою нирок при політравмі поступово зростає. Так, при дослідженні цього показника через 7-10 діб він виявився вірогідно підвищеним до $132,9 \pm 30,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Зростання рівня креатиніну у 55 (55%) хворих зумовлювалось одночасним розвиненням клініки синдрому поліорганної недостатності (ПОН), зокрема і порушенням азотовидільної функції нирок.

Через 14 - 20 діб на тлі стабілізації та нормалізації показників гемодинаміки і загального стану хворих спостерігається нормалізація рівня креатиніну. Але і в цей термін він залишався підвищеним на 15,2% щодо норми і становив $113,7 \pm 24,6$ мкмоль/л ($p > 0,05$) у 17 (15,8%) пацієнтів, що можна пояснити значним ступенем травматичних ушкоджень тканин і розвитком синдрому взаємного обтяження.

Через 30 діб креатинін крові в потерпілих з ушкодженням нирок не відрізнявся від норми. Тільки у 2 (1,85%) травмованих рівень креатиніну крові був вище норми, сягав $402 \pm 28,7$ мкмоль/л і $398 \pm 27,7$ мкмоль/л відповідно. Вони померли на 31 та 33 добу після шпиталізації від ускладнень легенів і черевної порожнини.

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників сироватки крові при пошкодженні нирки в потерпілих із політравмою

Показник (од. виміру)	Статистичний показник	Норма (середнє значення)	Термін (доба)			
			1 - 3	7 - 10	14	30
Креатинін (мкмоль/л)	M	71,6	116,2	132,9	113,7	90,3
	m±	4,4	25,7	30,4	11,3	9,3
	n	30	108	104	99	69
	p	-	< 0,1	< 0,05	> 0,05	< 0,1
Білірубін (мкмоль/л)	M	14,5	24,8	22,5	18,4	16,3
	m±	3,0	4,3	4,7	3,8	4,0
	n	30	108	102	94	70
	p	-	< 0,05	< 0,1	> 0,5	> 0,5
К (ммоль/л)	M	4,3	4,05	4,0	3,8	4,1
	m±	0,1	0,2	0,2	0,15	0,2
	n	30	108	103	102	68
	p	-	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
Na (ммоль/л)	M	142,5	143,3	144,2	145,1	139,4
	m±	8,0	3,5	3,6	3,5	4,7
	n	30	107	105	104	68
	p	-	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,5
Ca (ммоль/л)	M	2,4	2,1	2,0	2,1	2,2
	m±	0,3	0,2	0,2	0,15	0,2
	n	30	107	105	104	68
	p	-	> 0,2	> 0,5	> 0,5	> 0,5
ПИ (%)	M	90	95	105	98	95
	m±	6	5	7	7	6
	n	30	108	104	103	75
	p	-	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
Фібриноген А (г/л)	M	2,5	4,9	5,2	2,9	2,3
	m±	0,5	1,42	1,14	1,3	1,4
	n	30	108	103	102	68
	p	-	< 0,1	< 0,05	< 0,2	< 0,2

Примітка: р – вірогідність відносно норми в межах від $118 \pm 25,7$ до $199 \pm 26,7$ мкмоль/л.



Одновременно відмічалось порушення функціональної здібності печінки. У першу добу перебування потерпілих у стаціонарі рівень білірубину у крові зростав до $24,8 \pm 4,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$) і був вірогідно вищим за норму ($13,5 \pm 4,6$ мкмоль/л). На 7 - 10 добу рівень показника практично не змінювався ($22,5 \pm 4,72$ мкмоль/л). Через 14 - 20 діб (на тлі нормалізації загального стану пацієнтів та проведення комплексного лікування) рівень білірубину у крові був у межах нормальних величин, що спостерігалось і на 30 добу спостереження.

Рівень електролітів крові в усіх пацієнтів, які знаходились під наглядом, майже не виходив за межі норми. Так, рівень натрію крові під час шпиталізації дорівнював $143 \pm 3,5$ ммоль/л, що не відрізнялось від норми ($146 \pm 8,0$ ммоль/л, $p > 0,5$). Протягом лікування він суттєво не змінювався, через 7 - 10 діб і на 20 добу становив $144 \pm 3,6$ ммоль/л ($p > 0,5$) та $145 \pm 3,5$ ммоль/л ($p > 0,5$) відповідно, що не відрізнялось від норми. На 30 добу рівень натрію крові сягав $139 \pm 4,7$ ммоль/л ($p > 0,5$).

Рівень калію сироватки крові під час надходження пацієнта до стаціонару становив $4,05 \pm 0,2$ ммоль/л, що невірогідно відрізнялось від норми ($4,4 \pm 0,3$ ммоль/л, $p > 0,5$). Під час лікування на 7 - 10 та 20 добу він невірогідно змінювався і дорівнював $4,0 \pm 0,2$ ммоль/л та $3,8 \pm 0,15$ ммоль/л відповідно. На 30 добу рівень калію несуттєво відрізнявся від норми і сягав $4,1 \pm 0,8$ ммоль/л. Тільки у 2 пацієнтів рівень калію сироватки крові становив $6,1$ ммоль/л, вони померли внаслідок ниркової недостатності на тлі септичних ускладнень.

Рівень кальцію крові під час шпиталізації дорівнював $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л, що невірогідно відрізнялось від норми ($2,4 \pm 0,3$ ммоль/л, $p > 0,5$). Протягом терапії він невірогідно змінювався в межах нормальних величин і через 30 діб дорівнював $2,23 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,5$), не відрізняючись від норми.

Аналізуючи показники коагулограми, виявили: на першу добу рівень гематокриту (ГК) вірогідно знижувався до $0,34 \pm 0,06$ л/л ($p < 0,02$) щодо норми ($0,49 \pm 0,04$ л/л). На 7 - 10 добу ГК продовжував зменшуватись ($0,31 \pm 0,075$ л/л, $p < 0,02$). Слід відзначити, що низькі величини ГК спостерігались у 83 (77%) хворих. На наш погляд та за даними багатьох авторів (Пашковський Е.В. і співавт., 2001), низькі цифри ГК у ці строки зумовлені не тільки крововтратою під час ушкоджень, а й тим, що в перші дні після травми дефіцит еритроцитів і плазми крові відносно пропорційний і надалі об'єм плазми збільшується шляхом надходження рідини з інтерстиційного простору, а завдяки цьому продовжує знижуватись деякий час ГК [5]. Через 14 діб спостереження

рівень гематокриту зростав і на 30 добу не відрізнявся від норми. Тільки у 34 (32%) хворих зі значними крововтратою та травматичними пошкодженнями на 14 добу і в 10 (9%) випадках на 30 добу ГК залишався нижче норми ($0,31 \pm 0,075$ л/л, $p < 0,02$).

У наших спостереженнях рівень протромбіну крові при шпиталізації становив $95 \pm 5\%$ ($p > 0,5$) і практично не відрізнявся від норми ($100 \pm 6\%$). Лише у 2 осіб (0,8%) був нижче норми на першу та третю добу ($70 \pm 4\%$) після надходження до стаціонару, що супроводжувалось значною крововтратою та великими гематомами в різних частинах тіла.

Через 7-10 діб протромбін крові дещо збільшувався ($105 \pm 7\%$, $p > 0,5$), але не відрізнявся від нормальних показників. На 14 та 30 добу показник залишався в межах попередніх величин і становив $98 \pm 7\%$ ($p > 0,5$) та $95 \pm 6\%$ ($p > 0,5$) відповідно.

При дослідженні показників згортальної системи в першу добу після травми виявилось невірогідне підвищення рівня фібриногену А ($4,98 \pm 1,42$ г/л, $p < 0,1$) щодо норми ($3,0 \pm 0,5$ г/л). Одночасно у 38 осіб (33%) виявлявся позитивний фібриноген В. На 7-10 добу відмічалось вірогідне підвищення фібриногену А ($5,16 \pm 1,14$ г/л, $p < 0,05$), а частота позитивного фібриногену В збільшувалась і спостерігалась у 88 (84%) постраждалих. Після проведення комплексної інфузійної терапії, що була спрямована на поповнення об'єму циркулюючої крові, поліпшення її реологічних якостей, мала місце тенденція до зниження та нормалізації фібриногену А та В на 14-20 добу, а до 30 доби майже в усіх хворих вони були в межах нормальних величин.

Висновки

1. Політравма найчастіше спостерігається серед осіб середнього віку ($45,5 \pm 29,5$ року) чоловічої статі (73,5%).

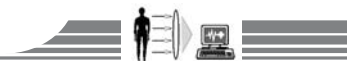
2. У 52% випадків причиною політравми є дорожньо - транспортна пригода.

3. У перші 7 - 10 діб після травми в 42% потерпілих виникає зниження азотовидільної функції нирок, за даними рівня креатиніну у крові ($132,9 \pm 26,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$). У пацієнтів зі значними гемодинамічними порушеннями і крововтратою спостерігається найбільш виражене порушення функції нирок та зростання рівня креатиніну у крові до $199,6 \pm 30,4$ мкмоль/л.

4. У пацієнтів із політравмою протягом перших 7 - 10 діб спостерігається підвищення активності зсідної системи (гіперкоагуляція) зі збільшенням рівня фібриногену А ($5,16 \pm 1,14$ г/л, $p < 0,05$) та появою у 84% випадків позитивного фібриногену В.

Список літератури

1. Агаджанян В.В. Организационные проблемы оказания помощи пострадавшим с политравмой / В.В. Агаджанян // Политравма. - 2012. - №1. - С. 5-9.
2. Березка Н.И. Оказание медицинской помощи при политравме на догоспитальном этапе: методические рекомендации / Н.И. Березка, И.З. Яковцев, Б.В. Гунько, С.В. Рынденко и др. - Харьков, 2010. - С. 1-2.
3. Довлатян А.А. Травма органов мочеполовой системы: руководство для врачей / А.А. Довлатян. - М.: Издательство БИНОМ, 2012. - С. 10-62.
4. Интенсивная терапия политравмы с позиций современных международных рекомендаций / Ю.Ю. Кобеляцкий, И.А. Йовенко, А.В. Царёв, Е.А. Кузьмова, М.Н. Передерий // Медицина неотложных состояний. - 2013. - №7. - С. 9-14.
5. Подобрий Н.В. Политравма: актуальные вопросы организации экстренной медицинской помощи в Украине / Н.В. Подобрий // Український медичний часопис. - 2010. - №5(79). - С. 4-6.
6. Пашковський Е.В. Характер и причины изменений центральной гемодинамики у пострадавших с тяжелой сочетанной



- травмой / Е.В. Пашковский, А.В. Гончаров, С.В. Гайдук // Актуальные проблемы современной тяжелой травмы. – СПб., 2011. – С. 91–92.
7. Условия оказания скорой медицинской помощи на территории Красноярского края при ДТП / А.А. Попов, С.И. Ростовцев, М.А. Попова, В.И. Чикун // Политравма. – 2013. – №3. – С. 12–16.
 8. Advanced trauma life support: the ninth edition. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma // J. Trauma Acute Care Surg. – 2013. – Vol. 74(5). – P. 1363–1366. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b82f5.
 9. Hammad F. Genitourinary injuries following road traffic collisions: a population-based study from the Middle East / F. Hammad, A. Jawas, F. Abu-Zidan // Ulus Trauma acil. Cerrahi. Derg. – 2010. – Vol. 16. – №5. – P. 449–452.
- References**
1. Agadzhanian, V. V. (2012) Organizational issues to assist patients with multiple injuries. *Polytrauma.*, 5–9. [in Russian].
 2. Berezka, N. I., Jakovcev, I. Z., Gun'ko, B. V., Ryndenko, S. V., et al. (2010) *Okazanie medicinskoj pomoschi pri politravme na dogospital'nom e'tape: metodicheskie rekomendacii [Medical care in polytrauma on prehospital period. Guidelines]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
 3. Dovlatyan, A. A. (2012) *Travma organov mocheполовой системы [The trauma of the genitourinary system]*. Moscow : Publisher BINOM. [in Russian].
 4. Kobelyatsky, Yu. Yu., Iovenko, I. A., Tsarev, A. V., Kuzmova, Ye. A., & Perederiy, M. N. (2013) [Intensive Care for Polytrauma from the Standpoint of Modern International Guidelines]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, P. 9–14. [in Ukrainian].
 5. Podobrij, N. V. (2010) Politravma: aktual'nye voprosy organizacii e'strennoj medicinskoj pomoschi v Ukraine [Multiple injuries: current issues of the organization of emergency medical care in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5(79), 4–6. [in Ukrainian].
 6. Pashkowskij, E. V., Goncharov, A. V., & Gajduk, S. V. (2011) Harakter i prichiny izmenenij central'noj gemodinamiki u post-radavshikh s tyazhelej sochetannoju travmoju [Nature and causes of changes in the central hemodynamics in patients with severe concomitant injury]. *Aktual'nye problemy sovremennoj tyazhelej travmy*. (p. 91–92). Saint Petersburg. [in Russian].
 7. Popov, A. A., Rostovtcev, S. I., Popova, M. A., & Chikun, V. I. (2013) Conditions for the provision of emergency medical care in the Krasnoyarsk region in case of road accident. *Polytrauma.*, 3, 12–16. [in Russian].
 8. (2013) Advanced trauma life support: the ninth edition. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 74(5), 1363–1366.
 9. Hammad, F., Jawas, A., & Abu-Zidan, F. (2010) Genitourinary injuries following road traffic collisions: a population-based study from the Middle East. *Ulus Trauma acil. Cerrahi. Derg.*, 16(5), 449–452.

Відомості про автора:

Підгайний Ю.Л., здобувач каф. урології з курсом променевої діагностики, Запорізький державний медичний університет, лікар-ординатор урологічного відділення, КУ «Запорізька міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги», E-mail: mr.podgainiy@yandex.ru.

Поступила в редакцію 29.09.2014 г.



УДК 616.12-008.46-005.4-036.1:612.46/.466:577.112

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Рівень галектину-3 та ST2 при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, маркери фіброзу, ниркова функція.

З метою вивчення особливостей вмісту маркерів фіброзу галектину-3, ST2 у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації обстежили 113 хворих. Залежно від швидкості клубочкової фільтрації пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальною функцією (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням функції нирок. Виявили, що у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірною дисфункцією нирок вміст галектину-3 вищий в порівнянні з пацієнтами з легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 7,1% і 53,6% відповідно). Рівень ST2 мав приблизно однакове значення у групах пацієнтів із помірною та легкою дисфункцією, але був вищим, ніж у групі нормальної функції нирок (на 11,7% та 12,1% відповідно). У групі хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації протягом кореляційного аналізу тільки для галектину-3 виявили взаємозв'язки із NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$). В осіб із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу з нормальною функцією нирок виявили сильні кореляційні взаємозв'язки між галектином-3, ST2 і параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка.

Уровень галектина-3 и ST2 при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в зависимости от функционального состояния почек

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью изучения особенностей содержания маркеров фиброза галектина-3, ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от скорости клубочковой фильтрации обследовали 113 больных. В зависимости от скорости клубочковой фильтрации пациентов распределили на 3 группы: с нормальной функцией (≥ 90 мл/мин/1,73 м²), легким (60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренным (30–59 мл/мин/1,73 м²) снижением функции почек. Установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с умеренной дисфункцией почек содержание галектина-3 выше по сравнению с пациентами с легкой дисфункцией и нормальной функцией почек (на 7,1% и 53,6% соответственно). Уровень ST2 имел примерно одинаковое значение в группах больных с умеренной и легкой дисфункцией, но был выше, чем в группе лиц с нормальной функцией почек (на 11,7% и 12,1% соответственно). В группе больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации при проведении корреляционного анализа только для галектина-3 установлены взаимосвязи с NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$). У больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с нормальной функцией почек отмечены сильные корреляционные взаимосвязи между галектином-3, ST2 и параметрами структурного ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, маркеры фиброза, почечная функция.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 32–36

Level of galectin-3 and ST2 in ischemic chronic heart failure depending on the functional state of kidneys

V.D. Syvolap, D.A. Lashkul

Aim. The aim of the study was to investigate the characteristics of level markers of fibrosis galectin-3 (Gal-3), ST2 in patients with ischemic chronic heart failure (CHF) depending on the glomerular filtration rate.

Methods and results. The study involved 113 patients with ischemic CHF. Depending on glomerular filtration patients were divided into 3 groups: those with normal function (≥ 90 ml/min/1.73 m²), mild (60–89 ml/min/1.73 m²) and moderate (30–59 ml/min/1.73 m²) kidney dysfunction. It is established that in patients with ischemic CHF with moderate renal dysfunction level of Gal-3 is higher as compared with mild dysfunction and normal renal function (7.1 % and 53.6 %, respectively). The level of ST2 had about the same value in the groups of moderate and mild dysfunction, but was higher than in the group of normal renal function (11.7 % and 12.1 %, respectively). In the group of patients with ischemic CHF with moderate renal dysfunction correlation analysis showing that only Gal-3 revealed interrelationships of NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), cystatin C ($r=0,91$; $p=0,002$).

Conclusion. In patients with ischemic CHF with normal renal function revealed a strong correlation interrelationships between Gal-3, ST2 and the parameters of the structural remodeling of the left ventricle.

Key words: Heart Failure, Markers of Fibrosis, Kidney Function.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 32–36

Захворюваність на хронічну серцеву недостатність (ХСН) і хронічну хворобу нирок (ХХН) неухильно зростає у зв'язку зі старінням населення, а також підвищенням якості діагностики гострих серцевих і ниркових захворювань [1]. Серцева недостатність і ХХН часто співіснують,

можуть бути пов'язані не тільки спільними факторами ризику (наприклад, гіпертонія, цукровий діабет і атеросклероз), але і патогенетичними механізмами (активація симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензинової системи, запалення й окислювального стресу). Численні дані свідчать: серцева



дисфункція може призвести до ниркової дисфункції і навпаки [2]. У попередньому дослідженні показали, що у 78,2% хворих на ХСН ішемічного генезу діагностували ниркову дисфункцію, у тому числі у 12,5% виявили ознаки ХХН [3].

Прогресивне пошкодження нирок є наслідком невпинного розширення інтерстиціального позаклітинного матриксу, що призводить до втрати нефронів. Два критичних шляхи, які передують пошкодженню нирок, суттєво впливають на важкість фіброзу: тубулярний апоптоз і порушення тканинного ремоделювання, що характеризується дисбалансом між синтезом і деградацією матриксу [4]. Через відсутність ранніх клінічних ознак, слабку чутливість доступних біомаркерів (креатинін, протеїнурія), ХХН, зазвичай, діагностують запізно. Якщо виявити ХХН на ранньому етапі, є можливість сповільнення чи навіть регресування дисфункції нирок і запобігання вторинним ускладненням.

Відзначають клінічну необхідність у нових біомаркерах, які б ідентифікували пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ХХН. Останніми роками активно вивчають роль нових маркерів фіброзу та запалення – галектину-3 (Гал-3) і ST2 [5]. Незважаючи на значну кількість фактів, що підтверджують роль цих маркерів для прогнозування серцево-судинних захворювань, менше відомостей про те, як їх рівень пов'язаний із нирковою дисфункцією [6]. Враховуючи обмежену роль креатиніну в ранньому виявленні ниркової дисфункції, ці біомаркери можуть поліпшити ідентифікацію осіб із високим ризиком розвитку кардіоренального синдрому.

Мета роботи

Виявити особливості вмісту маркерів фіброзу галектину-3, ST2 у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження виконали на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду. Обстежили 113 хворих (94 чоловіки та 19 жінок) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – 60 (54–67) років. ХСН діагностували й оцінювали відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [7]. Етіологією ХСН у 95 (84,1%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), у 18 (15,9%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностували у 33 (29,2%) осіб, 3 ФК – у 72 (63,7%), 4 ФК – у 8 (7,1%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі виявили у 84 (74,3%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за форму-

лою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно з KDIGO (2013), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м² та помірне зниження ШКФ нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м² протягом 3 місяців і більше з ознаками пошкодження нирок чи без них, що відповідає дефініції хронічна хвороба нирок [8]. Залежно від ШКФ пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальним (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням.

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з визначенням систолічної та діастолічної функцій, індексу об'єму лівого передсердя (ЮЛП), кінцево-систоличного (КСО) і кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів, систолічного тиску в легеневій артерії (ТЛАСист.). Співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) встановили за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), ST2, Гал-3, цистатину С (ЦисС) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували при -70°C до завершення виконання аналізів. Уміст NT-proBNP, ST2, Гал-3, ЦисС вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «R&D Systems» (Міннеаполіс, США), «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словаччина), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка) в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (керівник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала – Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA), з попарним зіставленням за критерієм Манна – Уїтні (Mann-Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або χ^2 тест. Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи демографічні і статистичні дані (табл. 1) варто звернути увагу, що зі збільшенням віку хворих відбувається зниження ШКФ. Переважна більшість осіб, які взяли участь у дослідженні, – чоловіки, що може бути пов'язано з більшою поширеністю у них ішемічної хвороби серця. У

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	30–59 (n=17)	60–89 (n=76)	≥90 (n=20)	
Демографічні та анамнестичні дані				
Вік, роки	65 [62–73]	58 [53–67] *	56 [50–64] *	0,002
Чоловіки, n (%)	15 (88,2)	63 (82,9)	16 (80)	
АГ, n (%)	16 (94,1)	63 (82,9)	16 (80)	
ІМ в анамнезі, n (%)	13 (76,5)	59 (77,6)	12 (60)	
Клініко-лабораторні дані				
ФК ХСН I–II, n (%)	3 (17,6)	21 (27,6)	9 (45)	
ФК ХСН III–IV, n (%)	14 (82,4)	55 (72,4)	11 (55)	
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	56,8 [51–58]	74,8 [68,6–81,7] *	100,5 [95,8–113,1] *#	<0,001
Креатинін, ммоль/л	116 [116–126]	95 [89–102] *	73 [68–74] *#	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1333 [814–1825]	1242 [1060–1676]	986 [925–1208] #	0,01
NT-proBNP, нг/мл	564 [338–1056]	431 [118–869]	235 [26–392]	0,58
Галектин-3, нг/мл	28 [12–63]	26 [4–82]	13 [2,6–72]	0,47
ST2, пг/мл	1368 [1184–1655]	1362 [1130–1685]	1202 [997–1362]	0,54
Структурно-функціональні показники серця				
ЮЛП, см ³ /м ²	15,2 [12,8–15,5]	15,7 [11,4–21,5]	13,1 [10,3–23,4]	0,67
ФВ, %	40,4 [37,1–56,7]	42,8 [35,4–52,1]	49,7 [35–61]	0,39
Е/Е _{ann}	6,7 [6,4–9,6]	7,8 [5,8–10,4]	6,3 [4,7–10,9]	0,64
ТЛАсист., мм рт.ст.	51,8 [23,3–54,3]	35 [26,2–46,9]	33,9 [22,2–46,8]	0,64

Примітки: * – вірогідність розбіжностей щодо групи осіб із помірним зниженням ШКФ (p<0,05); # – вірогідність розбіжностей щодо групи хворих із легким зниженням ШКФ (p<0,05).

групах хворих із легкою та помірною дисфункцією нирок частіше виявляли інфаркт міокарда в анамнезі (на 17,6% і 16,5% відповідно). Дві третини хворих із легким і помірним зниженням ШКФ мали III та IV функціональний клас серцевої недостатності. Відповідно при помірній нирковій дисфункції рівень NT-proBNP був вищим, ніж у пацієнтів із легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 23,6% і 58,3% відповідно).

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з помірною дисфункцією нирок вміст галектину-3 (рис. 1) вищий, ніж в осіб із легкою дисфункцією та нормальною функцією нирок (на 7,1% та 53,6% відповідно). Рівень ST2 (рис. 2) мав однакове значення у групах хворих із помірною та легкою дисфункцією та був невірогідно вищим, ніж у групі осіб із нормальною функцією нирок (на 11,7% та 12,1% відповідно).

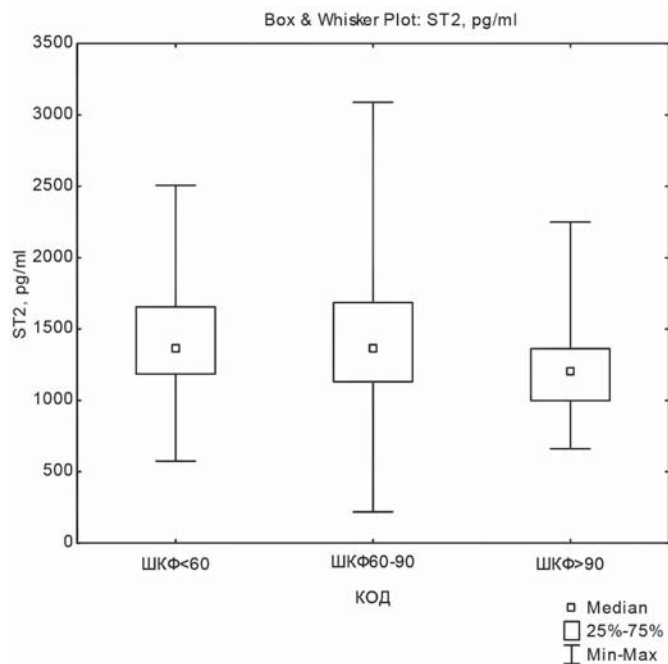


Рис. 1. Рівень ST2 у хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

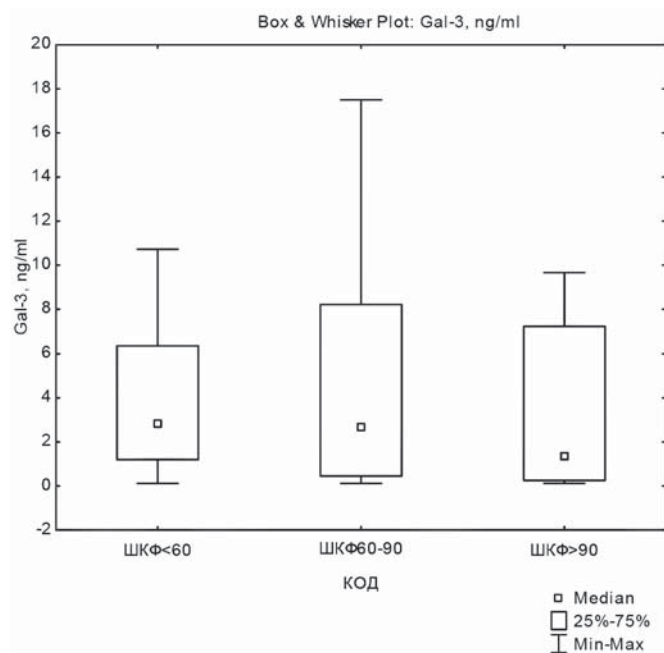


Рис. 2. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.



Крім маркерів фіброзу останніми роками велику увагу приділяють вивченню діагностичної і прогностичної ролі цистатину С. Показано, що рівень цистатину С був сильним незалежним маркером кардіо-ренального синдрому і смертності у хворих на гостру і хронічну серцеву недостатність [9,10]. У нашому дослідженні вміст цистатину С був суттєво вищим у групі хворих із помірною дисфункцією нирок у порівнянні з особами з легкою дисфункцією і нормальною функцією (на 26,0% і 20,6% відповідно).

Протягом кореляційного аналізу виявили певні взаємозв'язки. Так, у групі хворих на ХСН ішемічного генезу з помірним зниженням ШКФ рівень галектину-3 корелював із NT-proBNP ($r=0,77$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,91$; $p=0,002$); для ST2 не виявили статистично вірогідного взаємозв'язку з жодним із названих показників.

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу з легким зниженням ШКФ галектин-3 корелював із креатиніном ($r=0,28$; $p=0,04$); ST2 – з віком ($r=0,29$; $p=0,03$), креатиніном ($r=0,26$; $p=0,04$), цистатином С ($r=0,28$; $p=0,03$).

У групі хворих на ХСН ішемічного генезу без ниркової дисфункції галектин-3 корелював із КДО ($r=0,71$; $p=0,03$) та КСО ($r=0,79$; $p=0,01$); ST2 – з NT-proBNP ($r=0,87$; $p=0,01$), КДО ($r=0,77$; $p=0,02$), КСО ($r=0,76$; $p=0,02$), ТЛАСист. ($r=0,89$; $p=0,04$).

Отже, у хворих на ХСН ішемічного генезу наявність помірної дисфункції нирок супроводжується підвищенням вмісту галектину-3, ST2, цистатину С, NT-proBNP і сильним кореляційним зв'язком між цими маркерами. Підвищення ST2 у таких хворих не показало значущих кореляційних взаємозв'язків.

Деякі кореляційні зв'язки між новими маркерами фіброзу та параметрами функціонального стану нирок (Гал-3, ST2 із креатиніном, ST2 з цистатином С) виявили у хворих на ХСН ішемічного генезу з легкою дисфункцією нирок.

У пацієнтів без зниження показників швидкості клубочкової фільтрації визначили сильну асоціацію між новими маркерами фіброзу та параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка серця, що може показувати

незалежний від фракції викиду вплив на структурну та гемодинамічну перебудову серця.

Галектин-3 і ST2 – нові маркери кардіального фіброзу, що асоціюються з підвищенням ризику виникнення серцевої недостатності та смерті від усіх причин у загальній популяції [11]. Результати нашого дослідження показали асоціацію між погіршенням ниркової функції та новими маркерами фіброзу у хворих на ХСН ішемічного генезу. ST2 належить до сімейства рецептора до інтерлейкіну-1, продукція якого в кардіоміоцитах активується у відповідь на механічне навантаження [12]. ST2 і його ліганд IL-33 експресуються в ендотеліальних клітинах у відповідь на запальні цитокіни [13]; існування ST2/IL-33 шляху, очевидно, є внеском у розвиток ендотеліальної дисфункції й атеросклерозу [14]. Судинна дисфункція, як відомо, передує розвитку мікроальбумінурії [15] і може бути одним із можливих механізмів, за допомогою яких підвищення рівня ST2 стосується ниркової дисфункції.

Висновки

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зниження швидкості клубочкової фільтрації асоціюється з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда, чоловічою статтю, стадією хронічної серцевої недостатності, віком, рівнями NT-proBNP, галектину-3, ST2, цистатину С.

Помірне зниження ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюється з суттєвим підвищенням галектину-3, ST2, цистатину С із наявністю тісних позитивних кореляційних взаємозв'язків.

У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нормальною функцією нирок виявили сильні прямі кореляційні взаємозв'язки між галектином-3, ST2 і параметрами структурного ремоделювання лівого шлуночка серця.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичного значення галектину-3, ST2 на більшій популяції хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від функціонального стану нирок і стратегії лікування.

Список літератури

1. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghiade, et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33(17). – P. 2135–2142.
2. Sahasranam K. Cardio Renal Syndrome / K. Sahasranam // *BMJ Medical Journal*. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 72–76.
3. Лашкул Д.А. Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д.А. Лашкул // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – №1. – С. 26–29.
4. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis / D. Okamura, K. Pasichnyk, J. Lopez-Guisa, et al. // *American Journal Of Physiology-Renal Physiology*. – 2011. – Vol. 300(1). – P. 245–253.
5. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely, et al. // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2(3). – P. 260–268.
6. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD / C. O'Seaghdha, S. Hwang, J. Ho, et al. // *Journal Of The American Society Of Nephrology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1470–1477.
7. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.] // *Серцева недостатність*. – 2012. – №3. – С. 60–96.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
9. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / J. Lassus, M. Nieminen, K. Peuhkurinen, et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31(22). – P. 2791–2798.
10. Рівень цистатину С та NT-pro-BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від внутрішньоміокардального напруження лівого шлуночка / В.В. Сиволап, Н.В. Туманська, А.О. Попович [та ін.] // *Патологія*. – 2012. – №3(26). – С. 68–70.
11. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality / T. Ueland, P. Aukrust, K. Broch, et al. // *Int J Cardiol*. – 2011. – Vol. 150. – P. 361–364.
12. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E.O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 721–726.

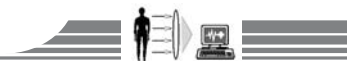


13. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – P. 2166–2174.
14. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM / C.D. Stehouwer, H.R. Fischer, A.W. van Kuijk, et al. // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44. – P. 561–564.
15. Interleukin-33 Induces Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory / G. Maurer, K. Huber, J. Wojta, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2080–2089.
1. Metra, M., Cotter, G., Gheorghide, M., Dei Cas, L., & Voors, A. (2012). The role of the kidney in heart failure. *European Heart Journal*, 33(17), 2135–2142. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
2. Sahasranam, K. (2014). Cardio Renal Syndrome. *BMH Medical Journal*, 1(4), 72-76.
3. Lashkul, D. A. (2014). Poshyrenist i koreliatsiino-statustichni vzaiemozviazky dysfunkcii nurok u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist ishemichnoho henesu [Prevalence, correlative and statistical relationships of renal dysfunction in chronic ischemic heart failure patients]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1, 26–29 [in Ukrainian].
4. Okamura, D., Pasichnyk, K., Lopez-Guisa, J., Collins, S., Hsu, D., Liu, F., & Eddy, A. (2011). Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis. *American Journal Of Physiology-Renal Physiology*, 300(1), 245–253. doi: 10.1152/ajprenal.00326.2010.
5. Ahmad, T., Fiuzat, M., Neely, B., Neely, M., Pencina, M., & Kraus, W. et al. (2014). Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 2(3), 260–268. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
6. O'Seaghda, C., Hwang, S., Ho, J., Vasan, R., Levy, D., & Fox, C. (2013). Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, 24, 1470–1477. doi: 10.1681/ASN.2012090909.
7. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, G. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012) Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*; 3, 60–96 [in Ukrainian].
8. (2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl*, 3, 1–150.
9. Lassus, J., Nieminen, M., Peuhkurinen, K., Pulkki, K., Siirila-Waris, K., Sund, R., & Harjola, V. (2010). Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *European Heart Journal*, 31(22), 2791–2798. doi: 10.1093/eurheartj/ehq293.
10. Syvolap, V. V., Tumanska, N. V., Popovych, A. O., & Polischuk, L. M. (2012). Riven tsystatynu C ta NT-pro-BNP u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist zalezno vid vnutrishnomiokardialnoho napruzhennia livoho shlunochka [Dependence of Cystatin C and NT-pro-BNP levels on intramyocardial tension of the left ventricle in patients with chronic heart failure]. *Patolohia*, (26), 68–70 [in Ukrainian].
11. Ueland, T., Aukrust, P., Broch, K., et al. (2011). Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with allcause mortality. *Int J Cardiol*, 150, 361–364.
12. Weinberg, E., Shimpo, M., Hurwitz, S., Tominaga, S., Rouleau, J., & Lee, R. (2003). Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*, 107(5), 721–726. doi: 10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE.
13. Bartunek, J., Delrue, L., Van Durme, F., Muller, O., Casselman, F., & De Wiest, B., et al. (2008). Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 52(25), 2166–2174. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
14. Stehouwer, C., Fischer, H., Van Kuijk, A., Polak, B., & Donker, A. (1995). Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes*, 44(5), 561–564. doi: 10.2337/diab.44.5.561.
15. Maurer, G., Huber, K., Wojta, J., Lemberger, C., de Martin, R., & Heinemann, A., et al. (2011). Interleukin-33 Induces Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 2080–2089. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.231431.

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 30.10.2014 г.



УДК 616.12-008.44+616.002.2

С.В. Федоров

Рівні фібрoneктину у плазмі крові хворих із синдромом серцевої недостатності ішемічного генезу

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, фібрoneктин.

Важливим елементом прогресування серцевої недостатності є стан позаклітинного матриксу, одним із ключових компонентів якого є фібрoneктин. З метою вивчення рівнів фібрoneктину у плазмі крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу та встановлення їхніх зв'язків з іншими ознаками синдрому у 389 хворих із СН II-IV ФК (NYHA) здійснене визначення рівня цього білка методом імуноферментного аналізу. Встановили, що рівні фібрoneктину найвищі при ФК II-III і при супутній фібриляції передсердь. Найбільш вагомими факторами, які впливають на концентрацію фібрoneктину, є ендогенна інтоксикація, розмір лівого передсердя та кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка.

Уровни фибронектина в плазме крови больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза

С.В. Федоров

Важным элементом прогрессирования сердечной недостаточности является состояние внеклеточного матрикса, ключевым элементом которого является фибронектин. С целью изучения уровней фибронектина в плазме крови больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза и определения связей с другими признаками синдрома у 389 больных из ФК II-IV (NYHA) методом иммуноферментного анализа определяли уровни фибронектина. Отмечено, что уровни белка наиболее увеличены при ФК II-III и при фибрилляции предсердий. Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровни фибронектина, были эндогенная интоксикация, размер левого предсердия, конечный систолический объем левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибронектин.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 37–39

The plasma levels of fibronectin in patients with ischemic heart failure

S.V. Fedorov

The main element of heart failure progression is extracellular matrix condition, where the fibronectin is an important component.

Aim. To investigate the plasma levels of fibronectin in patients with ischemic heart failure.

Methods and results. The identification of the plasma levels of fibronectin's concentration was made by ELISA method.

Conclusion. The fibronectin plasma levels are higher in patients with II-III HF (NYHA) and at presence of atrial fibrillation. The main important factors, which have influence for fibronectin concentration, are endogenous intoxication, left atrium size and end-systolic volume of left ventricle.

Key words: Heart Failure, Fibronectin.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 37–39

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять третину смертей у світі, а отже є найбільш важливою проблемою сучасної системи охорони здоров'я [1]. Згідно з погодженою думкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ССЗ не мають жодних географічних, соціоекономічних чи статевих преференцій [1]. Серцева недостатність (СН) є кінцевою стадією більшості захворювань серця та головною причиною захворюваності і смертності. Відповідно до даних, що представлені Європейським кардіологічним товариством, на континенті налічується майже 15 мільйонів пацієнтів зі зазначеним синдромом [2]. СН є причиною 5% випадків негайної госпіталізації, 10% – загальної зайнятості ліжка в стаціонарах; на її лікування витрачається понад 2% національних видатків на охорону здоров'я [3].

Важливим елементом прогресування хронічної СН є стан позаклітинного матриксу. Розвиток синдрому супроводжується змінами геометрії й архітектури міокарда, збільшенням вмісту колагену та фіброзної тканини, що зумовлює процеси ремоделювання [4]. Одним із ключових білків позаклітинного матриксу є фібрoneктин (Фн), який є неколагеновим структурним глікопротеїном, що синтезується та виділяється багатьма клітинами. Він має здатність зв'язувати колаген, протеоглікани, гіалуронову кислоту,

вуглеводи плазматичних мембран, гепарин тощо. Завдяки своїй структурі, виконує інтегративну роль в організації міжклітинної речовини і сприяє адгезії клітин [5].

Незважаючи на чималий експериментальний досвід, нині є невелика кількість клінічних досліджень, що вивчали зв'язок рівнів Фн та елементів патогенезу СН. А наявні дані щодо змін у концентрації зазначеного протеїну є су-перечливими.

Мета роботи

Вивчити показники рівнів фібрoneктину у плазмі крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу і встановити їхні зв'язки з іншими ознаками синдрому.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 389 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного генезу. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Проведення дослідження ґрунтувалось на етичних засадах щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики ДВНЗ

© С.В. Федоров, 2014



«Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду. Проводили рутинні лабораторні та інструментальні дослідження. Рівень фібрoneктину у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реагентів “Fibronectin ELISA Kit” (Technoclonе GmbH, Австрія). Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакета програм “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA). З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M) і похибку середнього (m); при розподілі (відмінному від нормального) визначали медіану і 25 – 75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Для порівняння параметричних даних застосовували метод t-критерію Стюдента для залежних чи незалежних величин. Під час порівняння непараметричних даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – Т – критерій Вілкоксона. Здійснювали лінійний регресійний аналіз. Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік ($M \pm \sigma$) пацієнтів, яких обстежили, становив ($68,2 \pm 11,9$) року. Серед хворих переважали особи чоловічої статі – 300 (77,1%) обстежених. Жінок було 89 осіб (22,9%). Відповідно до критеріїв New-York Heart Association (NYHA) II функціональний клас (ФК) СН був верифікований у 64 хворих (16,5%), ФК III – у 258 хворих (66,3%), ФК IV – у 67 хворих (17,2%). Середня тривалість синдрому СН в обстежених – 10,0 (5,0; 15,0) року.

У 277 (71,2%) хворих в анамнезі виявили перенесений інфаркт міокарда (ІМ), причому в 27 (6,9%) осіб спостерігались повторні випадки. Кардіосклероз вогнищевий верифікований у 104 (26,7%) хворих із СН. У 195 (50,1%) пацієнтів був визначений II ФК стенокардії напруження, а у 107 (27,5%) – третій.

Серед супутніх захворювань у 308 (78,9%) хворих, які були обстежені, домінувала артеріальна гіпертензія. У 79 (20,3%) пацієнтів був цукровий діабет 2 типу. Хронічну хворобу нирок (ХХН) I-III стадій виявили в 76 (19,5%) осіб. 34 (8,7%) хворих перенесли ішемічний інсульт, причому двоє з них – двічі. Захворювання периферійних артерій діагностували в 19 (4,9%) осіб; 32 (8,2%) пацієнти мали порушення ритму у вигляді стійкої форми фібриляції передсердь (ФП).

Середнє значення концентрації Фн у плазмі крові пацієнтів із СН в 1,24 раза перевищувало подібний показник у контрольній групі: ($257,68 \pm 7,24$) мкг/мл проти ($207,56 \pm 13,62$) мкг/мл ($p < 0,05$).

При аналізі цього показника у хворих із супутньою фібриляцією передсердь спостерігали його збільшення в 1,37 раза в порівнянні з аналогічним у хворих із синусовим ритмом: ($354,60 \pm 27,19$) мкг/мл проти ($259,55 \pm 7,88$) мкг/мл ($p < 0,01$).

У хворих із СН другого до третього ФК відмічали найвищі плазмові рівні Фн: ($270,58 \pm 16,46$) мкг/мл та ($263,04 \pm$

$9,37$) відповідно, які в 1,30 та в 1,27 раза ($p < 0,05$) відповідно переважали контрольні значення (табл. 1). Водночас у пацієнтів із ФК IV середній показник концентрації цього протеїну зменшувався та вірогідно не відрізнявся від даних у групі практично здорових осіб ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Вміст фібрoneктину у крові хворих із СН

Показник	Контроль, n=30	Функціональний клас СН (NYHA)		
		II, n=64	III, n=258	IV, n=67
Фібрoneктин, мкг/мл, $M \pm m$	$207,56 \pm 13,62$	$270,58 \pm 16,46$ $p_1 < 0,05$	$263,04 \pm 9,37$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$227,62 \pm 15,39$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. СН – серцева недостатність; 2. p_1 – вірогідність різниці в порівнянні з контролем; 3. p_2 – вірогідність різниці між показниками ФК II та ФК III; 4. p_3 – вірогідність різниці між показниками ФК III та ФК IV.

Наявні в літературі дані щодо змін рівнів Фн у плазмі крові при СН є суперечливими. Одні з них свідчать про зменшення концентрації цього протеїну у міру прогресування синдрому [6], інші – про його зростання [7].

Підвищення рівнів Фн розглядається як один із чинників прогресування атеросклерозу. Причому цей факт не є однозначним і метафорично порівнюється з двостороннім мечем: з однієї сторони, Фн стимулює утворення фіброзної капсули в атеромі, у такий спосіб стабілізуючи бляшку, з іншої, зумовлює поширення позаклітинного матриксу, призводячи до накопичення там ліпідів [8].

Зниження плазмових титрів Фн при СН ФК IV у нашому випадку є, ймовірно, свідченням феномена враження печінки при термінальних стадіях синдрому, а вона є основним джерелом синтезу цього білка.

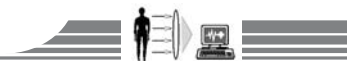
З метою встановлення найвагоміших взаємозв'язків із рівнями Фн у плазмі крові хворих із СН застосували методику множинного кореляційно-регресійного аналізу. Аналізували показники ліпидограми, лейкограми (у тому числі значення лейкоцитарних індексів), ЕКГ, ЕхоКГ, антропометричні дані, показники ендогенної інтоксикації, вік і тривалість синдрому.

Шляхом покрокового вилучення несуттєвих взаємозв'язків отримали математичну модель:

$$Y_1 = -540,57 + 0,790 * X_1 + 0,404 * X_2 + 0,306 * X_3, \text{ де}$$

Y_1 – рівень Фн у плазмі крові; X_1 – величина сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ); X_2 – показник КСО лівого шлуночка; X_3 – розміри лівого передсердя. При цьому коефіцієнт множинної кореляції був $R = 0,863$, коефіцієнт множинної детермінації – $R^2 = 0,768$, коефіцієнт поєднаної детермінації – $\text{adj } R^2 = 0,676 (p < 0,01)$.

Отже, найбільшим вагомим впливом на рівні плазмового Фн має ступінь ендогенної інтоксикації (за тестом СЗЕ), показники ремоделювання лівого шлуночка (КСО) та лівого передсердя (розмір лівого передсердя). Усі три чинники впливають на результуючу ознаку на 76,8%, а поєднаний їхній вплив становить 67,6%.



Висновки

1. Серцева недостатність на тлі ішемічної хвороби серця характеризується зростанням рівнів фібрoneктину у плазмі крові.
2. Найвищі рівні плазмового фібрoneктину відмічаються при наявній фібриляції передсердь.
3. Найбільш вагомими факторами, котрі впливають на концентрацію фібрoneктину, є ендогенна інтоксикація, розмір лівого передсердя та кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язків рівня фібрoneктину з показниками імунного статусу хворих із серцевою недостатністю.

Список літератури

1. The Global Burden of Cardiovascular Disease / C. Deaton, E. Froelicheer, L. Wu, et al. // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2011. – Vol. 26. – P. S5-S14.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurrey, S. Adamopoulos, S. Anker, et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
3. The current cost of heart failure to the national health service in UK / S. Stewart, A. Jenkins, S. Buchan, et al. // *Eur. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 361–371.
4. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jordan, V. Roldan, M. Garcia, et al. // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262. – P. 385–392.
5. Aziz-Seible R. Fibronectin: Functional character and role in alcoholic liver disease / R. Aziz-Seible, C. Casey // *World J. Gastroent.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2482–2499.
6. Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure / D.C. Yang, S.T. Ma, Y. Tan, et al. // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116(2). – P. 133–141.
7. Курята А.В. Влияние медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса на функциональное состояние почек, уровень α 1-кислого гликопротеина и фибронектина / А.В. Курята, А.А. Мирошниченко, О.С. Митрохина // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – №3. – С. 52–57.
8. Moore K.J. The double-edged sword of fibronectin in atherosclerosis / K.J. Moore, E.A. Fisher // *EMBO Mol. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 561–563.

References

1. Deaton, C., Froelicheer, E., Wu, L., et al. (2011). The Global Burden of Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 26, S5–S14.
2. McMurrey, J., Adamopoulos, S., Anker S., et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 33, 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Stewart, S., Jenkins, A., Buchan, S., et al. (2002). The current cost of heart failure to the national health service in UK. *Eur. Heart Fail.*, 4, 361–371. doi: 10.1016/S1388-9842(01)00198-2.
4. Jordan, A., Roldan, V., Garcia, M., et al. (2007). Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. *J. Intern. Med.*, 262, 385–392.
5. Aziz-Seible, R., & Casey, C. (2011). Fibronectin: Functional character and role in alcoholic liver disease. *World J. Gastroent.*, 17, 2482–2499. doi: 10.3748/wjg.v17.i20.2482.
6. Yang, D. C., Ma, S. T., & Tan, Y. (2010). Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure. *Cardiology*, 116 (2), 133–141. doi: 10.1159/000317245.
7. Kuriata, A. V., Miroshnichenko, A. A., & Mitrohina, O. S. (2010) The influence of medicament therapy of chronic heart failure in patients with preserved ejection fraction for functional status of kidney, level of α 1-acid glycoprotein and fibronectin. *Suchasni Medychni Tekhnologii*, 3, 52–57.
8. Moore, K. J., & Fisher, E. A. (2012). The double-edged sword of fibronectin in atherosclerosis. *EMBO Mol. Med.*, 4, 561–563.

Відомості про автора:

Федоров С. В., к. мед. н., доцент каф. терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: serfed@i.ua.

Поступила в редакцію 28.10.2014 г.



УДК: 616-07:616.127-005.8-031.82-085.273

С.М. Кисельов

Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїнази-1.

Матриксні металопротеїнази відіграють провідну роль в адаптивному постінфарктному ремоделюванні серця. З метою вивчення впливу антикоагулянтної терапії на стан матриксних металопротеїназ, їх інгібіторів, частоти виникнення післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії у 97 хворих імуноферментним методом вивчали сироватковий рівень матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів. За допомогою ехокардіографії оцінювали ремоделювання, систолічну та діастолічну функції серця. Під впливом лікування виявили зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда, що супроводжується покращенням систолічної функції лівого шлуночка і трансформацією діастолічної дисфункції у псевдонормальний тип.

Изменения межклеточного матрикса под влиянием антикоагулянтной терапии у больных Q-инфарктом миокарда после тромболитической

С.М. Киселев

Матриксные металлопротеиназы играют ведущую роль в адаптивном постинфарктном ремоделировании сердца. С целью изучить влияние антикоагулянтной терапии на состояние матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, частоту возникновения постинфарктной аневризмы и формирования тромбов в полости левого желудочка больных Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии у 97 больных иммуноферментным методом изучали сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. С помощью эхокардиографии оценивали ремоделирование, систолическую и диастолическую функции сердца. Под влиянием лечения выявлено снижение интенсивности деградации соединительнотканного матрикса миокарда, что сопровождается улучшением систолической функции левого желудочка и трансформацией диастолической дисфункции в псевдонормальный тип.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 40–43

Changes in the extracellular matrix under the influence of anticoagulant therapy in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis

S.M. Kyselov

Aim. Matrix metalloproteinases play a key role in adaptive postinfarction remodeling of the heart. In order to study the influence of anticoagulation therapy on the state of matrix metalloproteinases and their inhibitors, the incidence of post-infarction aneurysm and thrombus formation in the left ventricle of patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy was studied.

Methods and results. 97 patients took part in the study. Serum levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors were evaluated by immunoassay analysis. Echocardiography was used for remodeling, systolic and diastolic function of the heart evaluation.

Conclusion. Under the influence of the treatment reduction in the intensity of the degradation of connective tissue matrix of the myocardium was showed. That was accompanied by improvement in left ventricular systolic function and transformation of diastolic dysfunction into a pseudonormal type.

Key words: Myocardial Infarction, Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 40–43

У структурі серцево-судинної патології найбільшу роль у зниженні тривалості та якості життя пацієнтів відіграє ішемічна хвороба серця, зокрема інфаркт міокарда (ІМ) [4]. Комплексні архітектурні зміни міокарда хворого у гострому періоді ІМ призводять до адаптивного ремоделювання серця у вигляді дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, що збільшує ризик розвитку серцевої недостатності, аневризми та розриву серця [3]. Одним із провідних механізмів ремоделювання міокарда та формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) у ранньому післяінфарктному періоді є пошкодження і втрата екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [8]. Матриксні металопротеїнази (ММП), що є основним регулятором стану ЕЦМ, знаходяться в інтерстиції міокарда поряд із фібрилярним колагеном переважно у неактивній формі. У випадку інфаркту міокарда відбувається підвищення секреції фібробластоподібними клітинами ММП та їхня активація, що призводить до деградації

макромолекул ЕЦМ з утворенням біологічно активних сполук, які підвищують хемотаксис і стимулюють міграцію макрофагів у зону некрозу [1]. У численних дослідженнях доведено, що для хворих на інфаркт міокарда у гострому періоді притаманне підвищення плазмового рівня й активності ММП [7, 10.]. Експериментальні роботи на тваринах засвідчили: пригнічення активності ММП призводить до зменшення деградації ЕЦМ, міграції макрофагів, затримки фагоцитозу міоцитів у зоні некрозу [6, 10]. Нещодавно завершене проспективне рандомізоване дослідження ТІРТОР, котре засвідчило зменшення виживаності пацієнтів у результаті запобігання розвитку аневризм і розривів серця при застосуванні фармакологічного інгібітора ММП [5]. Тому актуальним сьогодні залишається вивчення ролі ММП у процесах постінфарктного ремоделювання ЛШ і пошук фармакологічних агентів впливу на активність ММП та їх інгібіторів.



Мета роботи

Вивчити вплив антикоагулянтної терапії на стан матричних металопротеїназ (ММП-9) та їх інгібіторів (ТІМР-1), стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 97 хворих (57 чоловіків і 40 жінок, середній вік – 64,2±3,9 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), які 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 проводили згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)». У дослідження включали хворих, які були доправлені до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда й отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою стрептокінази та базисну терапію, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин та клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати (за потреби). Залежно від отриманого антитромботичного препарату, хворих поділили на групи: першу групу становили 32 хворі, які отримали як антикоагулянт Фондапаринукс натрію (Арікстра, виробник GlaxoSmithKline, Англія) 2,5 мг внутрішньовенний болус із подальшим підшкірним введенням 2,5 мг 1 раз на добу, 5 днів; другу – 31 пацієнт, отримували Еноксапарин натрію (Клексан, виробник Санофі-Авентіс, Франція) 30 мг внутрішньовенно болусно, а через 15 хвилин 1 мг/кг – підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; третю – 34 хворі, яких лікували за допомогою нефракціонованого Гепарину (Гепарин, виробник Індар, Україна) 60 Од./кг внутрішньовенно болусно (максимум 4000 Од) із подальшою внутрішньовенною інфузією 12 Од./кг (максимум 1000 Од./год.) упродовж 24 годин, цільовий АЧТЧ 50-70 с або у 1,5-2,0 раза більше контролю, поточний контроль здійснювали через 3, 6, 12 та 24 год.

Групи були порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам у першу добу та на 10 день захворювання було проведено 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 функції ЛШ серця. Сироваткові рівні матричної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора ме-

талопротеїнази-1 (ТІМР-1) визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 у навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов).

Статистичну обробку результатів здійснили 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 представлена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні і Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників, що характеризують систему ММП/ТІМР (табл. 1) до початку лікування антикоагулянтами, не виявив суттєвих розбіжностей між групами спостереження.

Таблиця 1

Характеристика системи ММП/ТІМР

Показник	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
Перша доба			
ММП-9, нг/мл	103,5±1,6	108,3±1,4	106,2±1,1
ТІМР-1, пг/мл	69354,2±202,8	65568,7±214,3	63891,9±189,5
Десята доба			
ММП-9, нг/мл	86,3±2,1*	89,5±1,9*	82,8±1,0*^
ТІМР-1, пг/мл	88746,2±415,5*	84419,3±312,4*	98562,5±256,3*#^

Примітки: * - розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником до початку лікування антикоагулянтами ($p < 0,05$);

- розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першій групі ($p < 0,05$); ^ - розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у другій групі ($p < 0,05$).

На десяту добу захворювання сироватковий рівень ММП-9 суттєво знизився в першій групі на 16,6%, $p=0,03$, у другій – на 17,3%, $p=0,01$ та у третій – на 22,0%, $p=0,05$. При цьому рівень ММП-9 у третій групі був нижчим, ніж у першій на 4,1%, $p=0,4$ та другій – на 7,5%, $p=0,05$ групах. Рівень ТІМР-1 під впливом лікування значущо зріс у першій групі на 27,9%, $p=0,01$, у другій – на 28,7%, $p=0,008$ та у третій – на 54,3%, $p=0,04$. Порівняння сироваткового вмісту ТІМР-1 між групами спостереження виявило його суттєву перевагу у третій групі щодо першої на 9,9%, $p=0,03$ та другої – на 14,3%, $p=0,05$.

Отже, дані свідчать про високий рівень ММП-9 у першу добу гострого ІМ, що підтверджується роботами інших учених [7, 9], показує високу активність протеолітичних процесів у цей період захворювання. Під впливом лікування в усіх групах спостерігається зниження концентрації ММП-9 і підвищення сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда. Статистично значущі відмінності



виявлені у групі пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію за допомогою нефракціонованого гепарину, що за даними деяких учених має змогу пригнічувати надмірну експресію ММП [2].

Вивчення показників доплер-ехокардіографії в першу добу захворювання (табл. 2) виявило схожі порушення в усіх групах, що вивчалися. Мала місце дилатація лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії, систолічна дисфункція ЛШ, низькі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічна дисфункція ЛШ переважно І типу, м'яка легенева гіпертензія та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ. Суттєвих відмінностей між середніми показниками хворих трьох груп не виявили.

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії у першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,27±0,51	4,3±0,42	4,29±0,36
МШП, см	1,21±0,2	1,23±0,14	1,22±0,09
КДР ЛШ, см	5,78±0,34	5,86±0,21	5,7±0,32
ЗС ЛШ, см	1,18±0,09	1,16±0,14	1,16±0,18
КСР ЛШ, см	4,69±0,14	4,76±0,21	4,78±0,18
ВТС, од.	0,41±0,09	0,42±0,07	0,42±0,08
ІММ ЛШ, г	136,5±2,2	140,8±2,3	139,7±2,3
ФВ, %	40,2±5,7	41,5±6,3	40,9±3,9
УО, мл	67,3±3,9	65,9±5,1	66,8±4,2
УІ, мл/м ²	38,7±5,4	36,5±2,2	37,4±2,7
СВ, л/хв	5,23±0,52	5,07±0,48	5,34±0,31
СІ, л/хв/м ²	3,41±0,33	3,46±0,29	3,5±0,41
VE, м/с	0,61 (0,49; 0,63)	0,58 (0,47; 0,61)	0,54 (0,46; 0,64)
VA, м/с	0,79 (0,68; 0,81)	0,71 (0,64; 0,75)	0,68 (0,62; 0,78)
VE/VA	0,92±0,08	0,94±0,06	0,96±0,12
DT, мс	166,5±4,1	179,8±3,7	181,4±2,9
IVRT, мс	100,8±5,1	108,5±2,7	102,9±4,1
СрТЛА, мм рт.ст.	37,5±2,9	39,4±4,1	38,7±4,7
Феномен спонт. контрастування	9,3%	12,9%	11,7%
Аневризма ЛШ	0%	0%	0%
Тромб ЛШ	0%	0%	0%

Вивчення змін показників доплер-ехокардіографії на 10 добу від початку захворювання (табл. 3) виявило у першій, другій і третій групах зменшення кінцево-діастолічного розміру на 9,8%, p=0,05; 12,3%, p=0,05 та 7,5%, p=0,06, кінцево-систолічного розміру – на 5,9%, p=0,05; 5,8%, p=0,1 та 8,9%, p=0,05 ЛШ, швидкості потоку систоли передсердь – на 27,8%, p=0,04; 9,8%, p=0,05 та 7,3%, p=0,07, часу вповільнення потоку раннього діастолічного наповнення – на 12,0%, p=0,04; 22,2%, p=0,05 та 22,1%, p=0,01, часу ізовольмічного розслаблення ЛШ – на 37,9%, p=0,01; 34,7%, p=0,05 та 43,3%, p=0,02, середнього тиску в легеневій артерії – на 12,3%, p=0,05; 20,1%, p=0,03 та 18,1%, p=0,05 і збільшення ФВ на 18,9%, p=0,01; 4,8%, p=0,08 та 9,8%, p=0,05, ударного індексу – на 18,9%, p=0,01; 4,8%, p=0,08 та 9,8%, p=0,05, швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ – на 8,2%, p=0,05; 7,9%, p=0,05 та 33,3%, p=0,03, співвідношення швидкостей під час раннього

діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь – на 14,1%, p=0,05; 8,5%, p=0,05 та 16,7%, p=0,05, випадків виявлення аневризми – на 9,3%, p=0,05; 6,4%, p=0,05 та 11,5%, p=0,05 та тромбу ЛШ – на 6,2%, p=0,05; 3,2%, p=0,05 та 5,9%, p=0,05 відповідно. Дані, що одержали, свідчать про покращення систолічної функції ЛШ і трансформацію діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип. Не знайшли суттєвої різниці в кількості випадків виявлення аневризми і тромбу ЛШ у залежності від антикоагулянтного агента, котрий було застосовано для лікування хворих на ІМ.

Таблиця 3

Показники доплер-ехокардіографії на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n=32)	2 група (n=31)	3 група (n=34)
ЛП, см	4,32±0,27	4,41±0,34	4,29±0,52
МШП, см	1,20±0,24	1,24±0,18	1,21±0,11
КДР ЛШ, см	5,21±0,23*	5,14±0,09*	5,27±0,14
ЗС ЛШ, см	1,16±0,07	1,19±0,11	1,17±0,08
КСР ЛШ, см	4,41±0,11*	4,48±0,14*	4,35±0,12*
ВТС, од.	0,42±0,10	0,45±0,08	0,40±0,14
ІММ ЛШ, г	129,3±3,4	130,8±3,8	126,5±2,1
ФВ, %	47,8±2,2*	43,5±3,4	44,9±2,7*
УО, мл	60,2±3,0	54,1±2,7	52,7±1,8
УІ, мл/м ²	30,1±2,4*	27,8±1,2	29,3±1,9*
СВ, л/хв	4,82±0,41	4,49±0,23	5,01±0,26
СІ, л/хв/м ²	2,85±0,23	2,27±0,34	2,41±0,18
VE, м/с	0,66 (0,54; 0,69)*	0,63 (0,58; 0,65)*	0,72 (0,65; 0,77)*
VA, м/с	0,57 (0,42; 0,63)*	0,64 (0,59; 0,69)*	0,63 (0,52; 0,74)
VE/VA	1,05±0,06*	1,02±0,03*	1,12±0,05*
DT, мс	146,5±2,3*	139,8±5,1*	141,2±3,4*
IVRT, мс	62,5±4,9*	70,8±5,1*	58,3±4,2*
СрТЛА, мм рт.ст.	32,9±1,8*	31,5±2,6*	31,7±5,3*
Феномен спонт. контрастування	0%	3,2%	2,9%
Аневризма ЛШ	9,3%*	6,4%*	11,8%*
Тромб ЛШ	6,2%*	3,2%*	5,9%*

Примітка: * - розбіжності вірогідні у порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ (p<0,05).

Висновки

1. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда відмічено високий рівень активності ММП-9 на тлі низького сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про високу активність протеолітичних процесів.

2. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда виявили дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії міокарда, систолічну, діастолічну дисфункції ЛШ І типу, м'яку легеневу гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ.

3. Під впливом лікування виявили зниження концентрації ММП-9 і підвищення сироваткового вмісту ТІМР-1, що свідчить про зниження інтенсивності деградації сполучнотканинного матриксу міокарда, що супроводжується покращенням систолічної функції ЛШ і трансформацією діастолічної дисфункції з порушеної релаксації у псевдонормальний тип.



Перспективи подальших досліджень механізмів формування аневризми та тромбу ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда та отримання доказів впливу лікарських засобів на процеси регуляції стану екстрацелюлярного матриксу дають можливість установити оптимальну тактику лікування та розробити заходи профілактики цих загрозливих ускладнень Q-інфаркту міокарда.

Список літератури

1. Копица Н.П. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Международный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С. 55–58.
 2. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – №2. – С. 86–89.
 3. Ушаков А.В. Регуляция изменений несократительных элементов сердечной мышцы при развитии инфаркта миокарда. / А.В. Ушаков, А.А. Гагарина // Серце і судини. – 2013. – №3. – С. 118–124.
 4. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітико-статистичний посібник / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.
 5. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIP-TOP trial / G. Cerisano, P. Bounamici, R. Valenti, et al. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 184–191.
 6. Garcia R.A. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart / R.A. Garcia, K.V. Go, F.J. Villarreal // Molecular and cell. biochemistry. – 2007. – Vol. 300(1-2). – P. 159–169.
 7. Hsu C.P. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair / C.P. Hsu, C.Y. Huang, J.S. Wang // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86(4). – P. 1243–1249.
 8. Kim H.E. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction / H.E. Kim, S.S. Dalal, E. Young // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 857–866.
 9. Matsumura S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice / S. Matsumura, S. Iwanaga, S. Mochizuki // Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115(3). – P. 599–609.
 10. Peterson J.T. Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure / J.T. Peterson, H. Hallak, L. Johnson // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2303–2309.
- References**
1. Kopica, N. P., Belaya, N. V., & Titarenko, N. V. (2010) Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze postinfarktogo remodelirovaniya levogo zheludochka [Role of marix metalloproteinases in pathogenesis of postinfarction remodeling of left ventricle]. *Mezhdunarodnyi medicinskij zhurnal*, 4, 55–58. [in Ukrainian].
 2. Rogova, L. N., Shesternina, N. V., Zamechnik, T. V., & Fastova, I. A. (2011) Matriksnye metalloproteinazy, ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processakh [Marix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 2 (18), 86–89. [in Russian].
 3. Ushakov, A. V., & Gagarina, A. A. (2013) Regulaciya izmenenij nesocratitel'nykh elementov serdechnoi myshcy pri razvitii infarkta miokarda [Regulation of changes in non-contractile elements of cardiac muscle in myocardial infarction]. *Sertse i sudyny*, 3, 118–124. [in Ukrainian].
 4. Kovalenko, V. M. & Kornatskiy, V. M. (Eds) (2014) Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-socialna i suspilno-politychna problema. [Cardiovascular system diseases as medicine-social and socio-political problem]. Kyiv [In Ukrainian].
 5. Cerisano, G., Bounamici, P., Valenti, R., et al. (2014) Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIP-TOP trial. *Eur Heart J*, 35, 184–191. doi: 10.1093/eurheartj/eh420.
 6. Garcia, R. A., Go, K. V., & Villarreal, F. J. (2007) Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart. *Molecular and cell. Biochemistry*, 300(1-2), 159–169. doi: 10.1007/s11010-006-9379-0.
 7. Hsu, C. P., Huang, C. Y., & Wang, J. S. (2008) Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.*, 86 (4), 1243–1249. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.043.
 8. Kim, H. E., Dalal, S. S., & Young, E. (2000) Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J. Clin. Invest.*, 106, 857–866.
 9. Matsumura, S., Iwanaga, S., & Mochizuki, S. (2005) Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Clin. Invest.*, 115 (3), 599–609.
 10. Peterson, J. T., Hallak, H., & Johnson, L. (2001) Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure. *Circulation*, 103, 2303–2309. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2303.

Відомості про автора:

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцію 21.10.2014 г.



УДК 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084

Б.Б. Самура^{1,2}, Ю.М. Колесник¹, В.В. Сыволап¹

Значимость циркулирующего галектина-3 в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии

¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС**Ключевые слова:** галектин-3, хроническая лимфоцитарная лейкемия, выживание, прогноз.

Цель работы – выявить прогностическую значимость циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии. В исследование были включены 156 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии, период наблюдения составил 12 месяцев. Уровень циркулирующего галектина-3 в плазме крови определяли с помощью иммуносорбентного метода. Гемодинамические показатели оценивали с помощью эхокардиографии.

Было зафиксировано 216 сердечно-сосудистых событий у 51 пациента (32,7%): 7 смертей, 122 кардиальных аритмий, 16 ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами. Медиана уровня циркулирующего галектина-3 у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 5,16 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) = 4,74–5,56 нг/мл) и 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал, что циркулирующий галектин-3 является независимым прогностическим фактором возникновения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) на протяжении одного года.

Установлено, что у пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии повышение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года.

Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії

Б.Б. Самура, Ю.М. Колесник, В.В. Сыволап

Мета роботи – виявлення прогностичної значущості циркулюючого галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій, виживаності пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії. У дослідження були включені 156 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії, період спостереження становив 12 місяців. Рівень циркулюючого галектину-3 визначали за допомогою імуносорбентного методу. Гемодинамічні показники оцінювали за допомогою ехокардіографії.

Зафіксували 216 кардіоваскулярних подій у 51 пацієнта (32,7%): 7 смертей, 122 кардиальних аритмій, 16 ішемічних подій, 3 інсульти, 30 випадків виникнення хронічної серцевої недостаточності, 38 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Медиана циркулюючого VE-галектину в пацієнтів без кардіоваскулярних подій і в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями становила 5,16 нг/мл (95% довірчий інтервал (ДИ) = 4,74–5,56 нг/мл) і 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) відповідно ($p < 0,001$). Мультиваріантний регресійний аналіз показав, що циркулюючий галектин-3 є незалежним прогностичним фактором виникнення кардіоваскулярних подій (відношення шансів 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) протягом одного року.

Виявлено, що серед пацієнтів із документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії підвищення циркулюючого галектину-3 асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом одного року.

Ключові слова: галектин-3, хронічна лімфоцитарна лейкемія, виживання, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 44–47

Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B.B. Samura, Y.M. Kolesnik, V.V. Syvolap

Aim. To evaluate the prognostic value of circulating galectin-3 for cumulative survival in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. One hundred fifty six out subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of galectin-3 was used. Hemodynamic evaluation was performed by transthoracic echocardiography.

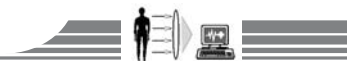
Results and discussion. Two hundred sixteen cumulative clinical events occurred in 51 patients (32,7%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 7 deaths, 122 cardiac arrhythmias, 16 cardiac ischemic events, 3 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons.

Medians of circulating levels of galectin-3 in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 5,16 ng/ml (95% confidence interval [CI] = 4,74–5,56 ng/ml) and 16,40 ng/ml (95% CI = 14,80–18,01 ng/ml) ($p < 0,001$). In multivariate logistic regression circulating VE-catherin independently predicted cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1,13; 95% CI = 1,07–1,25; $p = 0,003$) within 12 months of observation period.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission increased circulating galectin-3 associates with increased cumulative cardiovascular events within 12 months.

Key words: Galectin-3, Chronic Lymphocytic Leukemia, Survival, Prognosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 44–47



Развитие лимфопролиферативных заболеваний ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Повреждение эндотелия и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация являются составляющими развития хронической лимфоцитарной лейкемии. Последние исследования показали, что эндотелиальная дисфункция может возникать при прогрессии лимфопролиферативного заболевания, а также вследствие лечения [7, 8]. Активация клеток воспаления (таких как макрофаги) при прогрессии лимфопролиферативного заболевания приводит к эндотелиальной дисфункции, сосудистой микрокальцификации, нестабильности атеросклеротической бляшки, что может быть причиной развития сердечно-сосудистых событий [9]. С другой стороны, показана прямая зависимость между плотностью микрососудов при лимфопролиферативных заболеваниях и параметрами прогрессирования заболевания.

Так как межклеточные взаимодействия являются ключевыми в прогрессировании лимфопролиферативных заболеваний, представляет интерес галектин-3 как регулятор воспаления. Галектин-3 входит в семейство β -галактозидсвязывающих лектинов, который распознает специфический олихосахарид, лигандные гликопротеины и гликолипиды на мембранах соседних клеток или в экстрацеллюлярном матриксе [5]. Галектин-3 продуцируется активированными макрофагами и экспрессируется при субклиническом атеросклерозе, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [2]. Таким образом, галектин-3 не только занимает ключевые позиции в воспалении, но и имеет значение в опухолевой прогрессии за счет влияния на внутриклеточную и внеклеточную активность [4]. Прогностическая роль галектина-3 у пациентов после регрессии лимфопролиферативных заболеваний, в том числе хронической лимфоцитарной лейкемии, не выяснена.

Цель работы

Выявление прогностической значимости циркулирующего галектина-3 в возникновении сердечно-сосудистых событий, выживаемости пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 156 пациентов после достижения ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии. Согласно клиническим протоколам устанавливали диагноз, для достижения ремиссии заболевания пациенты получали курсы химиотерапии [6]. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография, а также выполнен забор образцов крови. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательство Украины.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии в соответствии с требо-

ваниями Американского эхокардиографического общества [1] на сканере "MyLab 50" (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5-3,5 МГц. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы левого желудочка измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров.

Образцы крови для последующего определения уровня VE-кадгерина отбирались в утренние часы (7⁰⁰-8⁰⁰) в охлажденные силиконовые пробирки и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более -35°C. Содержание галектина-3 измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов Human Galectin-3 Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин определяли на биохимическом анализаторе POINTE-180 (США).

Клинические визиты осуществлялись ежемесячно на протяжении одного года после включения в исследование, во время которых фиксировали сердечно-сосудистые события: инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, кардиальные аритмии, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, впервые установленная хроническая сердечная недостаточность. Также фиксировали смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми событиями. Впервые установленные инсульты были подтверждены компьютерной томографией. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа 1) или отсутствия (группа 2) сердечно-сосудистых событий в течение одного года.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Потенциальные факторы (возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), VE-кадгерин, тощаковая глюкоза, гиперхолестеринемия, триглицериды, ЛПНП, креатинин, гликированный гемоглобин (HbA1c), которые могут ассоциироваться с сердечно-сосудистыми событиями, идентифицировали сначала с помощью унивариантного анализа (ANOVA), затем с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия данных считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Было зафиксировано 216 клинических событий у 51 пациента (32,7%) с распределением следующим образом: 122 эпизода кардиальных аритмий; 16 кардиальных ишемических событий; 3 инсульта; 30 случаев возникновения хронической сердечной недостаточности; 38 госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами; 7 смертей, связанных с сердечно-сосудистыми событиями. Кроме того, зафиксировано 18 смертей, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями.

Не было выявлено значимой разницы между обеими когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, индексу массы тела, ожирению), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, тощачовая глюкоза) и гемодинамическим параметрам (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (Е/А), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической скорости (Е/Е') (табл. 1).

Пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов аденозиновых рецепторов, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень глюкозы контролировался соблюдением диеты, модификацией образа жизни, назначением метформина в обеих когортах.

В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще наблюдались в группе 1 по сравнению с группой 2, то в этой группе чаще использовались ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Медиана уровня галектина-3 у пациентов без сердечно-сосудистых событий и с сердечно-сосудистыми событиями составила 5,16 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) = 4,74–5,56 нг/мл) и 16,40 нг/мл (95% ДИ = 14,80–18,01 нг/мл) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

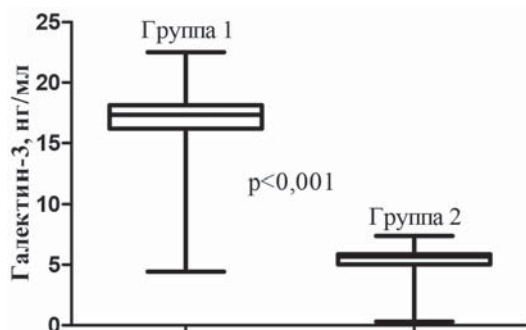


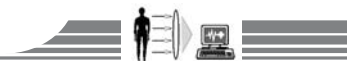
Рис. 1. Уровень циркулирующего галектина-3 у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии с сердечно-сосудистыми событиями (группа 1) и без сердечно-сосудистых событий (группа 2) на протяжении одного года.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n=51) M±SD; Me (2s:7sl)	Группа 2 (n=105) M±SD; Me (2s:7sl)	p
Возраст, годы	62,02±8,48	60,79±9,26	0,40
Мужчины, n (%)	31 (60,8)	55 (52,4)	0,34
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (10,8)	14 (13,3)	0,19
Дислипидемия, n (%)	19 (37,6)	27 (25,7)	0,44
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,62
ИМТ, кг/м ²	27,48±3,51	27,15±3,49	0,83
Ожирение, n (%)	10 (19,6)	11 (10,5)	0,81
Избыточная масса тела, n (%)	10 (19,6)	38 (36,1,6)	0,45
Приверженность курению, n (%)	6 (11,8)	6 (5,7)	0,41
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	107,08±15,93	102,09±19,28	0,07
Hba1c, %	5,41±0,68	5,27±0,74	0,32
Глюкоза, ммоль/л	4,71±0,65	4,69±0,60	0,79
Креатинин, μmol/L	67,66±11,88	69,04±13,88	0,78
Общий холестерин, ммоль/л	4,91±0,92	4,89±0,72	0,96
ЛПНП, ммоль/л	3,26±0,88	3,06±0,79	0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,41	1,35±0,37	0,38
NT-pro-BNP, пг/мл	22,97±24,05	13,14±7,60	0,07
САД, мм рт.ст.	120,41±18,67	118,59±15,61	0,52
ЧСС, ударов 1 мин.	78,08±10,82	80,48±9,53	0,28
ФВ, %	54,36±3,55	56,83±5,63	0,71
Е/А, ед.	1,00±0,21	1,02±0,14	0,14
Е/Е', ед.	8,72±2,60	7,02±1,59	0,11
ИАПФ или АРАII, n (%)	12 (23,5)	9 (8,6)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	47 (92,1)	85 (80,9)	0,21
Статины, n (%)	15 (29,4)	55 (52,4)	<0,01
Метформин, n (%)	3 (5,9)	3 (2,9)	0,03
Диуретики, n (%)	10 (19,6)	3 (2,9)	0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	6 (11,8)	2 (1,9)	0,001

Примечания: * - статистически значимая разница между двумя группами ($P < 0,05$); СД II типа – сахарный диабет II типа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; NT-pro-BNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида; ФВ – фракция выброса левого желудочка; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е' – ранняя диастолическая миокардиальная скорость; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Полученные данные показывают прямую связь галектина-3 с NT-pro-BNP ($r = 0,31$, $p = 0,017$), артериальной гипертензией ($r = 0,37$, $p = 0,001$), ожирением ($r = 0,41$, $p = 0,001$), сахарным диабетом II типа ($r = 0,39$, $p = 0,001$), Е/Е' ($r = 0,35$, $p = 0,002$), общим холестерином ($r = 0,34$, $p = 0,003$) и ФВ ($r = -0,38$, $p = 0,001$).



Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ использовали для разграничения двух когорт с помощью биомаркера. При унивариантном регрессионном анализе основными факторами, независимо связанными с сердечно-сосудистыми событиями, были галектин-3, NT-pro-BNP, E/E', ФВ, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, ожирение.

Мультивариантный логистический регрессионный анализ выявил независимую значимость циркулирующего галектина-3 для прогноза сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (ОШ) = 1,13; 95% ДИ = 1,07–1,25; $p = 0,003$) на протяжении одного года. Тем не менее NT-pro-BNP и E/E' также статистически значимо прогнозировали кумулятивные сердечно-сосудистые события (ОШ = 1,05; 95% ДИ = 1,02–1,14; $p < 0,001$ и ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,00–1,11; $p < 0,001$), в то время как сахарный диабет 2 типа, гипертензия, ожирение, ФВ не обладали предикторными свойствами.

Несмотря на имеющиеся международные руководства по лечению лимфопролиферативных заболеваний, остаются различия в результатах лечения пациентов в рамках круп-

ных исследований и ежедневной практикой [2]. Не ясны и факторы, которые влияют на это несоответствие. Выяснено, что часть пациентов с документированной хронической лимфоидной лейкемией могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Традиционное лечение, используемое в большинстве случаев лейкемии, и имеющиеся факторы риска ухудшают эндотелиальную функцию, разрушают эндотелий. В этом аспекте выглядят обнадеживающе биологические маркеры, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции. Необходимо отметить, что при рассмотрении новых биомаркеров надо анализировать улучшение стратификации риска кумулятивных сердечно-сосудистых событий на клинической прогностической модели.

Выводы

Установлено, что среди пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в стадии ремиссии увеличение циркулирующего галектина-3 ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года.

Список литературы

1. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report / J.M. Gardin, D.B. Adams, P.S. Douglas et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2002. – Vol. 15. – P. 275–290.
2. Delivering high-quality care to patients with a non-Hodgkin's lymphoma: barriers perceived by patients and physicians / J.J. Stienen, P.B. Ottevanger, L. Wennekes et al. // *Neth. J. Med.* – 2014. – Vol. 72. – P. 41–48.
3. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome / [C. Falcone, S. Lucibello, I. Mazzucchelli, et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 905–913.
4. Giordano S.M. Galectins in hematological malignancies / S.M. Giordano, D.O. Croci, G.A. Rabinovich // *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 327–335.
5. Gruson D. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? / D. Gruson, G. Ko // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – P. 719–726.
6. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia / D. Oscier, C. Dearden, E. Eren et al. // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 59(5). – P. 541–564.
7. Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia / G. Aue, J. N. Lozier, X. Tian et al. // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86. – P. 835–840.
8. Jang W.J. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia / W.J. Jang, D.Y. Choi, I.S. Jeon // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 56. – P. 130–134.
9. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / [S. Menini, C. Iacobini, C. Ricci, et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 100. – P. 472–480.
10. report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 15(3), 275–290. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2002.121536>.
11. Stienen, J. J., Ottevanger, P. B., Wennekes, L. van de Schans, S. A., Dekker, H. M., Blijlevens, N. M., et al. (2014) Delivering high-quality care to patients with a non-Hodgkin's lymphoma: barriers perceived by patients and physicians. *Neth. J. Med.*, 72(1), 41–48.
12. Falcone, C., Lucibello, S., Mazzucchelli, I., Bozzini, S., D'Angelo, A., Schirinzi, S., et al. (2011) Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 24(4), 905–913.
13. Giordano, S.M., Croci, D. O., & Rabinovich, G. A. (2013) Galectins in hematological malignancies. *Curr. Opin. Hematol.*, 20(4), 327–335. doi: 10.1097/MOH.0b013e328362370f.
14. Gruson, D., & Ko, G. (2012) Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? *Clin. Biochem.*, 45(10–11), 719–726. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.009.
15. Oscier, D., Dearden, C., Eren, E. Fegan, C., Follows, G., Hillmen, P., et al. (2012) Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 59(5), 541–564. doi: 10.1111/bjh.12067.
16. Aue, G., Lozier, J. N., Tian, X. Cullinane, A. M., Soto, S., Samsel, L., et al. (2011) Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 86(10), 835–840. doi: 10.1002/ajh.22114.
17. Jang, W. J., Choi, D. Y., & Jeon, I. S. (2013) Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Korean J. Pediatr.*, 56(3), 130–134. doi: 10.3345/kjp.2013.56.3.130.
18. Menini, S., Iacobini, C., Ricci, C., Blasetti Fantauzzi, C., Salvi, L., Pesce, C. M., et al. (2013) The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.*, 100(3), 472–480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.

References

1. Gardin, J. M., Adams, D. B., Douglas, P. S., Feigenbaum, H., Forst, D. H., Fraser, A. G., et al. (2002) American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized

Сведения об авторах:

Самура Б. Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, зав. гематологическим отделением, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, E-mail: samura@mail.ru.

Колесник Ю. М., д. мед. н., профессор, ректор, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет. Сыволоп В. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.

УДК 616.831-005.1-074:615.15³⁴

Ю.Н. Нерянова

Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: мозговой ишемический инсульт, острый период, нейрон-специфическая енолаза, основной белок миелина, белок S100.

В статье приведены результаты исследования 115 пациентов в остром периоде мозгового ишемического инсульта. Установлено, что развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня нейрон-специфической енолазы ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), основного белка миелина ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) и белка S100 ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) в первые сутки заболевания. Исследованы корреляционные взаимосвязи между сывороточным уровнем основного белка миелина, нейрон-специфической енолазы и белка S100 в первые сутки мозгового ишемического инсульта с клиническими параметрами (значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки и значение балла по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания).

Діагностичне значення детекції сироваткового рівня маркерів ураження мозкової тканини в першу добу мозкового ішемічного інсульту

Ю.М. Нерянова

У статті наведені результати дослідження 115 пацієнтів у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту. Встановили, що розвиток мозкового ішемічного інсульту супроводжується підвищенням сироваткового рівня нейрон-специфічної енолази ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), основного білка мієліну ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) та білка S100 ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) в першу добу захворювання. Досліджені кореляційні взаємозв'язки між сироватковим рівнем основного білка мієліну, нейрон-специфічної енолази та білка S100 в першу добу мозкового ішемічного інсульту з клінічними параметрами (значення сумарного бала за шкалою інсульту NIH у першу добу і значення бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання).

Ключові слова: мозковий ішемічний інсульт, гострий період, нейрон-специфічна енолаза, основний білок мієліну, білок S100.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 48–51

Diagnostic value of brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke

Y.N. Neryanova

Aim. To determine the brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke.

Methods and results. 115 patients in acute period of brain ischemic stroke were examined.

Conclusion. It was established that development of brain ischemic stroke is followed by increase of serum level of neuron specific enolase ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), myelin basic protein ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) and S100 protein ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) in the first 24 hours of disease onset.**Key words:** Brain Ischemic Stroke, Acute Period, Neuron Specific Enolase, Myelin Basic Protein, S100 Protein.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 48–51

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой ишемический инсульт (МИИ) – занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира, что обуславливает их чрезвычайную медико-социальную значимость, а также целесообразность проведения дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности лечебных мероприятий у данного контингента больных [6].

Одним из перспективных способов решения указанной проблемы является усовершенствование диагностических мероприятий путем верификации информативных параметров состояния церебральных структур, что позволит повысить качество стратификации пациентов по степени тяжести в остром периоде МИИ для реализации персонализированного терапевтического подхода [4].

С указанных позиций перспективным представляется исследование маркеров повреждения мозговой ткани в сыворотке крови больных в первые сутки МИИ в сопоставле-

нии с инициальным уровнем неврологического дефицита и исходом острого периода заболевания. Вместе с тем данные, содержащиеся в доступной литературе по указанной проблеме, неполны и противоречивы [1-3, 5, 7-9].

Цель работы

Усовершенствование диагностических мероприятий у больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта (МИИ) на основании определения сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки заболевания.

Пациенты и методы исследования

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе Запорожского ангионеврологического центра проведено комплексное динамическое клинично-параклиническое исследование 115 пациентов (61 мужчина (53,0%) и 54 (47,0%) женщины, средний возраст $63,1 \pm 0,8$ года) в остром периоде мозгового ишемического инсульта, которые находились на лечении в отделении острых нарушений мозгового кровообращения



6 городской клинической больницы г. Запорожья. Диагноз мозгового ишемического инсульта устанавливался на основании клиничко-неврологического исследования и результатов компьютерной томографии головного мозга с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ). Все пациенты получали стандартную базисную терапию согласно унифицированному клиническому протоколу оказания специализированной медицинской помощи больным МИИ, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Украины №602 от 03.08.2012 года.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 40 до 75 лет с впервые возникшим мозговым ишемическим инсультом, подтвержденным по результатам клиничко-компьютерно-томографического исследования.

2. Госпитализация в первые 24 часа от дебюта заболевания.

3. Значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (НИН) в первые сутки заболевания ≤ 20 .

4. Подписанная форма информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения.

2. Транзиторная ишемическая атака.

3. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга.

4. Сочетанный инсульт.

5. Декомпенсированная соматическая патология.

6. Онкологическая патология.

Всем больным на 1, 7, 14 и 21 сутки проводили оценку уровня неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (НИН). Исход острого периода заболевания оценивался на 21 сутки заболевания по шкале Рэнкина (ШР).

В первые сутки заболевания в сыворотке крови определялись уровни нейрон-специфической енолазы (НСЕ), основного белка миелина (ОБМ) и белка S100. Данные исследования были проведены методом иммуноферментного анализа в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета (начальник лаборатории – профессор А.В. Абрамов).

Контрольную группу составили 52 больных (27 (51,9%) мужчин и 25 (48,1%) женщин, средний возраст $61,2 \pm 1,0$ года) дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы достоверно не отличались по возрасту и гендерной структуре.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых величин проводили тест Шапиро-Уилка. Описательная статистика показана в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины. Для выявления различий по исследуемому признаку применяли критерии Манна-Уитни (для двух несвязанных выборок) и Краскела-Уоллиса (для трех несвязанных выборок). Нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий отклоняли при значении $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовали регрессионный

и корреляционный анализы с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Церебральный атеросклероз зафиксирован у 115 (100,0%) больных, артериальная гипертензия – у 113 (98,3%) нормосистолический вариант постоянной формы фибрилляции предсердий – у 18 (15,7%) пациентов. Атеротромботический подтип МИИ согласно критериям TOAST выявлен у 78 (67,8%) больных, кардиоэмболический – у 18 (15,7%) пациентов, лакунарный – у 19 (16,5%) лиц.

В первые сутки МИИ выявлена статистически значимая элевация сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100. В группе больных МИИ средние значения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 составили $9,01 \pm 0,73$ нг/мл, $0,048 \pm 0,004$ нг/мл и $87,74 \pm 3,31$ % соответственно, что превышало значения аналогичных показателей контрольной группы в 10,1 ($\Delta\% = 1012,4$; $p < 0,05$), 4,4 ($\Delta\% = 436,4$; $p < 0,05$) и 3,1 ($\Delta\% = 310,1$; $p < 0,05$) раза соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Сывороточные урони ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сравнении с лицами контрольной группы

Название исследуемого параметра	Группа	
	Основная группа (n=115)	Контрольная группа (n=53)
НСЕ, г/мл	$9,01 \pm 0,73^*$	$0,89 \pm 0,08$
ОБМ, нг/мл	$0,048 \pm 0,004^*$	$0,011 \pm 0,002$
Белок S100, %	$87,74 \pm 3,31^*$	$28,29 \pm 2,09$

Примечания: * – достоверность различий с параметрами контрольной группы на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина.

В зависимости от локализации инфаркта мозга пациенты были распределены следующим образом: у 58 (50,4%) больных МИИ развился в левом каротидном бассейне (КБ), у 39 (33,9%) – в правом КБ, у 18 (15,7%) – в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ). Проведены сопоставления сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в дебюте МИИ с локализацией очага поражения (табл. 2).

Таблица 2

Сывороточные урони ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сопоставлении с локализацией очага поражения

Название исследуемого параметра	Локализация очага поражения		
	Правый КБ (n=39)	Левый КБ (n=58)	ВББ (n=18)
НСЕ, нг/мл	$9,28 \pm 1,33^*$	$9,51 \pm 1,05^*$	$6,48 \pm 0,87$
ОБМ, нг/мл	$0,059 \pm 0,01^*$	$0,062 \pm 0,01^*$	$0,04 \pm 0,01$
Белок S100, %	$87,4 \pm 4,8^*$	$92,06 \pm 4,57^*$	$72,15 \pm 11,46$

Примечания: * – достоверность различий с группой пациентов, у которых мозговой ишемический инсульт развился в ВББ, на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина; КБ – каротидный бассейн; ВББ – вертебрально-базиллярный бассейн.



Как видно из *таблицы 2*, при локализации инфаркта мозга в КБ выраженность указанных изменений достоверно выше, чем при локализации очага поражения в ВББ ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, обусловлено большим объемом очага острой церебральной ишемии у больных с МИИ в КБ ($36,08 \pm 2,16 \text{ см}^3$ против $2,83 \pm 0,35 \text{ см}^3$ в группе пациентов с МИИ в ВББ, $p < 0,01$).

На основании сопоставления сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в дебюте МИИ со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки заболевания выявлена более выраженная элевация указанных показателей у пациентов с более глубоким неврологическим дефицитом (*табл. 3*).

Таблица 3

Сывороточные уровни ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сопоставлении с исходным уровнем неврологического дефицита по шкале инсульта NIH

Название исследуемого параметра	Значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в 1 сутки заболевания	
	<7 (n=32)	≥7 (n=83)
НСЕ, нг/мл	5,51±0,57	10,35±0,91*
ОБМ, нг/мл	0,042±0,003	0,061±0,01*
Белок S100, %	72,73±4,43	91,39±3,75*

Примечания: * – достоверность различий с группой пациентов со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH <7 в первые сутки заболевания на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина; NIH – National Institute of Health of USA.

Так, в группе больных со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH ≥ 7 в первые сутки заболевания средние значения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 составили соответственно $10,35 \pm 0,91$ нг/мл, $0,061 \pm 0,01$ нг/мл и $91,39 \pm 3,75\%$, что превышало значения аналогичных показателей контрольной группы в 1,9 ($\Delta\% = 187,8$; $p < 0,05$), 1,5 ($\Delta\% = 145,2$; $p < 0,05$) и 1,3 раза ($\Delta\% = 125,7$; $p < 0,05$) соответственно, что, по нашему мнению, обусловлено большим объемом очага острой церебральной ишемии у указанного контингента пациентов.

Результаты свидетельствует об информативности указанных показателей в первые сутки МИИ в оценке степени тяжести больных и обосновывают целесообразность включения детекции сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в рутинную клиническую практику для оптимизации диагностических мероприятий у данного контингента пациентов.

На основании корреляционного анализа установлено наличие статистически значимых взаимосвязей между следующими количественными признаками: «содержание НСЕ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,57$; $p < 0,05$), «содержание ОБМ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,64$; $p < 0,05$), «содержание белка S100 в сыворотке крови в первые сутки

МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,49$; $p < 0,05$), «содержание НСЕ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,55$; $p < 0,05$), «содержание ОБМ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,63$; $p < 0,05$), «содержание белка S100 в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,48$; $p < 0,05$). Наиболее высокие значения коэффициента ранговой корреляции получены для пар признаков, включающих ОБМ. Полученные результаты, с нашей точки зрения, детерминированы соответствующим значением нейроглиального индекса (> 1) и позволяют рассматривать ОБМ в качестве интегрального маркера повреждения мозговой ткани.

Для исследования характера зависимости, описывающей функциональную взаимосвязь между сывороточной концентрацией ОБМ и уровнем неврологического дефицита в первые сутки МИИ, был проведен регрессионный анализ, при котором в регрессионную модель в качестве независимой переменной (аргумента) включали значение суммарного балла по шкале инсульта NIH, в качестве зависимой – сывороточный уровень ОБМ. При этом установлено, что взаимосвязь между сывороточным уровнем ОБМ и значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ достоверно аппроксимируется экспоненциальной моделью регрессии следующего вида: ОБМ = $0,015 \cdot \exp(0,14 \cdot \text{значение суммарного балла по шкале инсульта NIH})$ (*рис. 1*).

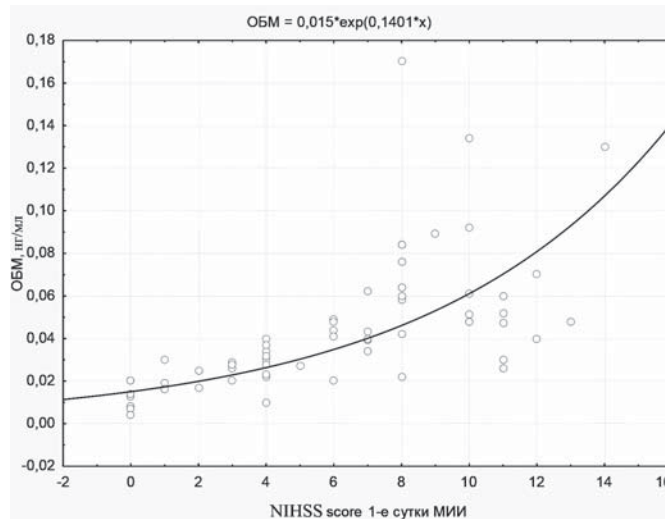


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным уровнем ОБМ и значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ.

Показатели погрешности аппроксимации и величины остаточной дисперсии свидетельствуют о высокой точности полученной модели, что позволяет считать задачу регрессионного анализа решенной ($R = 0,786$, $R^2 = 0,62$, нормированный $R^2 = 0,6$ при $F = 54,77$, стандартная ошибка 2,59, $p < 0,001$).

Результаты корреляционного и регрессионного анализа



позволяют не только подтвердить высказанное выше положение о высокой диагностической значимости определения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в первые сутки МИИ, но и предположить наличие указанных параметров в спектре предикторов исхода острого периода заболевания, что обосновывает целесообразность проведения дальнейших исследований, которые направлены на разработку соответствующих критериев прогнозирования для повышения эффективности лечебных мероприятий у данного контингента больных.

Выводы

1. Развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня нейрон-

специфической енолазы ($\Delta\%=1012,4$; $p<0,05$), основного белка миелина ($\Delta\%=436,4$; $p<0,05$) и белка S100 ($\Delta\%=310,1$; $p<0,05$) в первые сутки заболевания.

2. Значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки мозгового ишемического инсульта коррелирует с сывороточным уровнем основного белка миелина ($R=0,57$; $p<0,05$), нейрон-специфической енолазы ($R=0,64$; $p<0,05$) и белка S100 ($R=0,49$; $p<0,05$) в дебюте заболевания.

3. Значение балла по шкале Рэнкина на 21 сутки мозгового ишемического инсульта коррелирует с сывороточным уровнем основного белка миелина ($R=0,55$; $p<0,05$), нейрон-специфической енолазы ($R=0,63$; $p<0,05$) и белка S100 ($R=0,48$; $p<0,05$) в дебюте заболевания.

Список литературы

1. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the STROke MAarkers (STROMA) study / A. Barbieri, E. Giuliani, C. Carone et al. // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79(7). – P. 750–757.
2. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi et al. // *Indian J Clin Biochem.* – 2012. – Vol. 27(2). – P. 186–190.
3. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V. V. Bharosay, M. Varma et al. // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16(4). – P. 504–508.
4. Gilhus N.E. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition / N.E. Gilhus, M.R. Barnes, M. Brainin. // Blackwell Publishing Ltd. – 2011. – 672 p.
5. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome / A. Petzold, P. Michel, M. Stock et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 17(4). – P. 196–203.
6. Mukherjee D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.
7. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, B. De Vil, P. Cras et al. // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56(3). – P. 451–458.
8. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson et al. // *J Cent Nerv Syst Dis.* – 2014. – Vol. 19(6). – P. 51–58.
9. Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes / J.C. Purrucker, O. Herrmann, J.K. Lutsch et al. // *Eur Neurol.* – 2014. – Vol. 16(72). – P. 278–284.

References

1. Barbieri, A., Giuliani, E., Carone, C., et al. (2013). Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the stroke Markers (STROMA) study. *Minerva Anesthesiol*, 79(7), 750–757.
2. Zaheer, S., Beg, M., Rizvi, I., et al. (2012). Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Indian J Clin Biochem*, 27(2), 186–190.
3. Bharosay, A., Bharosay, V. V., Varma, M., et al. (2013). Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ann Indian Acad Neurol*, 16(4), 504–508.
4. Gilhus, N. E. (2011). European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. *Blackwell Publishing Ltd*.
5. Petzold, A., Michel, P., Stock, M., et al. (2008). Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *Cerebrovasc Dis*, 17(4), 196–203. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.02.002.
6. Mukherjee, D., & Patil, C.G. (2011). Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg.*, 76(6), 85–90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
7. Brouns, R., De Vil, B., Cras, P., et al. (2010). Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem.*, 56(3), 451–458. doi: 10.1373/clinchem.2009.134122.
8. Hjalmarsson, C., Bjerke, M., Andersson, B., et al. (2014). Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis*, 19(6), 51–58. doi: 10.4137/JCNSD.S13821.
9. Purrucker, J. C., Herrmann, O., Lutsch, J. K., et al. (2014). Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol*, 16(72), 278–284.

Сведения об авторе:

Нерянова Ю. Н., к. мед. н., доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: nerjanova@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.



УДК 616.831-005.1-036.6-036/.85

С.А. Медведкова

Особенности течения раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** ишемия головного мозга, реабилитация, терапия.

Важная проблема современной ангионеврологии – диагностика и лечение мозгового инсульта. Одним из стратегических направлений в борьбе с ним являются реабилитационные мероприятия, особенно в раннем восстановительном периоде.

С целью определения клинических особенностей течения раннего восстановительного периода у больных с мозговым полушарным ишемическим инсультом на фоне комплексных реабилитационных мероприятий проведено клинико-параклиническое исследование 81 больного. Установлено, что у большинства больных дебют заболевания проявлялся только очаговым дефицитом с постепенным началом в активное время суток. Функциональный исход и показатели качества жизни, а также уровень зависимости от посторонней помощи в значительной степени зависели от выраженности неврологического дефицита в остром периоде заболевания. Определена достоверно лучшая динамика восстановления клинико-неврологических нарушений, показателей уровня инвалидизации, а также показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде на фоне комбинированной нейрометаболической терапии.

Особливості перебігу раннього відновного періоду у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт на тлі комплексних реабілітаційних заходів

С.О. Медведкова

Важливою проблемою сучасної ангионеврології є діагностика та лікування мозкового інсульту. Одним зі стратегічних напрямів у боротьбі з ним є реабілітаційні заходи, особливо в ранньому відновному періоді.

З метою визначення клінічних особливостей перебігу раннього відновного періоду у хворих із мозковим півкульовим ішемічним інсультом на тлі комплексних реабілітаційних заходів здійснили клініко-параклінічне дослідження 81 хворого. Встановили, що в більшості хворих дебют захворювання проявлявся тільки вогнищевим дефіцитом із поступовим початком в активний час доби. Функціональний результат і показники якості життя, а також рівень залежності від сторонньої допомоги у великій мірі залежать від виразності неврологічного дефіциту в гострому періоді захворювання. Визначена вірогідно краща динаміка відновлення клініко-неврологічних порушень, показників рівня інвалідизації, а також показників якості життя хворих у ранньому відновному періоді на тлі комбінованої нейрометаболічної терапії.

Ключові слова: ішемія головного мозку, реабілітація, терапія.*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 52–57***Peculiarities of the clinical course of the early recovery period in the cerebral ischemic hemispheric stroke on the background of the complex rehabilitation measures**

S. A. Medvedkova

Aim. The important problem of the modern angioneurology is the diagnostics and treatment of cerebral stroke. Rehabilitation measures, especially during the early recovery period, are one of the strategic courses in the struggle against it.

Methods and results. The clinical-paraclinical study of 81 patients has been made for the purpose of the determination of clinical peculiarities of the course of the early recovery period in the cerebral hemispheric ischemic stroke patients on the background of the complex rehabilitation measures. It was determined, that majority of the patients the debut of the disease appeared only in the nidal deficiency with the gradual start in the active time of the day. The functional outcome and indices of the quality of life, as well as the level of the dependence of the outside help were substantially up to the evidence of the neurological deficit during the acuity of the disease.

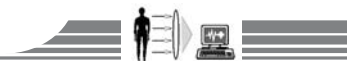
Conclusion. The best dynamics of the reconstruction of clinical-neurological disorders, indices of the level of invalidization, as well as indices of the quality of life of patients in the early recovery period have been defined on the background of complex neurometabolic therapy.

Key words: Brain Ischemia, Rehabilitation, Therapy.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 52–57*

Одной из ведущих проблем современной ангионеврологии является инсульт, что обусловлено его высокой распространенностью и инвалидизацией. Острые нарушения мозгового кровообращения – главная причина заболеваемости и смертности в мире. Они занимают третье место в структуре смертности после сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [1]. Каждый год в мире регистрируется 15 млн новых случаев инсульта. Частота инсультов с возрастом резко повышается после достижения 55 лет, каждые 10 лет она удваивается. В

остром периоде инсульта 35% пациентов умирает, в течение первого года – до 50%. В последнее время наблюдается омоложение данной патологии: 35,5% пациентов – лица трудоспособного возраста [2].

В системе комплексной реабилитации больных, перенесших инсульт, особое место принадлежит рациональной фармакотерапии, которая применяется для модуляции морфо-функциональной и биохимической реорганизации ЦНС [3]. В последнее время применяют препараты с полимодальным механизмом действия, влияющие на



различные звенья биохимического каскада. К этой группе препаратов относятся Цераксон и Актовегин [4]. Цераксон имеет нейропротекторный, антиоксидантный эффекты, стимулирует нейрогенез [5-8]. Актовегин обладает вазоактивным, нейрометаболическим, нейромедиаторным действием [4, 9]. Для активации нейротрофических процессов, восстановления церебральной гемодинамики и коррекции нейромедиаторных процессов у больных мозговым инсультом применяются как отдельно Цераксон и Актовегин, так и в комбинации [6, 10]. Впрочем, до настоящего времени недостаточно изучены вопросы динамики клинико-неврологических нарушений, показателей уровня инвалидизации, качества жизни больных на фоне комбинированного применения этих препаратов.

Цель работы

Определить клинические особенности течения раннего восстановительного периода у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) на фоне комплексных реабилитационных мероприятий с использованием нейрометаболической терапии.

Пациенты и методы исследования

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета проведено комплексное клинико-инструментальное обследование и лечение 81 больного в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта, из них – 56 мужчин (69,1%) и 25 женщин (30,9%), средний возраст – $57,5 \pm 1,1$ лет.

Критериями включения были мужчины и женщины в возрасте 30 лет и старше; пациенты с мозговым ишемическим полушарным инсультом в раннем восстановительном периоде; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возможность самостоятельно прочитать и заполнить опросник «SF-36v2 Health Status Survey».

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации (неконтролируемая артериальная гипертензия, суб- и декомпенсированный сахарный диабет; тяжелое заболевание печени и почек); опухолевые новообразования; геморрагический инсульт; ишемический субтенториальный инсульт; ОНМК в анамнезе; перенесенный инфаркт миокарда на протяжении 30 дней до включения в исследование; неврологические нарушения, препятствующие проведению исследования (выраженные когнитивные и/или депрессивные нарушения, дисфазия, дислексия).

Оценивались: степень тяжести МИПИ по National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), уровень инвалидизации и функциональной независимости по Modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index (BI) в динамике на 10, 30, 90, 180 сутки заболевания.

Для определения показателей качества жизни больных применялся опросник «SF-36v2 Health Status Survey», который относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ) и включает два компонента:

Физический компонент здоровья (Physical health – PHS). Составляющие шкалы: физическое функционирование (Physical Functioning – PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical

Functioning – RP); интенсивность боли (Bodily pain – BP); общее состояние здоровья (General Health – GH).

Психологический компонент здоровья (Mental Health – MHS). Составляющие шкалы: психическое здоровье (Mental Health – MH); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE); социальное функционирование (Social Functioning – SF); жизненная активность (Vitality – VT).

Скрининговые процедуры: проведение компьютерной томографии, дуплексной ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, компьютерной электроэнцефалографии, общеклинические и биохимические анализы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc, USA, серийный номер AXXR712D833214FAN5). Описательная статистика представлена в форме $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины. Для установления межгрупповых различий исследуемых параметров использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки силы связи количественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Критическим для отклонения соответствующих статистических гипотез был уровень значимости указанных критериев $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из всей группы наблюдаемых больных МИПИ правополушарных было – 64,2%, левополушарных – 35,8%. Согласно международным критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) нами выделены подтипы инсульта, при этом у 44,4% пациентов был атеротромботический подтип инсульта, у 43,2% – лакунарный, а у 12,4% – невыясненной этиологии.

При анализе времени начала заболевания определено, что у 77,8% больных МИПИ развивался в дневное время, у 18,5% – после сна и только у 3,7% – во время сна.

При анализе сроков госпитализации больных после развития МИПИ было выявлено, что большинство больных (68,3%) поступили в отделение острых нарушений мозгового кровообращения в первые 6 часов от начала заболевания. Дебют заболевания у 88,9% был с очаговой неврологической симптоматикой и только в 11,1% – очаговой и общемозговой. Темп развития в большинстве случаев был постепенный (66,7%).

При скрининговом тестировании у 81 пациента МИПИ на 10 сутки заболевания выявлено, что средний суммарный балл по NIHSS – $5,44 \pm 0,27$, по mRS – $2,81 \pm 0,09$, по BI – $69,14 \pm 2,07$ балла. Показатели КЖ у больных МИПИ на 10 сутки заболевания были снижены по всем шкалам SF-36v2. Большинство показателей находились в диапазоне от 35 до 50 баллов, что на 50% ниже нормы.

Очень низкими были показатели ролевого физического (RP) и эмоционального состояния (RE) (29-31 балл из 100), что учитывалось при планировании реабилитационных мероприятий. Низкий физический компонент КЖ ($38,61 \pm 0,9$ балла), свидетельствовал: повседневная деятельность зна-



чительно ограничена физическим состоянием пациента, а эмоционального ($39,94 \pm 1,24$ балла) – наличием депрессивных и тревожных переживаний.

В реабилитационных мероприятиях применяли лекарственные препараты: патогенетические средства (гипотензивные, антиагрегантные препараты, статины, препараты улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм в сердечной мышце, антиаритмические, антидиабетические и др. по показаниям), саногенетические препараты (повышающие метаболизм и микроциркуляцию в тканях головного мозга), симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, анаболические гормоны, нейрорепаративные средства, анальгетики). У наблюдаемых больных в дебюте МИПИ тромболитичес не проводился.

Пациенты были распределены на 2 клинические группы (в зависимости от комплекса лекарственной терапии). В 1 группу вошло 60 пациентов, у которых использовалась комбинация Цераксон в дозе 1000-2000 мг/сут и Актовегин 1000 мг/сут, во 2 группу – 21 пациент, использовался только Актовегин в дозе 1000 мг/сут в течение 20 дней в сочетании с другими препаратами и методами лечения согласно стандартам.

В обе клинические группы пациенты были корректно рандомизированы по степени тяжести (NIHSS), функциональной независимости (mRS), уровню самообслуживания (BI), показателям качества жизни (SF-36v2).

Кроме лекарственной терапии использовались и немедикаментозные методы лечения:

Лечебная физкультура. Лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе, механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса.

Физиотерапия. Массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) – электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермея при нарушении сердечного ритма, тепло на паретичные конечности при повышении тонуса мышц, местные обезболивающие процедуры при артралгиях.

Психотерапия. Аутогенная тренировка, психогимнастика.

Прочие специальные методики лечения. Логопедические занятия, блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия.

В результате анализа динамики уровня неврологического дефицита по NIHSS у больных МИПИ выявлено: достоверно в 2 группах наблюдения средний суммарный балл уменьшился на 30, 90 и 180 сутки заболевания. Однако в 1 группе, в которой применялась комбинация Цераксон и Актовегин, отмечен более выраженный регресс неврологических нарушений ($p < 0,05$) (рис. 1).

Динамика уровня инвалидизации у больных МИПИ на 10, 30, 90 и 180 сутки заболевания в 2 группах наблюдения представлена на рис. 2.

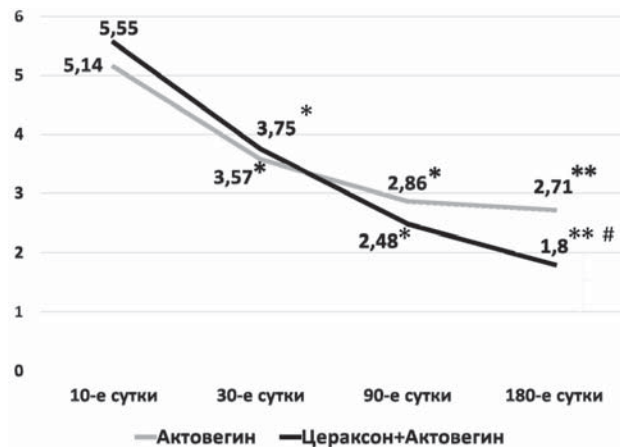


Рис. 1. Динамика уровня неврологического дефицита по NIHSS у больных МИПИ.

Примечания: * – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,05$; ** – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,01$; # – достоверность различий между группами $p < 0,05$.



Рис. 2. Динамика уровня инвалидизации по mRS у больных МИПИ.

Примечания: * – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,05$; ** – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,01$; # – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

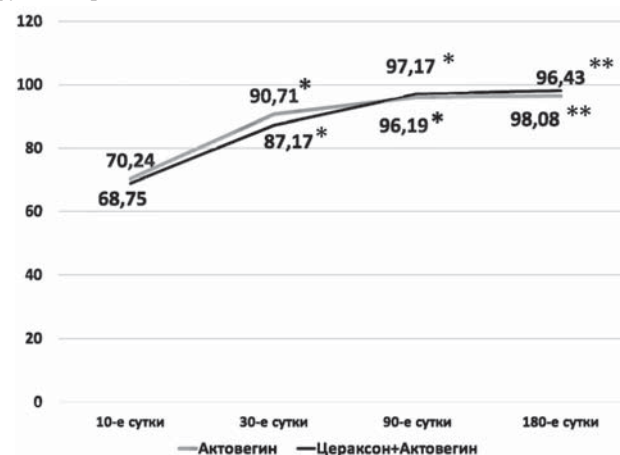
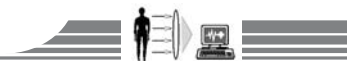


Рис. 3. Динамика уровня функциональной независимости по BI у больных МИПИ.

Примечания: * – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,05$; ** – достоверность различий со значением параметра на 10 сутки $p < 0,01$.



Отмечено достоверно лучшее восстановление у больных, где применялся Цераксон и Актовегин по mRS на 180 сутки заболевания ($\Delta\%$ -61,2 – в 1 группе против $\Delta\%$ -42,8 – во 2 группе, $p < 0,01$ для обеих групп).

Анализируя динамику уровня функциональной независимости больных МИПИ, нами не получена достоверная разница между группами наблюдения, однако в обеих группах был высокий балл, который прогрессивно увеличивался на 30, 90 и 180 сутки заболевания (рис. 3).

Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36v2 у больных МИПИ на 30, 90 и 180 сутки заболевания представлена на рис. 4.

К 180 суткам в 1 группе достоверно все 10 показателей качества жизни увеличивались, тогда как во второй группе – 7 (PF, RP, BP, SF, RE, MHS, PHS).

В группе больных, получавших комбинированную нейрометаболическую терапию, 5 показателей качества жизни на 180 сутки заболевания были достоверно выше, чем в группе пациентов без применения Цераксона ($p < 0,05$) (рис. 5).

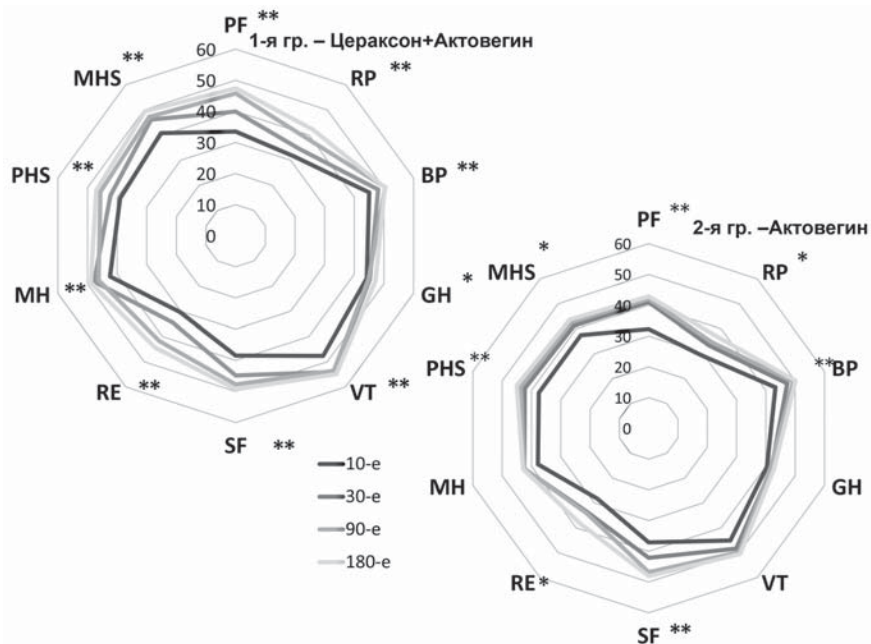


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36v2 у больных в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Примечания: * – достоверность различий между значением параметра на 10 и 180 сутки $p < 0,05$; ** – достоверность различий между значением параметра на 10 и 180 сутки $p < 0,01$.

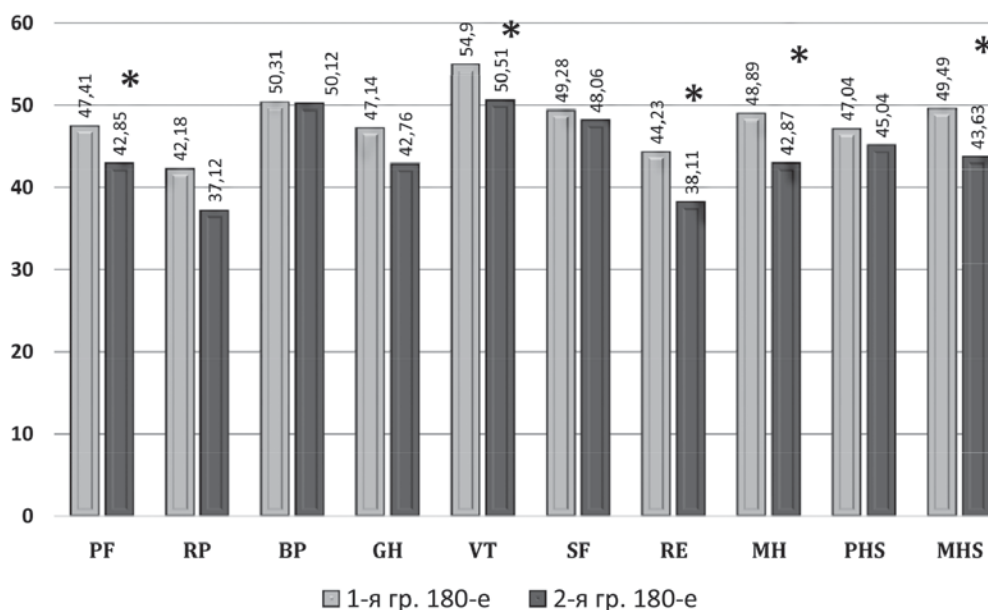


Рис. 5. Сравнительная характеристика показателей качества жизни по опроснику SF-36v2 у больных на 180 сутки МИПИ в зависимости от проведенной терапии.

Примечание: * – достоверность различий между группами $p < 0,05$.



Отмечена высокая обратная корреляционная связь между показателями шкал NIHSS, mRS и прямая корреляционная связь – BI и показателями качества жизни по опроснику SF-36v2 ($p < 0,05$). У пациентов при уменьшении неврологического дефицита и степени зависимости от посторонней помощи увеличивались физический и эмоциональный компоненты КЖ и его составляющие физическое и социальное функционирование (PF и SF).

Полученные нами результаты несколько отличаются от данных Международного клинического исследования ICTUS [10]. Это объясняется разными возрастными группами больных (у нас средний возраст составил 57,5 лет, а в исследовании ICTUS – 72,9 года); в исследовании ICTUS не применялась комбинация Цитиколина с Актовегином и пациенты включались с умеренной или выраженной степенью неврологического дефицита (≥ 8 по шкале NIHSS, 8-14 баллов было у 47,0% больных), а у нас средний суммарный балл составил 5,44, что существенно влияет на результаты лечения.

Выводы

1. В результате исследования были выявлены следующие особенности течения МИПИ: в дебюте заболевания у подавляющего большинства больных (88,9%) был только очаговый дефицит, а в 11,1% наблюдалось сочетание общемозгового с очаговым; темп развития заболевания у 66,7% пациентов был постепенный с дебютом в активное время суток (77,8%); средний суммарный балл по NIHSS составил $5,44 \pm 0,27$ балла, по mRS – $2,81 \pm 0,09$, по BI – $69,14 \pm 2,07$; показатели качества жизни больных по опроснику SF-36v2 на 10 сутки МИПИ были низкими как по физическому (PHS = $38,61 \pm 0,9$ балла), так и психологическому (MHS = $39,94 \pm 1,24$ балла) компонентам.

2. Определена достоверная динамика восстановления клиничко-неврологических нарушений у больных в раннем реабилитационном периоде МИПИ на 30, 90 и 180 сутки в двух клинических группах. При этом в группе, где применялась комбинация Цераксона и Актовегина, эти показатели были лучше ($p < 0,05$).

3. Выявлена положительная динамика показателей уровня инвалидизации (mRS) и функциональной независимости (BI) в двух клинических группах, при этом средний суммарный балл (mRS) в 1 группе уменьшился с $2,83 \pm 0,11$ до $1,07 \pm 0,13$, а во 2 группе – с $2,76 \pm 0,18$ до $1,62 \pm 0,21$, также отмечено, что на 180 сутки в 1 группе показатели были достоверно лучше ($p < 0,05$), а по BI они не отличались ($p > 0,05$).

4. Определена достоверная динамика улучшения показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде МИПИ по физическому (PCS), психологическому (MCS) компонентам здоровья в двух клинических группах ($p < 0,001$), однако в 1 группе с комбинированной терапией показатели: физическое функционирование (PF), жизненная активность (VT), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH), психологический компонент здоровья (MHS) были выше ($p < 0,05$).

5. Установлено, что функциональный исход раннего восстановительного периода МИПИ, качество жизни больных, уровень зависимости от посторонней помощи (mRS, BI) в значительной степени зависят от выраженности неврологического дефицита (NIHSS) в остром периоде заболевания.

6. На основании полученных данных для оптимизации и повышения эффективности комплексных реабилитационных мероприятий целесообразно применять комплексную нейрометаболическую терапию.

Список литературы

1. Social dysfunctioning after mild to moderate first-ever stroke at vocational age / M. Hommel, S. Trabucco-Miguel, S. Joray et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80. – P. 371–375.
2. What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic Review / K. Daniel, C. D. Wolfe, M. A. Busch et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 431–440.
3. Guideline Development Group. Rehabilitation after stroke: summary of NICE guidance / K. Dworzynski, G. Ritchie, E. Fenu et al. // *BMJ*. – 2013. – Vol. 12. – P. 346–361.
4. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades / F. Buchmayer, J. Pleiner, M. W. Elmlinger et al. // *Wien Med Wochenschr*. – 2011. – Vol. 161. – P. 80–88.
5. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review / K. Overgaard // *Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2014. – Vol. 23(7). – P. 1764–1769.
6. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28(3). – P. 185–193.
7. Edaravone - citicoline comparative study in acute ischemic stroke (ECCS-AIS) / M. Mittal, D. Goel, K.K. Bansal et al. // *J Assoc Physicians India*. – 2012. – Vol. 60. – P. 36–38.
8. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke / O. Hurtado, M. Hernández-Jiménez, J. G. Zarruk et al. // *J Neurochem*. – 2013. – Vol. 126(6). – P. 819–826.
9. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action / F. Machicao, D. F. Muresanu, H. Hundsberger et al. // *J Neurol Sci*. – 2012. – Vol. 322. – P. 222–227.
10. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / A. Dávalos, J. Alvarez-Sabín, J. Castillo et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9839). – P. 349–357.

References

1. Hommel, M., Trabucco-Miguel, S., Joray, S., Naegele, B., Gonnert, N., & Jaillard, A. (2009). Social dysfunctioning after mild to moderate first-ever stroke at vocational age. *Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 371–375. doi: 10.1136/jnnp.2008.157875.
2. Daniel, K., Wolfe, C. D., Busch, M. A., & McKeivitt, Ch. (2009). What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic Review. *Stroke*, 40, 431–440. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534487.
3. Dworzynski, K., Ritchie, G., Fenu, E., MacDermott, K., Playford, E. D. (2013). Guideline Development Group. Rehabilitation after stroke: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*, 12, 346–361. doi: 10.1136/bmj.f3615.
4. Buchmayer, F., Pleiner, J., Elmlinger, M. W., Lauer, G., Nell, G., Sitte, H. H. (2011). Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *The Wiener Medizinische Wochenschrift*, 161, 80–88.
5. Overgaard, K. (2014) The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular*



- Diseases*, 23(7), 1764–1769. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.020.
6. Grieb, P. (2014) Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*, 28(3), 185–193. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
 7. Mitta, M., Goel, D., Bansal, K. K., & Puri P. (2012). Edaravone - citicoline comparative study in acute ischemic stroke (ECCS-AIS). *Journal of the Association of Physicians of India*, 60, 36–38.
 8. Hurtado, O., Hernández-Jiménez, M., Zarruk, J. G., Cuartero, M. I., Ballesteros, I., Camarero, G., et al. (2013) Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *Journal of Neurochemistry*, 126(6), 819–826. doi: 10.1111/jnc.12269.
 9. Machicao, F., Muresanu, D. F., Hundsberger, H., Pflüger, M., & Guekht, A. (2012). Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Journal of the neurological sciences*, 322, 222–227. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069.
 10. Dávalos, A., Alvarez-Sabín, J., Castillo, J., Díez-Tejedor, E., Ferro, J., Martínez-Vila, E., et al. (2012). Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 380(9839), 349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.

Сведения об авторе:

Медведкова С. А., к. мед. н., ассистент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: s.medvedkova@mail.ru.

Поступила в редакцию 22.10.2014 г.



УДК 612.13:616.133.33-007-071-089

С.В. Тяглый

Эндоваскулярные методы в лечении и профилактике цереброваскулярной патологии*Запорожский государственный медицинский университет,
КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС***Ключевые слова:** мешотчатая аневризма, каротидный стеноз, геморрагический инсульт, эндоваскулярная хирургия, областная больница.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, в частности в Украине. В Запорожской области оказание специализированной медицинской помощи пациентам с цереброваскулярной патологией в полном объеме возможно на базе областной клинической больницы. За период с февраля 2009 по сентябрь 2014 г. прооперировано 116 пациентов с мешотчатыми аневризмами головного мозга, среди них 102 – в острейшем и остром периоде кровоизлияния, 11 пациентов – с АВМ головного мозга. Также прооперировано 35 пациентов с патологией брахиоцефальных артерий. Наличие в составе медицинского учреждения мощной диагностической базы наряду с высокоспециализированными отделениями (нейрохирургии, сосудистой хирургии, ОЦПЛИ, отделение ангиографии и эндоваскулярной хирургии) позволяет в кратчайший срок выявлять патологию и оказывать соответствующую хирургическую или терапевтическую помощь. Последнее достоверно улучшает результаты лечения пациентов с различными видами цереброваскулярной патологии.

Ендоваскулярні методи в лікуванні та профілактиці цереброваскулярної патології

С.В. Тяглый

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у світі, зокрема в Україні. У Запорізькій області надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із цереброваскулярною патологією в повному обсязі можливе на базі обласної клінічної лікарні. За період із лютого 2009 по вересень 2014 р. прооперовано 116 пацієнтів із мішкоподібними аневризмами головного мозку, серед них 102 хворих – в найгострішому та гострому періоді крововиливу, 11 пацієнтів – з АВМ головного мозку. Також прооперували 35 пацієнтів із патологією брахіоцефальних артерій. Наявність у складі медичної установи потужної діагностичної бази поряд із високоспеціалізованими відділеннями (нейрохірургії, судинної хірургії, ОЦПЛІ, відділення ангиографії та ендоваскулярної хірургії) дає змогу оперативно виявляти патологію і надавати відповідну хірургічну чи терапевтичну допомогу. Останнє вірогідно покращує результати лікування пацієнтів із різними видами цереброваскулярної патології.

Ключові слова: мішкоподібна аневризма, каротидний стеноз, геморрагічний інсульт, ендоваскулярна хірургія, обласна лікарня.
*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 58–60***Endovascular techniques in the treatment and prevention of cerebrovascular pathology**

S.V. Tyagly

Aim. Cerebrovascular disease (CVD) is one of the most pressing health and social problems throughout the world and in particular in Ukraine. Specialized care for patients with cerebrovascular disease is fully possible on the basis of the regional hospital in the Zaporozhye region.

Methods and results. 116 patients with saccular aneurysms of the brain were examined from February 2009 to September 2014. 102 among them had acute phase of hemorrhage, 11 patients was with cerebral AVM. 35 patients had pathology of the brachiocephalic arteries. Presence of the powerful diagnostic medical facility base along with highly specialized departments (neurosurgery, vascular surgery, department of prevention and treatment of stroke, department of angiography and endovascular surgery) allows you to identify in the short term pathology and provide appropriate surgical or therapeutic support.

Conclusion. This significantly improves the outcome of patients with different types of cerebrovascular disease.

Key words: *Saccular Aneurysms, Carotid Stenosis, Hemorrhage, Stroke, Endovascular Procedures, Community Hospitals.*
Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 58–60

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире, в частности в Украине. Значимость проблемы обусловлена тем, что ЦВЗ относятся к одной из главных причин смертности и инвалидизации взрослого населения страны.

В Украине ежегодно регистрируется около 120 тыс. инсультов. Статистические данные последних лет свидетельствуют, что примерно у одного из 4 мужчин и одной из 5 женщин в возрасте до 45 лет может случиться инсульт. Частота развития инсульта возрастает с увеличением возраста больных. У людей в возрасте 60 и более лет частота инсульта соответствует частоте ишемической болезни сердца, а у лиц старше 70 лет даже преобладает. Почти треть инсультов

развивается у лиц до 60 лет, на возрастную группу до 40 лет приходится лишь 3% инсультов, 35,5% всех мозговых инсультов – у людей работоспособного возраста. При этом смертность вследствие субарахноидального кровоизлияния – 2,8 на 100 тыс. человек.

Согласно статистическим расчетам, в Украине средний уровень заболеваемости аневризматическим САК составляет 12 случаев на 100 тыс. населения в год, для г. Запорожье с населением 770 тыс. – до 100 случаев в год, а для районов области с населением до 1 млн жителей – 120 случаев в год. Распространенность асимптомных аневризм в популяции европейских стран в среднем составляет 2–5 % от всего населения. По расчетам, в Запорожской области насчитывается как минимум 36 тыс. носителей аневризм церебральных сосудов.



Распространенность аневризм и мальформаций сосудов головного мозга, неблагоприятное естественное течение заболевания, преобладание геморрагического инсульта вследствие разрыва последних у лиц трудоспособного возраста обуславливает актуальность поиска путей улучшения результатов лечения пациентов с этим видом сосудистой патологии головного мозга. Сегодня в лечении, а также профилактике цереброваскулярной патологии все чаще применяют малотравматичные эндоваскулярные методы. Профилактику следует начинать как можно раньше после развития первого ишемического инсульта или ТИА. Она основывается на коррекции факторов риска и включает как лекарственные, так и нелекарственные средства профилактики. В течение 5 лет половина больных переносят повторный ишемический инсульт. Наиболее вероятным исходом ишемического инсульта (кроме летального) является инвалидность, частота которой достигает 80%. Число пациентов, нуждающихся в посторонней помощи, превышает 30%.

Развитие эндоваскулярной технологии, постоянное совершенствование как инструментария, так и хирургической техники открывает большие перспективы в лечении и профилактике цереброваскулярной патологии, связанной с поражением интракраниальных и экстракраниальных сосудов.

Цель работы

Улучшение качества оказания помощи жителям Запорожской области с цереброваскулярной патологией путем оптимизации работы клиники.

Пациенты и методы исследования

В Запорожской областной клинической больнице оказывается специализированная медицинская помощь пациентам с цереброваскулярной патологией в полном объеме. Она включает полноценную нейровизуализацию, возможность проведения специализированной интенсивной терапии в острейшем периоде инсульта, оказание хирургической помощи пациентам с поражением как интракраниальных сосудов, так и экстракраниальных, а также проведение постинсультной реабилитации и восстановительной терапии. Благодаря наличию в составе больницы отделения нейрохирургии, областного центра профилактики и лечения инсульта (ОЦПЛИ), отделения ангиографии и эндоваскулярной хирургии, оснащенного ангиографическим комплексом Siemens AxiomArtis MP, МРТ Hitachi Airis Mate 0,2T, КТ Toshiba Asteion Super 4, отделения сосудистой хирургии есть возможность максимально быстро установить вид цереброваскулярной патологии и оказать высокоспециализированную помощь в кратчайшие сроки и в полном объеме.

В отделениях нейрохирургии и ангиографии и эндоваскулярной хирургии с 2009 г. выполняются нейрорадиологические интервенции при аневризмах сосудов головного мозга, АВМ головного мозга, стенотических поражениях брахиоцефальных артерий, а также эндоваскулярная эмболизация обильноваскуляризированных опухолей головного мозга, внутриартериальная регионарная химиотерапия при опухолях головного мозга.

За период с февраля 2009 по сентябрь 2014 г. прооперировано 116 пациентов с мешотчатыми аневризмами голов-

ного мозга, среди них 102 – в острейшем и остром периоде кровоизлияния, в 39 % – на фоне ангиоспазма различной степени выраженности. Среди пациентов в возрасте до 40 лет было 20,8 %, 40–50 лет – 41 %, 50–60 лет – 21,7 %, 60 лет и старше – 16,5 %, то есть 79,2 % больных были старше 40 лет.

Во всех наблюдениях для первичной визуализации кровоизлияния использовали компьютерную томографию головного мозга (Toshiba Asteion Super 4), а верификацию источника кровоизлияния проводили с использованием ангиографического комплекса Siemens AxiomArtis MP. В 35 % случаев для уточнения диагноза или определения наиболее вероятного источника кровотечения при множественных аневризмах использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на МР-томографах Hitachi Airis Mate 0,2 T и Hitachi Echelon 1,5 T.

Контрольное исследование выполняли через один месяц (по показаниям) или три месяца при наблюдении пациентов, оперированных в остром периоде кровоизлияния, через шесть месяцев при наблюдении пациентов, оперированных в «холодном» периоде, и через год в обеих группах. Оперативные вмешательства проводили как при сохраненном сознании пациентов, так и с применением эндотрахеального наркоза, что зависело от тяжести состояния и выраженности психоорганического синдрома.

Результаты и их обсуждение

Проведено 35 вмешательств по поводу стенозов брахиоцефальных артерий, 26 ангиопластик со стентированием сонных артерий, из них в одном случае – односессионно с двух сторон, еще в двух случаях – односессионное стентирование сонной и коронарной артерий. В 9 наблюдениях выполнена ангиопластика со стентированием устья позвоночной артерии. Все вмешательства проведены на фоне приема «Плавикса» в стандартной дозировке и сроках (прием в течение 3 дней до операции).

Распределение пациентов по возрасту: 17,2 % – до 50 лет, 38% – от 50 до 60 лет, 44,8 % – старше 60 лет.

Обращает на себя внимание явное преобладание в серии наблюдений поражений левой ВСА (76 % случаев).

В 41,3 % случаев оперированы пациенты, перенесшие один или несколько ишемических инсультов, в 58,7 % – ТИА в соответствующем поражению бассейне.

Все операции выполняли на фоне введения гепарина в дозе 10 тыс. ЕД в первый час вмешательства и 5 тыс. ЕД в каждый последующий час. В течение последнего года во всех случаях для послеоперационного гемостаза использовали устройства для закрытия дефекта артерии.

Прооперировано 11 пациентов с АВМ больших полушарий головного мозга. Среди последних в 10 случаях выполнена эндоваскулярная эмболизация АВМ с использованием NBCA.

Летальных исходов – у 10 (8,62 %) больных, из них в 1 случае – на фоне интраоперационного тромбоза ВСА, осложнившегося разрывом аневризмы, в 3 – на фоне прогрессирующего и не поддающегося коррекции тотального ангиоспазма. В одном случае смерть была обусловлена гнойно-воспалительными осложнениями транскраниально-



го удаления паренхиматозной гематомы левого полушария мозжечка, в остальных случаях смерть наступила у пациентов, поступивших после повторных аневризматических кровоизлияний на фоне тяжелого общесоматического статуса с развитием полиорганной недостаточности в поздний послеоперационный период.

В трех случаях имел место интраоперационный разрыв аневризмы, в одном наблюдении, обусловивший развитие стойкого неврологического дефицита вследствие развившегося на четвертые сутки после эмболизации ишемического инсульта в бассейне правой СМА.

В трех случаях потребовались повторные эндоваскулярные вмешательства в связи с частичной реканализацией полости аневризмы.

Результат стентирования БЦА в 100% случаев определен как оптимальный. К осложнениям вмешательств можно

отнести формирование мягкотканых гематом места пункции а. femoralis, для профилактики которых использовали устройство закрытия дефекта артерии StarClose SE (Abbott).

В случаях хирургического лечения АВМ тотальное выключение достигнуто у 5 (45,4%) пациентов, субтотальное – в 4 (36,4%) и частичное – в 2 (18,2%) случаях. Ухудшения в неврологическом статусе не отмечено ни в одном из наблюдений.

Выводы

Применение эндоваскулярных методов лечения сосудистых аневризм, артериовенозных мальформаций головного мозга и стенозов брахиоцефальных артерий позволяет минимизировать операционную травму, количество интраоперационных и послеоперационных осложнений, сократить сроки послеоперационной реабилитации пациентов, улучшить ближайший и отдаленный прогноз.

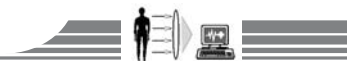
Список литературы

1. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // *Нейро News*. – 2008. – №3. – С. 76-77.
2. Смоланка В.І. Сучасна тактика лікування субарахноїдальних крововиливів / В.І. Смоланка // *Здоров'я України XXI сторіччя* : медична газета. – 2007. – №1. – С. 45.
3. *Clinical Neurology and Neurosurgery // 11th International Congress of Neurological Surgery. Abstracts of Free Papers.* – 1997. – Vol. 99. – Suppl. 1.
4. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms / Sh. Tamatani, Ya. Ito, H. Abe et al. // *Amer. J. Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 762–767.
5. Свистов Д.В. Артериовенозные мальформации головного мозга: клиника, диагностика, комплексное лечение / Д.В. Свистов, Д.В. Кандыба, А.В. Савелло // *Сборник учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии / под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова.* – СПб. : Фолиант, 2002. – С. 199–260.
6. Rosen D.S. 7 Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population / D.S. Rosen, R.L. Macdonald, D. Huo et al. // *J. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 107(2). – P. 261–265.
7. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations / C. Stapf, J.P. Mohr, J. Pile-Spellman et al // *Neurosurg. Focus.* – 2001. – Vol. 11. – № 5. – e1.
8. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2. Preliminary clinical experience / G. Guglielmi, F. Vinuela, J. Dion, G. Duc Kwiler // *J. Neurosurg.* – 1991. – Vol. 75. – P. 8–14.
1. Mishchenko, T. S. (2008) Epidemiology of neurological diseases in Ukraine]. *Heïpo News*, 3, 76–77. [in Ukrainian].
2. Smolanka, V. I. (2007) Suchasna taktyka likuvannia subarakhnoïdalnykh krvovylyviv [Modern treatment in subarachnoid hemorrhage]. *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia*, 1, 45 [in Ukrainian].
3. (1997) *Clinical Neurology and Neurosurgery. 11th International Congress of Neurological Surgery. Abstracts of Free Papers.*, 99(1.1).
4. Tamatani, Sh., Ito, Ya., Abe, H., et al. (2002) Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *Amer. J. Neuroradiol.*, 23, 762–767.
5. Svistov, D. V., Kandyba, D. V., Savello, A. V. (2002) Arteriovenoznye mal'formacii golovnogo mozga: klinika, diagnostika, kompleksnoe lechenie [Arteriovenous malformations of the brain: clinical features, diagnosis, comprehensive treatment]. *Sbornik uchebnykh posobij po aktual'nykh voprosam nevrokhirurgii* (Eds. V. E. Parfenov, D. V. Svistov). (pp. 199–260). Saint Petersburg : Foliant [in Russian].
6. Rosen, D. S., Macdonald, R. L., Huo, D., et al. (2007) 7 Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. *J. Neurosurg.*, 107(2), 261–265. doi: 10.3171/JNS-07/08/0261.
7. Stapf, C., Mohr, J. P., Pile-Spellman, J. et al (2001) Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg. Focus.*, 11, 5. – e1.
8. Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J., Duc Kwiler, G. (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2. Preliminary clinical experience. *J. Neurosurg.*, 75, 8–14. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0008.

Сведения об авторе:

Тяглый С. В., к. мед. н., доцент каф. медицины катастроф, анестезиологии и реаниматологии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. отделением нейрохирургии, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, врач высшей категории, E-mail: Sergei.tyagly@gmail.com.

Поступила в редакцию 13.10.2014 г.



УДК 616.36-002-036.12-092:577.27:577.112.825

В. В. Чугунов, А. З. Григорян, А. Д. Городокин

Особенности внутреннего отношения к болезни среди контингента пациентов, страдающих аффективными расстройствами в структуре аддикций

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: аддикция, депрессия, мания, эйфория.

Патопластическая модификация аддиктивных расстройств нарушениями аффективного спектра приводит к формированию кластера психопатологических нарушений, имеющего специфические структурно-динамические особенности.

С целью выявления динамики изменения типа отношения к болезни с помощью опросника «ЛОБИ» обследовано 100 пациентов КУ «Запорожский областной наркологический диспансер» ЗОС, страдающих полинаркоманиями и расстройствами аффективного спектра, в следующих клинических периодах: абстинентного состояния, дальнейшего стационарного и диспансерного наблюдения.

Выявлена общность фоновых психопатологических нарушений в ракурсе их принадлежности к соматогенно-органическому регистру поражения психики среди всего контингента исследования. Динамика смены типов отношения к заболеванию иллюстрирует частично обратимый характер последних.

Особливості внутрішнього ставлення до хвороби серед контингенту пацієнтів, які страждають на афективні розлади у структурі адикцій

В. В. Чугунов, А. З. Григорян, А. Д. Городокин

Патопластична модифікація адиктивних розладів порушеннями афективного спектра призводить до формування кластера психопатологічних порушень, що мають специфічні структурно-динамічні особливості.

З метою виявлення динаміки зміни типу ставлення до хвороби за допомогою опитувальника «ЛОБИ» обстежили 100 пацієнтів КУ «Запорізький обласний наркологічний диспансер» ЗОР, які страждають на полінаркоманію і розлади афективного спектра, в таких клінічних періодах: абстинентного стану, подальшого стаціонарного та диспансерного спостереження.

Виявили спільність фонових психопатологічних порушень у ракурсі їх належності до соматогенно-органічного реєстру ураження психіки, серед усього контингенту дослідження. Динаміка зміни типів ставлення до захворювання ілюструє частково оборотний характер останніх.

Ключові слова: адикція, депресія, манія, ейфорія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 61–65

Features of dynamic change of inner disease-relation type in cohort of patients suffering from addictions

V. V. Chugunov, A. Z. Grigoryan, A. D. Gorodokin

Aim. Pathoplastic modification of addictive disorders with affective spectrum violations, leads to the formation of the psychopathological cluster that have specific structural and dynamic features.

Methods and results. In order to assess the dynamics of change of disease-relation type by LOBY questionnaire, 100 patients from «Zaporozhye Regional Narcological Dispensary» suffering from polydrug usage and affective spectrum disorders were examined in the following clinical periods: withdrawal state, further inpatient and outpatient follow-up.

Conclusion. The solidity of background psychopathological disorders in perspective of their affiliation to somatogenically-organic register, for the entire study contingent was found. Dynamics of change of disease-relation type illustrates partially reversible character of these disorders.

Key words: Drug Addiction, Depression, Mania, Euphoria.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 61–65

Номинальная демаркация наркологии и психиатрии в отдельные ветви клинической медицины (вследствие появления филогенетически нового нозологического кластера аддиктивных расстройств) при всех декларируемых различиях данных клинических специальностей имеет формальный характер в силу единства эволюции дискурса этих дисциплин.

Имея условные междисциплинарные границы в сочетании с фактической общностью диагностического и терапевтического инструментария, данные клинические дисциплины разделяют единую сферу компетенции.

Выделение наркологии как отдельной клинической дисциплины произошло в виду парциальной конвергенции следующих разделов медицины:

- клиники интоксикационных психозов;
- эфферентных методов терапии, заимствованных из реаниматологической клиники;

- психотерапия в рамках слияния поведенческой, суггестивной и рациональных парадигм;
- социальная медицина в рамках психогигиены и психопрофилактики распространения алкоголизма и наркомании.

В процессе эволюции наркологического дискурса произошло формирование современных тенденций развития клинической дисциплины, одной из которых является номинация и атрибутивное оформление аддиктологии. Дефакто апеллирует к специфическому характеру наркологии как дисциплины, которая сфокусирована на патологии влечений). Подобные тенденции призваны не только расширить сферу клинической компетенции и соответственно охват все новых контингентов (психогенная гиперфагия, разнообразные формы игровой зависимости etc.), но и углубить демаркацию ее с психиатрией [1].

© В. В. Чугунов, А. З. Григорян, А. Д. Городокин, 2014



Наиболее остро в клинической наркологии в настоящий момент стоит вопрос патопластической модификации психопатологических нарушений, принадлежащих к экзогенно-интоксикационному регистру поражения психики, расстройствами, классически входящими в сферу компетенции психиатрии. Указанный процесс приводит к формированию коморбидных состояний, имеющих в своем психогенезе агонистические механизмы, детерминирующие специфические характеристики данной группы психопатологических расстройств, среди которых наиболее характерным является сочетание аддитивных и аффективных нарушений в структуре единого психопатологического комплекса [2 – 4].

Актуальность проблемы так же отмечают исследования, проведенные в 2014 году на популяции, состоящей из 8739 пациентов, которые страдали аддитивными расстройствами в Норвегии [5].

Механизмы формирования коморбидных состояний при указанном выше психопатологическом комплексе целесообразно разделить следующим образом:

- прямая коморбидность (присоединение аффективных расстройств к патологическому аддитивному базису);
- обратная коморбидность (присоединение аддитивных расстройств к патологическому аффективному базису).

Формирование «прямой коморбидности» детерминировано наличием специфических для аддитивных нарушений патогенетических механизмов:

1. Соматогенно-органические:

- токсической энцефалопатией как результат вторичной интоксикацией вследствие метаболизма ПАВ до токсических дериватов с последующим формированием резидуального органического фона;
- развитием инфекционных осложнений длительного употребления ПАВ как вследствие наличия путей передачи при инъекционном пути употребления, так и вторичного снижения иммунитета;
- высокой частотой алиментарной недостаточности как вследствие социально-экономических последствий аддикций, так и непосредственного воздействия ПАВ на аппетит и дигестивный аппарат, сопровождающейся дефицитом витаминов и микроэлементов;
- формированием флелосклероза и флелотромбоза на отдаленном этапе инъекционных аддикций как предиктор нарушения реологических характеристик крови, которые, в свою очередь, выступают основным фактором развития ишемических поражений ЦНС.

2. Экзогенные:

- наличие прямого психотропного эффекта ПАВ, приводящего не только к расстройствам острого периода интоксикации – маниформным (мориеформные, эйфорические etc.), но также и к следовым аффективным нарушениям;
- нарушение нейрометаболических и рецепторных взаимодействий ЦНС в силу непосредственного воздействия наркотического вещества с формированием специфических патоперсоналогических нарушений, синдромов зависимости и абстиненции;

- нарушение ритма сна/бодрствования вследствие клинической структуры эйфории, в основе которой лежит токсическое поражение ЦНС как фактор психастенизации;
- наличие выраженной астенизации психики пациентов в периодах абстиненции, что приводит к снижению резистентности психогенным факторам.

3. Психогенные:

- невозможность удовлетворения аддитивного влечения в состоянии абстиненции – фактор психотравматизации;
- наличие макросоциальной стигматизации контингента, принадлежащего к аддитивной мезокультуре, приводит к индивидуальной дискриминации, тождественной длительной экспозиции психогенных факторов.

Формирование «обратной коморбидности» детерминировано тем, что аффективные нарушения являются *humus fecunda* для формирования аддикций в силу следующих механизмов:

- Прогрессирование аддикции вследствие формирования интроспективной аргументации приема ПАВ в результате эффективного использования ПАВ в рамках модуса аутокурации депрессивного синдрома.
- Благоприятные условия для приема ПАВ детерминированы нарушением волевых задержек в совокупности с повышением социальной активности пациентов с маниформными синдромами.

Наличие аддитивных нарушений в структуре базисных расстройств аффекта детерминирует клинические характеристики последних:

- Снижение терапевтического альянса при лечении аффективных нарушений в силу развития специфических патоперсоналогических расстройств среди контингента пациентов, страдающих аддикциями.
- Большая клиническая глубина абстинентных состояний при коморбидных депрессивных расстройствах, формирование атипичных психотических форм абстиненции.
- Взаимная индукция экстацербаций.

Совокупность описанных агонистических механизмов детерминирует интимное психопатогенетическое взаимодействие данных нозологических групп, что формирует необходимость научного поиска мишеней терапии, специфических для данной группы коморбидных состояний.

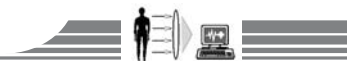
Базисным этапом поиска мишеней психотерапевтического воздействия является анализ медико-психологических характеристик пациентов, страдающих аддитивными расстройствами, коморбидными аффективным нарушениям [6].

Цель работы

Определение динамики изменения типа отношения к заболеванию среди контингента пациентов, страдающих аддитивными нарушениями с аффективными расстройствами в их структуре, на протяжении различных периодов клинического наблюдения.

Пациенты и методы исследования

Контингент исследования составили 100 пациентов КУ «Запорожский областной наркологический диспансер» ЗОС, страдающих полинаркоманиями. У всех больных наблюдалось постоянное употребление опиоидов и табака, эпизодическое – алкоголя, каннабиноидов. Длительность заболевания – от 5 до 15 лет. Эти больные составили основную группу исследования. Средний возраст в группе – $31 \pm 0,52$ года.



Группу сравнения составили 40 условно здоровых обследованных, которые не имели клинически очерченной психической патологии и проявлений зависимости. Средний возраст в группе – $30 \pm 0,61$ года.

Основным инструментом патопсихологического обследования контингента пациентов в исследовании выступал личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ, 1983), который разработан с целью диагностики типов отношения к болезни и других связанных с ней личностных отношений. Диагностируется паттерн отношения к болезни, сложившийся под ее влиянием [7 – 8].

Согласно первому этапу процедуры патопсихологического исследования контингент пациентов был распределен на две группы, соответственно клинически-наличествующему аффективному фону в дихотомии «гипертимия-гипотимия». На следующем этапе исследование проводилось отдельно на каждом из клинических периодов, их было 3, а именно:

- Период абстиненции.
- Период последующего стационарного наблюдения.
- Период диспансерного наблюдения.

Группа «гипотимных» пациентов состояла из 83 человек, которые имели при поступлении в наркологический стационар довлеющие компоненты депрессивного синдрома с различными аффективными аранжировками (тоска, тревога, апатия).

Группа «гипертимных» пациентов состояла из 17 человек, имеющих при поступлении в наркологический стационар довлеющие компоненты маниакального синдрома, а также различные маниаформные состояния (мория, эйфория).

В работе производился анализ медико-психологических пациентов, страдающих аддиктивными расстройствами коморбидными аффективными нарушениями посредством патопсихологических методов исследования психики среди данного контингента пациентов с целью:

- определения векторов психотерапевтической коррекции;
- выявления специфических мишеней психотерапевтического воздействия в психогенезе указанного спектра расстройств;
- поиска благоприятных факторов в отношении психо-профилактики указанного спектра расстройств;

- поиска неблагоприятных факторов в отношении психо-терапевтической коррекции указанного спектра расстройств для последующего поиска путей их преодоления.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования позволяет сформулировать общие закономерности динамического изменения типа отношения к болезни в различных клинических периодах течения заболевания, в том числе основываясь на разности первичного аффективного фона.

Контингент пациентов, госпитализированных в наркологический стационар с довлеющими компонентами депрессивного синдрома, выявил относительную стабильность типа отношения к заболеванию. Среди контингента в периоде абстиненции доминировали тревожный (13,25%), эгоцентрический (19,27%) и дисфорический (21,68%) типы отношения к заболеванию, аналогичная картина сохранилась и в периоде дальнейшего стационарного наблюдения, на этом этапе преобладающие типы отношения к заболеванию – тревожный (20,48%), эгоцентрический (15,66%) и дисфорический (19,27%). Картина распределения типов отношения к заболеванию изменяется на периоде диспансерного наблюдения, на этом этапе происходит конвергенция типов отношения к заболеванию с выделением неврастенического (31,32%) типа как доминирующего, при этом частично редуцировался дисфорический тип (7,22%), а тревожный (13,25%) и эгоцентрический типы (13,25%) отношения к заболеванию редуцировались незначительно.

Указанная динамика, учитывая ее стабильность, свидетельствует о преимущественно соматогенно-органическом генезе аффективных расстройств депрессивного спектра среди исследованного контингента пациентов, при этом можно косвенно судить об их частично обратимом характере, основываясь на том факте, что в периоде диспансерного наблюдения при условии прекращения употребления ПАВ и соблюдения психогигиенических рекомендаций – частично редуцировались типы отношения к болезни, что свойственно грубым патоперсоналогическим нарушениям органического генеза.

Распределение типов отношения к болезни среди «гипотимного» контингента пациентов представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение типов отношения к болезни среди «гипотимного» контингента пациентов

Типы отношения к болезни	Период абстиненции N 83	Период последующего стационарного наблюдения N 83	Период диспансерного наблюдения N 83
Гармонический (Г)	4 (4,81%)	6 (7,22%)	8 (9,63%)
Эргопатический (Р)	–	–	–
Анозогнозический (З)	2 (2,4%)	3 (3,61%)	9 (10,84%)
Тревожный (Т)	11 (13,25%)	17 (20,48%)	11 (13,25%)
Ипохондрический (И)	6 (7,22%)	4 (4,81%)	2 (2,4%)
Неврастенический (Н)	9 (10,84%)	6 (7,22%)	26 (31,32%)
Меланхолический (М)	5 (6,02%)	8 (9,63%)	6 (7,22%)
Апатический (А)	6 (7,22%)	4 (4,81%)	2 (2,4%)
Сенситивный (С)	2 (2,4%)	3 (3,61%)	1 (1,2%)
Эгоцентрический (Э)	16 (19,27%)	13 (15,66%)	11 (13,25%)
Паранойяльный (П)	3 (3,61%)	3 (3,61%)	1 (1,2%)
Дисфорический (Д)	18 (21,68%)	16 (19,27%)	6 (7,22%)



Распределение типов отношения к болезни среди «гипертимного» контингента пациентов

Типы отношения к болезни \ Период заболевания	Период абстиненции N 17	Период последующего стационарного наблюдения N 17	Период диспансерного наблюдения N 17
Гармонический (Г)	-	1 (5,88%)	2 (11,76%)
Эргопатический (Р)	-	-	-
Анозогнозический (З)	11 (64,70%)	2 (11,76%)	3 (17,64%)
Тревожный (Т)	-	1 (5,88%)	1 (5,88%)
Ипохондрический (И)	-	-	-
Неврастенический (Н)	-	3 (17,64%)	4 (23,52%)
Меланхолический (М)	-	-	-
Апатический (А)	-	-	1 (5,88%)
Сенситивный (С)	-	-	-
Эгоцентрический (Э)	6 (35,30%)	4 (23,52%)	5 (29,41%)
Паранойальный (П)	-	-	-
Дисфорический (Д)	-	6 (35,29%)	1 (5,88%)

У пациентов, госпитализированных в наркологический стационар с довлеющими компонентами маниакального синдрома и маниаформными состояниями, выявлено лабильность типа отношения к заболеванию с последующей частичной инверсией характера аффективных нарушений. Среди этого контингента в периоде абстиненции доминировали анозогнозический (64,70%) и эгоцентрический (35,30%) типы отношения к заболеванию. В периоде дальнейшего стационарного наблюдения произошла значительная конвергенция типов отношения к заболеванию с доминированием дисфорического (35,29%) и эгоцентрического (23,52%) типов. Картина распределения типов отношения к заболеванию изменяется на периоде диспансерного наблюдения. На этом этапе происходит дальнейшая конвергенция типов отношения к заболеванию с частичной инверсией аффективных нарушений с выделением тревожного (17,64%), эгоцентрического (29,41%) и неврастенического (23,52%) типов отношения к заболеванию в качестве доминирующих.

Указанная динамика, учитывая ее лабильность, свидетельствует о преимущественно экзогенном (интоксикационном) генезе аффективных расстройств маниакального спектра

среди исследованного контингента пациентов. При этом можно косвенно судить об их преимущественно обратимом характере, основываясь на наличии инверсий типов отношения к заболеванию, с выделением доминирующих типов аналогичных таковым среди контингента «гипертимных» пациентов, что свидетельствует об обнажении фоновых соматогенно-органических нарушений патоперсоналогического спектра после редукции интоксикационного воздействия ПАВ в периоде абстиненции.

Распределение типов отношения к болезни среди «гипертимного» контингента пациентов представлено в *таблице 2*.

Выводы

Обобщая исследования, акцентируем внимание на общности фоновых психопатологических нарушений в ракурсе их принадлежности к соматогенно-органическому регистру поражения психики среди всего контингента исследования. Динамика смены типов отношения к заболеванию иллюстрирует частично обратимый характер последних, что, в свою очередь, детерминирует высокую актуальность дальнейшего исследования проблемы и поиска путей эффективной коррекции психопатологических расстройств исследуемого кластера нарушений.

Список литературы

1. Чугунов В.В. Клиника и дисциплинарная история психотерапии / В.В. Чугунов. – 2-е изд. стереотип. – К. : Здоров'я ; Х. : Око – Наука, 2008. – 768 с.
2. Brandt S.A. A survey of nonmedical use of tranquilizers, stimulants, and pain relievers among college students: Patterns of use among users and factors related to abstinence in non-users / S.A. Brandt, E.C. Taverna, R.M. Hallock // *Drug Alcohol Depend.* – 2014. – Oct 1(143). – P. 272–276.
3. Cognitive changes in patients with acute phase psychosis-Effects of illicit drug use / S. Helle, R. Gjestad, E. Johnsen, R.A. Kroken, et al. // *Psychiatry Res.* – 2014. – Sep 8.
4. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2013 / R.J. Bodnar // *Peptides.* – 2014. – Sep 27.
5. Smoking, alcohol consumption, and drug use among adolescents with psychiatric disorders compared with a population based sample / W.L. Mangerud, O. Bjerkeset, T.L. Holmen, S. Lydersen, M.S. Indredavik // *J Adolesc.* – 2014. – Oct 37(7). – P. 1189–99.

6. Чугунов В.В. Диагностика в психотерапии и психотерапевтический диагноз : учебное пособие / В.В. Чугунов. – Х. : Наука, 2010. – 304 с.
7. Психологическая диагностика отношения к болезни : пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – СПб., 2005. – 86 с.
8. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия. – М., 2002. – 384 с.

References

1. Chugunov, V. V. (2008) *Klinika i disciplinarnaya istoriya psikhoterapii* [Clinics and disciplinary history of psychotherapy] Kyiv: Zdorov'ya; Kharkiv: Oco – Nauka. [in Ukrainian].
2. Brandt, S. A., Taverna, E. C., Hallock, R. M. (2014) A survey of nonmedical use of tranquilizers, stimulants, and pain relievers among college students: Patterns of use among users and factors related to abstinence in non-users. *Drug Alcohol Depend.* 1(143), 272–276. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.07.034.



3. Helle, S., Gjestad, R., Johnsen, E., Kroken, R. A., Jørgensen, H. A., & Lshberg, E. M. (2014) Cognitive changes in patients with acute phase psychosis-Effects of illicit drug use. *Psychiatry Res.*, 8. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.062.
4. Bodnar, R. J. (2014) Endogenous opiates and behavior: 2013. *Peptides.*, 27. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.013.
5. Mangerud, W. L., Bjerkeset, O., Holmen, T. L., Lydersen, S., Indredavik, M. S. (2014) Smoking, alcohol consumption, and drug use among adolescents with psychiatric disorders compared with a population based sample. *J Adolesc.*, 37(7), 1189–1199.
6. Chugunov, V. V. (2010) *Diagnostika v psihoterapii i psihoterapevticheskij diagnost [Diagnostic in psychotherapy and psychotherapeutical diagnosis]*. Kharkov: Nauka. [in Ukrainian].
7. Vasserman, L. I., Iovlev, B. V., Karpova, E. B., Vuks, A. Y. (2005) *Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni [Psychological diagnostics of attitude towards the disease]*. Saint Petersburg. [in Russian].
8. Luriya, A. R. (2002) *Osnovy nejropsikhologii [Basics of neuropsychology]*. Moscow. [in Russian].

Сведения об авторах:

Чугунов В. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Григорян А.З., аспирант каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, врач-нарколог, КЛПУ «Областной наркологический диспансер»,

E-mail: psychiatra@rambler.ru.

Городокин А. Д., врач-интерн, магистрант каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 13.10.2014 г.



УДК 616.126.42-001.36-073.432.19-053.81

М.А. Кузнецова

Стан серцево-судинної системи у пацієнтів молодого віку з пролапсом мітрального клапана

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: пролапс мітрального клапана, серцево-судинна система, ехокардіографія.

У зв'язку зі значним ростом ускладнень, що розвиваються в осіб молодого віку з пролапсом мітрального клапана, виявлення цієї патології є актуальною проблемою. З метою вивчення стану серцево-судинної системи обстежили 135 хворих із пролапсом мітрального клапана у віці 16–25 років. Під час обстеження провели збір анамнезу, вивчили інформацію з медичних карт амбулаторних хворих та витяги з історій хвороб пацієнтів, здійснили клінічний огляд, електрокардіографію (ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ) із подальшим аналізом даних. Встановили, що істотні розбіжності отримали при аналізі аускультативної симптоматики у групах із ПМК 1 і 2 ст. ЕКГ – дослідження в пацієнтів молодого віку засвідчили, що функціональні порушення вірогідно частіше спостерігалися у групі з ПМК 2 ст. (56,4%), рідше – у групі з ПМК 1 ст. (50,0%) і тільки у 30,0% випадків – у групі контролю ($p < 0,01$).

Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с пролапсом митрального клапана

М.А. Кузнецова

В связи с ростом осложнений, развивающихся у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана, выявление данной патологии является актуальным направлением. С целью изучения состояния сердечно-сосудистой системы обследовано 135 больных с пролапсом митрального клапана в возрасте 16–25 лет. Во время обследования был проведен сбор анамнеза, изучена информация из медицинских карт амбулаторных больных и выписки из историй болезней пациентов, клинический осмотр, проведены электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) с последующим анализом данных. Установлено, что существенные различия были получены при анализе аускультативной симптоматики в группах с ПМК 1 и 2 ст. ЭКГ – исследование у пациентов молодого возраста показало, что функциональные нарушения достоверно чаще наблюдались в группе с ПМК 2 ст. (56,4%), реже – в группе с ПМК 1 ст. (50,0%) и только в 30,0% случаев – в группе контроля ($p < 0,01$).

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, сердечно-сосудистая система, молодые, эхокардиография.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 66–70

The state of the cardiovascular system in young patients with mitral valve prolapse

М.А. Kuznetsova

Aim. Due to the significant increase of complications developing in young patients with mitral valve prolapse detection of this disease is important. In order to examine the state of the cardiovascular system in young patients 135 patients with mitral valve prolapse at the age of 16–25 years were examined.

Methods and results. During the survey medical history was taken, the information from the medical records of outpatients and extracts from the medical histories of patients were studied, clinical examination, electrocardiography (ECG) and echocardiography (EchoCG) were conducted with subsequent analysis of the obtained data.

Conclusion. It was established that significant differences were obtained in the analysis of auscultative symptoms in groups with MVP of grade 1 and grade 2. ECG studies in young patients showed that functional impairment was significantly more frequently observed in the group with grade 2 MVP (56.4%), less frequently – in the group with grade 1 MVP (50.0%) and only in 30.0% of cases in the control group ($p < 0.01$).

Key words: Mitral Valve Prolapse, Cardiovascular System, Young Age, Echocardiography.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 66–70

Пролапс мітрального клапана (ПМК) – стан, що характеризується аномальним прогинанням у ліве передсердя під час систоли лівого шлуночка (ЛШ) однієї або обох стулок мітрального клапана (МК). Його поширеність, за даними різних авторів та в залежності від методу й, особливо, критеріїв діагностики, значно варіює від 1,1% до 38%. На відміну від вітчизняних джерел, у сучасній зарубіжній літературі частота пролапсу в популяції не перевищує 5% [1, 2, 4, 10].

Р. Guffe та S. Votbillon першими в 1887 р. описали аускультативний феномен середньосистолічного клацання, який не був пов'язаний із вигнанням крові з лівого шлуночка. Але безпосередня причина систолічного клацання та пізнього систолічного шуму стала відомою завдяки роботам J. Barlow і W. Roscock у 1963 – 1968 рр. Згодом цей феномен отримував кілька назв: «синдром клацання», «синдром хлопаючого клапана», «синдром Barlow», «синдром аневризматичного прогинання клапана» тощо. Термін «пролапс

мітрального клапана», який набув найбільшого поширення, вперше запропонував J. Grilleу. Оскільки значна частина людей із ПМК мають численні та різноманітні клінічні симптоми, асоційовані із пролапсом, інколи використовують і термін «синдром ПМК» [3, 6, 9].

Незважаючи на доволі широку поширеність та багаторічний інтерес клініцистів і науковців до цієї проблеми, дотепер існує неоднозначність трактування. Значна гіпердіагностика цього захворювання, що починає свою історію з часу, коли з ехокардіографічних критеріїв використовували лише дані М-режиму або взагалі під час встановлення діагнозу обмежувались лише аускультатією. Відсутність єдиної схеми ведення та диспансеризації, а також одноманітна лікувальна тактика щодо пацієнтів із різними проявами ПМК призводить до недооцінки можливих тяжких ускладнень, з одного боку, та до поліпрогмазії з невинуватим обмеженням активного способу життя, з іншого [1, 2, 8, 11].



Особливо гостро проблема постає перед лікарями під час вирішення питання лікарської експертизи. Зростання частоти випадків раптової серцевої смерті у дорослих людей із ПМК, яке потребує проведення профілактичних заходів уже в молодому віці, ще раз підкреслює актуальність проблеми [7–11].

Мета роботи

Удосконалення діагностики ПМК у пацієнтів молодого віку.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 135 хворих із пролапсом мітрального клапана у віці від 16 до 25 років; детально провели збір анамнезу, вивчили інформацію з медичних карт амбулаторних хворих та витяги з історій хвороб пацієнтів, клінічний огляд, здійснили електрокардіографію (ЕКГ) та ехокардіографію (ЕхоКГ) з аналізом даних, що отримали. Для запису електрокардіограми використовували 12-канальний електрокардіограф «CORINA», Ехо-КГ здійснювалась на ультразвуковому сканері «Philips Envisor» M2540A, який укомплектований лінійним (L1038 7,5-10,5 МГц), фазированим (2–4 МГц), конвексним (2–5 МГц) та кавітальним (10–12 МГц) датчиками. Аналізували дані, які одержали на Ехо-КГ. Статистично результати опрацювали, використавши методи біометричного аналізу з пакета ліцензійної програми «Statistika» 6.1 (Stat Soft Inc., серійний №AGAR909E415822FA) [6]. Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), відносні величини (P), похибку відносної величини (m), стандартне відхилення (SD), довірчий інтервал (ДІ).

Результати та їх обговорення

Об'єктивне дослідження серцево-судинної системи показало, що дані пальпації, котрі включають дослідження локалізації та характеристики верхівкової і серцевої пульсації в пацієнтів із ПМК мали нормальні значення, а отже не мали вірогідних відмінностей.

Аналіз даних перкусії також не виявив відхилень від вікових і конституційних нормативів.

Істотні розбіжності були отримані при аналізі аускультативної симптоматики (табл. 1) у групах із ПМК 1–2 стадій.

Таблиця 1

Аналіз аускультативної симптоматики молодих людей із ПМК, n та %

Симптоматика	ПМК 1 ст.	ПМК 2 ст.	P
	n=80	n=55	
Ізольоване клацання відкриття МК	64(80,0)	18(33,0)	<0,01
Клацання відкриття МК +сistolічний шум	8(16,1)	31(57,0)	<0,01
Ізольований систолічний шум	3(3,8)	5(10,0)	>0,05

Дослідження засвідчило: ізольоване клацання відкриття мітрального клапана вірогідно частіше реєструвалося при проведенні аускультативного дослідження у групі з ПМК 1 ст. – 4/5 випадків, тоді як у групі з ПМК 2 ст. – тільки в 1/3 випадків (p<0,01). Водночас поєднання клацання відкриття мітрального клапана та систолічного шуму вірогідно частіше реєструвалося у групі з ПМК 2 ст. (у 2,5 раза) – у кожного другого пацієнта і тільки у кожного шостого – у

групі з ПМК 1 ст. (p<0,01). Ізольований систолічний шум виявлявся при аускультатії серця в 3,8% випадків у групі з ПМК 1 ст. і в 10,0% випадків – у групі з ПМК 2 ст., що не мало вірогідних відмінностей.

Отже, аускультативно симптоматика мала істотні відмінності у групі з ПМК 1 ст. у порівнянні з групою з ПМК 2 ст. Стан серцево-судинної системи пацієнтів із пролапсом мітрального клапана оцінювався і за показниками толерантності до фізичного ізометричного навантаження (табл. 2).

Таблиця 2

Показники толерантності до фізичного статичного навантаження у людей молодого віку із пролапсом мітрального клапана, M ± m

Показники, одиниці вимірювання	Групи дослідження		
	Контроль n=30	ПМК 1 ст. n=80	ПМК 2 ст. n=55
F, дин	28,3 ± 2,5	26,0 ± 2,7	33,2 ± 2,3
T, с	29,5 ± 3,5	28,7 ± 4,04	20,1 ± 4,45
PIР, ум.од.	84,0 ± 16,25	79,4 ± 14,25	66,7 ± 15,8

Показники сили (F, дин), що визначається з використанням кистьового динамометра, мали вірогідні відмінності у групі з ПМК 2 ст. як у порівнянні з групою контролю, так і з групою з ПМК 1 ст., перевищуючи їх на 18,4% та 27,5% відповідно (p<0,05). Толерантність до статичного навантаження (T, с) також вірогідно відрізнялася тільки у групі з ПМК 2 ст. і була значно нижчою, ніж у контрольній групі та у групі обстежених із ПМК 1 ст. на 32,3% та 30,5% відповідно (p<0,01). Результати підтверджує і показник роботи в ізометричному режимі (PIР, ум.од.), а саме: у пацієнтів із ПМК 2 ст. цей показник знижувався на 16,0% і 20,6% відповідно в порівнянні з групою контролю та з групою з ПМК 1 ст. (p<0,05).

Отже, люди молодого віку з ПМК 2 ст. вирізнялись більшою високою силою при виконанні статичного навантаження і водночас значно більш низькою витривалістю, що підтверджують і дані періоду реституції після виконання статичного навантаження у пацієнтів з ПМК (табл. 3).

Таблиця 3

Дані періоду реституції після виконання статичного навантаження у пацієнтів молодого віку з пролапсом мітрального клапана, n та %

Час (хв)	Групи дослідження		
	Контроль n=30	ПМК 1 ст. n=80	ПМК 2 ст. n=55
1-а	10 (38)	-	-
2-а	14 (45,2)	26 (32,2)	15 (28,1)
3-я	4 (15,9)	42 (52,3)	21 (37,5)
5 та більше	2 (0,7)	12 (15)	19 (34,4)

Аналіз даних періоду реституції після виконання ізометричної роботи показав, що у групі контролю в переважній більшості випадків (99,3%) не перевищував 3 хвилини. У групі пацієнтів із ПМК 1 ст. 3-хвилинний період відновлення гемодинамічних показників відзначався лише у 84,4% обстежених. Що стосується пацієнтів із ПМК 2 ст., то час реституції (відповідне нормі – 3 хв) відзначався лише в 65,4% випадків, тоді як тривалість його, що перевищує 5 хв, реєструвалася у 34,4% (p<0,01).



Отже, у молодих людей із пролапсом мітрального клапана є велими значущі відхилення в системі гемодинаміки, характер яких свідчить про зниження її функціонального резерву.

Дані електрокардіографічного дослідження пацієнтів із ПМК наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Дані електрокардіографічного дослідження молодих людей із ПМК, n та %

ЕКГ-синдроми	Групи дослідження					
	Контроль n-30		ПМК 1ст. n-80		ПМК 2ст. n-55	
ЕКГ- норма	21	70,0	40	50,0	24	43,6
ЕКГ- функціон. зміни	9	30,0	40	50,0	31	56,4
Синусовий ритм	19	63,3	32	40,0	30	54,5
Синусова аритмія	5	16,7	12	15,0	18	32,7
Синусова брадикардія	2	6,7	12	15,0	3	5,5
Синусова тахікардія	4	13,3	35	43,75	5	9,1
Міграція водія ритму	1	3,3	18	22,5	8	14,5
Порушення процесів реполяризації	1	3,3	9	11,25	15	27,3
Порушення провідності: -А/в бл. I ст.	0	0	3	3,75	3	5,5
-в/ передсердна бл.(САБ II ст.)	0	0	2	2,5	9	16,4
-Неповна блокада ПНПГ	6	20,0	16	20,0	14	25,5
Вісь серця: - горизонтальна	4	13,3	11	13,75	14	25,5
- вертикальна	10	33,3	38	47,5	16	29,1
- нормальна	15	50,0	30	37,5	26	47,3
Екстрасистолія надшлуночкова	0	0	5	6,25	3	5,5
Екстрасистолія шлуночкова	0	0	2	2,5	2	3,6
Перевантаження ЛШ	1	3,3	4	5,0	12	21,8
Перевантаження ПШ	1	3,3	15	18,75	3	5,5

Аналіз даних таблиці 4 показав: функціональні порушення вірогідно частіше спостерігалися у групі з ПМК 2 ст. (56,4%), рідше – у групі з ПМК 1 ст. (50,0%) і тільки у 30,0% випадків – у групі контролю (p<0,01).

Синусовий ритм вірогідно частіше відзначався у групі контролю – 63,3%, 40,0% – у групі ПМК 1 ст. і у 54,5% – з ПМК 2 ст. (p<0,05). Синусова тахікардія в пацієнтів із ПМК 1 ст. відзначена втричі частіше, ніж у групі контролю та у 4,8 рази частіше, ніж у групі з ПМК 2 ст. Синусова брадикардія в групі ПМК 1 ст. зустрічається вдвічі частіше, ніж в контрольній групі та у 2,7 рази частіше, ніж із ПМК 2 ст. (всі p<0,01).

У всіх групах, що досліджувалися, були відзначені різні форми порушення провідності. Однак вірогідні відмінності одержані тільки за внутрішньопередсердної блокади (синоатріальна 2 ст.), яка вірогідно частіше реєструвалася у групі з ПМК 2 ст. – у кожного шостого обстеженого, що в 6,5 рази перевищувало показники групи з ПМК 1 ст.(p<0,001).

Вивчення положення електричної осі серця (ЕОС) показало, що у групі з ПМК 1 ст. вірогідно частіше реєструвалося, ніж в інших групах, вертикальний напрям ЕОС – 47,5% (ПМК 2ст. – 9,1%, група контролю – 33,3%) (p<0,05). Водночас у групі пацієнтів із ПМК 2 ст. вірогідно частіше реєструвалося, ніж в інших групах, горизонтальний на-

пряма ЕОС – 25,5% (ПМК 1ст. – 13,75%, група контролю – 13,3%) (p<0,05).

Привертає увагу відмінність щодо зміни процесів реполяризації в групах, що досліджувалися. У групі з ПМК 2 ст.на 27,3% частіше реєструвалося зниження процесів реполяризації, ніж у групі з ПМК 1 ст. і в 7 разів частіше, ніж у групі без ПМК (p<0,01). Отже, у пацієнтів із ПМК 2 ст. процеси реполяризації «страждали» вірогідно частіше, фіксувались практично у кожного третього.

ЕКГ – феномен гіпертрофії шлуночків серця мав місце в усіх групах. Водночас у групі контролю перевантаження лівого і правого шлуночків зустрічались з однаковою частотою (у 3,3% та 3,3% відповідно), у групах пацієнтів із ПМК спостерігалася протилежна картина: у групі з ПМК 1 ст. вірогідно частіше реєструвалося перевантаження правого шлуночка в 18,75% випадків (ПМК 2 ст. – 5,5%, контроль – 3,3%) (p<0,05), а в групі ПМК 2 ст. – лівого шлуночка серця – 21,8% випадків (ПМК 1 ст. – 5,0%, контроль – 3,3%) (p<0,01).

Надшлуночкова екстрасистолія відзначена в усіх групах. Але у групі ПМК 1 ст. вона зустрічалася у 6,25%, а ПМК 2 ст. – у 5,5%. Шлуночкова екстрасистолія в контрольній групі не відзначена, тоді ж як при ПМК 1 ст. мала місце у 2,5% випадків, а при ПМК 2 ст. – у 3,6%.

Вірогідних відмінностей щодо наявності таких ЕКГ-феноменів, як синусова аритмія, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, атріовентрикулярна блокада 1 ст., міграція водія ритму у групах, не отримали.

Отже, дані ЕКГ-дослідження показали, що у групі з ПМК 1 ст. відзначалися ознаки перевантаження правого шлуночка у кожного п'ятого, вертикальне становище електричної осі серця – у кожного другого, а у кожного четвертого – міграція водія ритму. Для групи ПМК 2 ст. ознаки перевантаження лівого шлуночка були характерні у 21,8% випадків; горизонтальне становище електричної осі серця та порушення процесів реполяризації міокарда відзначені у кожного третього пацієнта.

Показники основних параметрів Ехо-КГ у хворих із ПМК наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Показники основних параметрів Ехо-КГ у пацієнтів молодого віку з ПМК, M±m

Показники, одиниці вимірювання	Групи дослідження		
	Контроль n-30	ПМК 1ст. n-80	ПМК 2ст. n-55
Корінь аорти	21,4±2,2	22,5±1,8	26 ±2,5
ЛП	22,6±1,7	23,3±2,0	26,4±1,4
ЛШ(Д)	44,4±3,6	40,7±2,9	43,7±2,3
ЛШ(С)	26,4±2,5	25,6±2,8	26,4±2,6
МШП(Д)	5,8±1,3	6,0±1,5	5,9±2,1
ЗСЛШ(Д)	6,2±1,4	6,4±1,6	6,7±2,2
ПШ(Д)	15,5±1,6	16,2±0,7	15,7±1,5
Глибина прогину ПСМК	2,3±0,7	5,4±0,5 p<0,001	6,8±0,7 p<0,001



Аналізуючи дані таблиці 5, можна зробити висновок: за основними показниками Ехо-КГ пацієнти з ПМК 1 і 2 ступенів не мали вірогідних відмінностей від пацієнтів без ПМК. Не виявили відмінностей за показниками між молодими людьми з ПМК 1 і 2 ступенів. Це твердження не стосується такого показника, як глибина прогину передньої стулки мітрального клапана, бо саме за цією ознакою пацієнти поділялися у групи. Вираженість цього показника вірогідно вища, ніж у групі з ПМК 1 ступеня, так і у групі з ПМК 2 ступеня у порівнянні з групою контролю на 34,7% та 95,6% відповідно ($p < 0,001$).

Характеристика ПМК за даними Ехо-КГ наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Характеристика ПМК за даними Ехо-КГ, n та %

Показники, одиниці вимірювання	ПМК 1 ст. n-80	ПМК 2 ст. n-55
Без регургітації	49(61,25)	24(43,6)
Регургітація 1 ст.	31(38,75)	30(56,0)
Товщина ПС МК більше ніж 3 мм	21(27,3)	51(64,0)

Важлива закономірність отримана при вивченні характеристики ПМК за даними Ехо-КГ. Товщина передньої стулки МК більше ніж 3 мм відзначалася вдвічі частіше ($p < 0,001$) у групі ПМК 2 ступеня, ніж у групі з ПМК 1 ступеня: 64,0% та 27,3% відповідно. Гемодинамічну характеристику ПМК показує ступінь мітральної регургітації.

Мітральна регургітація 1 ступеня вірогідно частіше (на 44,0%) проявлялася у групі ПМК 2 ступеня у порівнянні з групою ПМК 1 ступеня і становила 56,0% та 38,4% відповідно ($p < 0,001$). Мітральна регургітація 2 і 3 ступенів у пацієнтів, які увійшли у групи дослідження, не визначалася.

Для оцінювання стану центральної гемодинаміки використовувалися також показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ).

Показники АТ, ЧСС у пацієнтів із ПМК наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Показники АТ, ЧСС у пацієнтів із ПМК, М±m

Показники, одиниці вимірювання	Групи дослідження		
	Контроль n-30	ПМК 1 ст. n-80	ПМК 2 ст. n-55
САТ, мм рт.ст.	103,3±3,4	108,5±3,1	102,3±3,7
ДАТ, мм рт.ст.	62,5±2,4	64,3±1,7	60,3±3,6
ЧСС за 1 хв	75,5±2,5	78,4±2,2	68,2±3,0

Згідно з даними САТ і ДАТ, вірогідних відмінностей у групах не отримали. Однак варто відзначити, що у групі з ПМК 1 ступеня рівень САД – на 4,8 % вищий, ніж у групі контролю, а в груп із ПМК 2 ст. – на 5,6 % нижчий, ніж у групі з ПМК 1 ст.

Список літератури

1. Веденская Т.С. Клинико-инструментальная характеристика кардиопатий у подростков, обусловленной малыми структурными аномалиями сердца: автореф. диссертации на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.01.10. «Педиатрия»/

Отже, показник ЧСС у групі з ПМК 2 ст. вірогідно нижчий у порівнянні з групою контролю і з групою з ПМК 1 ст. – на 9,4% і 12,5% відповідно ($p < 0,05$).

Висновки

1. Аускультативна симптоматика серця з ПМК 1 ст. переважно представлена ізольованим клацання відкриття мітрального клапана (80,0%). Поєднання клацання відкриття мітрального клапана та ізольованого систолічного шуму при ПМК 1 ст. відзначається тільки у кожного десятого. Ізольований систолічний шум при ПМК 1 ст. зустрічається вкрай рідко – в 3,8% випадків. Аналіз аускультативної симптоматики серця з ПМК 2 ст. показав, що понад 50% цих пацієнтів визначається поєднання клацання відкриття мітрального клапана та ізольованого систолічного шуму.

2. Дані електрокардіографії показали, що у групі з ПМК 1 ст. вірогідно частіше зустрічався ЕКГ-феномен «синусова тахікардія», а також істотно переважало вертикальне положення електричної осі серця. Слід відзначити, що у хворих з 1 ст. ПМК значно частіше відзначалося перевантаження правого шлуночка. Виявилось, що з усіх варіантів порушення провідності саме міграція водія ритму вірогідно частіше проявлялася в цій групі.

3. Виявилось, що для пацієнтів із ПМК 2 ст. визначалось горизонтальне положення електричної осі серця. Вірогідно частіше, ніж в інших групах із ПМК 2 ст. було перевантаження лівого шлуночка. Особливо слід відзначити виражене переважання порушення процесів реполяризації як у порівнянні з групою здорових, так і з ПМК 1 ст.

4. При проведенні Ехо-КГ, крім більш вираженого прогину передньої стулки мітрального клапана (6мм–8,9 мм), у пацієнтів із ПМК 2 ст. відзначається її потовщення, що перевищує 3 мм, удвічі частіше, ніж у групі з ПМК 1 ст. Відомо, що потовщення стулок мітрального клапана більше ніж 3 мм є маркером синдрому дисплазії сполучної тканини (Дмитрієва Е. Р., 2002).

5. Необхідно відзначити, що ПМК 2 ст. МР 1 ст. відзначалася частіше, ніж у групі з ПМК 1 ст. Більш того, мітральна регургітація визначалася тільки у групі з ПМК 2 ст. Отже, можна зробити висновок: зміна структури мітрального клапана призводить не тільки до вираженого прогину його стулок, але і до формування початкових ознак його недостатності.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні стану вегетативного забезпечення діяльності серцево-судинної системи, гемодинаміки та толерантності до фізичного навантаження в пацієнтів молодого віку з пролапсом мітрального клапана; вивченні морфо-функціональних особливостей Ехо-КГ в осіб молодого віку з ПМК; розробці диференційованих підходів до диспансерного спостереження людей молодого віку з пролапсом мітрального клапана та вирішенні питання експертного характеру.

Т.С. Веденская. – Харьков, 1999. – 16 с.

2. Леонова Н.М. Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов с малыми аномалиями развития сердца: автореф. диссертации на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.03.11. «Вос-



- становительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия”/ Н. М. Леонова. – М., 2012. – 20 с.
- Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации. – М., 2009. – 24 с.
 - Пролапс митрального клапана у детей: диагностика, лечения, диспансеризация/ О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, А.Я. Кузьменко та ін. // Современная педиатрия. – 2006. – Т. 1. – №10. – С. 84–91.
 - Пролапс митрального клапана: современные представления о номенклатуре, эпидемиологии, диагностике, прогнозе и тактике ведения / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Д.В. Гришин и др.// Украинский ревматологический журнал. – 2003. – Т. 11. – №1. – С. 23–28.
 - Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 - Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. АLEXIN, В.В. Митьков. – изд. 2-е. – М. : Видар-М., 2008. – 537 с.
 - Чурилина А.В. Пролапс митрального клапана в педиатрии: классификация, современные взгляды на этиологию, клинику, диагностику/ А.В. Чурилина, М.А. Мацынина // Здоровье ребенка. – 2007. – №3(6). – С. 103–108.
 - Guy T. Mitral Valve Prolapse / T. Guy, A. Hill // *Annu. Rev. Med.* – 2012. – Vol. 63. – P. 277–299.
 - Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study/ L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1298–1304.
 - Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz et al. // *Forensic. Sci. Int.* – 2007. – Vol. 171. – №2–3. – P. 127–130.
 - Shah P. Current concepts in mitral valve prolapsed-diagnosis and management / P. Shah // *J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 125–133.
- References**
- Vedenskaya, T. S. (1999) *Kliniko-instrumental'naya kharakteristika kardiopatij u podrostkov, obuslovlennoj malymi strukturnymi anomalijami serdca* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Clinical and instrumental characteristics cardiomyopathies in adolescents caused by small structural abnormalities of the heart]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
 - Leonova, N. M. (2012) *Morfo-funkcional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy u junykh sportsmenov s malymi anomalijami razvitiya serdca* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Morpho-functional state of the cardiovascular system in young athletes with small anomalies of development of heart]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
 - (2009) *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani: Rossijskie rekomendacii* [Hereditary infringements of connective tissue. Rossiyskierekomendatsii]. Moscow. [in Russian].
 - Volosovets, O. P, Krivopustov, S. P, Kuzmenko, A. Ya., et al. (2006) Prolaps mitralnoho klapana u ditei: diahnostyka, likuvannia, dyspanseryzatsiia [Mitral valve disease in children: diagnosis, treatment, prophylactic medical examination]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(10), 84–91.[in Ukrainian].
 - Dyadyk, A. I., Bagrij, A. E`.,&Grishin, D. V. (2003)Prolaps mitral'nogo klapana: sovremennye predstavleniya o nomenklature, e'pidemiologii, diagnostike, prognoze i taktike vedeniya [Mitral valve prolapse: modern ideas about the item, epidemiology, diagnosis, prognosis and tactics]. *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*, 11(1), 23–28. [in Ukrainian].
 - Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTIKA]. Moscow: Mesia-Sfera [in Russian].
 - Rybakova, M. K, Alyokhin, M. N., &Mit'kov, V. V. (2008) *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. E'khokardiografiya* [A practical guide on ultrasonic diagnostics. Echocardiography]. Moscow: Vidar-M. [in Russian].
 - Churilina, A. V., &Matsynina, M. A. (2007) Prolaps mitral'nogo klapana v pediatrii: klassifikaciya, sovremennye vzglyady na e'tiologiyu, kliniku, diagnostiku [Mitral Valve Prolapse in Pediatrics: Classification, Latest Views to Etiology, Clinical Picture, Diagnostics]. *Zdorov'e rebenka*, 3(6).[in Russian].
 - Guy, T., &Hill, A. (2012) Mitral Valve Prolapse *Annu Rev Med.*, 63, 277-299. doi: 10.1146/annurev-med-022811-091602.
 - Freed, L. A., Benjamin, E. J., Levy, D., Larson, M. G., Evans, J. C., Fuller, D. L., et al.(2002) Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll. Cardiol.*, 40, 1298–1304. doi:10.1016/S0735-1097(02)02161-7.
 - Anders, S., Said, S., Schulz, F., &Püschel, K. (2007) Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic SciInt*, 171(2-3), 127–130. doi:10.1016/j.forsci-int.2006.10.011.
 - Shah, P. (2010) Current concepts in mitral valve prolapsed-diagnosis and management. *J. Cardiol.*, 56, 125–133. doi: 10.1016/j.jcc.2010.06.004. Epub 2010 Aug 10.

Відомості про автора:

Кузнецова М. А., аспірант каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
E-mail: anjelina.86@mail.ru.

Поступила в редакцію 10.11.2014 г.



УДК: 616.33-002.44-084

Т.Н. Муратова

Влияние леветирацетама и диазепама на пенициллин-индуцированную очаговую эпилептическую активность

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова: диазепам, пенициллин G, противосудорожные средства, эпилепсия.

В острых экспериментах на крысах линии Вистар (44 животных) исследовали показатели мощности эпилептических очагов и длительность их существования в условиях внутрибрюшинного применения леветирацетама (ЛВР, 30,0 и 130,0 мг/кг) и диазепама (0,5 и 1,5 мг/кг). Под влиянием ЛВР наблюдалось достоверное угнетение пенициллин-вызванной (15000 МЕ/мл) очаговой активности, которая регистрировалась на 120 (на 26,8 %) и 30 мин (на 48,4 %) с момента применения препарата в дозах 30,0 и 130,0 мг/кг соответственно. Диазепам (0,5 и 1,5 мг/кг), вводимый на высоте очаговой эпилептической активности, ее редуцировал на 15 и 5 мин соответственно на 41,4 и на 46,8 %. Через 5 мин с момента введения диазепама (1,5 мг/кг), примененного на фоне (за 30 мин) ЛВР (30,0 мг/кг), отмечалось уменьшение мощности очаговой активности в 3,7 раза в сравнении с группой контроля ($P < 0,05$). Длительность существования очаговой активности в условиях совместного применения ЛВР и диазепама уменьшалась до $110,5 \pm 11,2$ мин с $270,5 \pm 24,5$ в группе контроля ($P < 0,05$).

Вплив леветирацетама та діазепаму на пеницилін-індуковані осередки епілептичної активності

Т.М. Муратова

У гострих експериментах на щурах лінії Вістар (44 тварини) досліджували показники потужності епілептичних осередків та тривалість їх існування за умов внутрішньоочеревинного застосування леветирацетама (ЛВР, 30,0 і 130,0 мг/кг) і діазепаму (0,5 і 1,5 мг/кг). Під впливом ЛВР спостерігалось вірогідне пригнічення пеницилін-викликаного (15000 МО/мл) осередкової активності, що реєструвалась на 120 (на 26,8 %) і 30 хв (на 48,4 %) з моменту застосування препарату дозами 30,0 і 130,0 мг/кг відповідно. Діазепам (0,5 і 1,5 мг/кг), який застосовували на висоті осередкової епілептичної активності, її редукував на 15 та 5 хв відповідно на 41,4 і 46,8 %. Через 5 хв із моменту застосування діазепаму (1,5 мг/кг), котрий вводили на тлі (за 30 хв) застосування ЛВР (30,0 мг/кг, в/очер.), виявлялось зменшення потужності осередкової активності в 3,7 раза в порівнянні з групою контролю ($P < 0,05$). Тривалість наявності осередкової активності за умов сумісного застосування ЛВР і діазепаму редукувалась до $110,5 \pm 11,2$ хв з $270,5 \pm 24,5$ у групі контролю ($P < 0,05$).

Ключові слова: діазепам, пеницилін G, протисудомні засоби, епілепсія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 71–75

The influence of levetiracetam and diazepam on penicillin-induced focal epileptic activity

Т.Н. Muratova

Aim. The power of epileptic foci and their life-span in Wistar rats (44 animals) were investigated under conditions of levetiracetam (30,0 and 130,0 mg/kg, i.p.) and diazepam (0,5 and 1,5 mg/kg, i.p.) treatment in acute experiments.

Methods and results. Penicillin – induced (15.000 IU/ml) epileptic foci in rat's cortex were suppressed by levetiracetam (30,0 and 130 mg/kg, i.p.) with the net reduction of focal epileptic power registered in 120 (by 26,8%) and 30 min (by 48,4 %) from the moment of epileptogen application correspondently. Diazepam (0,5 and 1,5 mg/kg, i.p.) being administered at the height of focal epileptogenesis, reduced focal activity in 15,0 and 5,0 min by 41,4 and 46,8% correspondently. In 5,0 min from the moment of diazepam administration (1,5 mg/kg, i.p.), which was made after preliminary (in 30 min) treatment with LVR (30,0 mg/kg, i.p.) was followed by 3,7 times reduction of power of focal epileptic activity, when compared with control group ($P < 0,05$).

Conclusion. The life-span of focal activity under conditions of combined usage of LVR and diazepam was reduced up to $110,5 \pm 11,2$ min from $270,5 \pm 24,5$ min in control group ($P < 0,05$).

Key words: Diazepam, Penicillin G, Anticonvulsants, Epilepsy.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 71–75

Современные нейрופатологические представления об эпилепсии диктуют сегодня изменение подходов к ее лечению. Учитывая, что эпилепсия представляет собой проявление структурно-функциональных перестроек в мозге, затрагивающих многочисленные центры и подсистемы с ближними и дальними связями, а возникновение припадков и внеприступных психоневрологических проявлений обусловлено сложными нейронными сетями, которые регулируют индивидуальные варианты течения заболевания, предпочтительным является выбор, с учетом эффективности, скорости титрования дозы, лекарственной формы, побочных явлений и стоимости, препарата или комбинации препаратов с широким спектром действия, что помогают при любых типах припадков

и формах эпилепсии [1]. В качестве первого выбора для лечения генерализованных эпилепсий приоритетными среди препаратов с широким спектром действия являются вальпроаты, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, бензодиазепины. Однако они не лишены нежелательных эффектов, в связи с чем целесообразным зачастую является их комбинация, позволяющая повысить эффективность противоэпилептической терапии за счет воздействия на различные звенья патогенеза эпилепсии, снизить дозу, минимизировать нежелательные проявления медикаментозного лечения. В этом плане привлекают внимание леветирацетам (ЛВР) в комбинации с диазепамом. Выбор ЛВР обусловлен тем, что он является уникальным по своим разносторонним механизмам противоэпилептического действия [3, 4, 13].



Кроме того, предполагается, что в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов он не просто подавляет эпилептическую активность в мозге, но может препятствовать ее возникновению и прогрессированию [4, 13]. К тому же ЛВР обладает такими побочными эффектами, как эмоциональная неустойчивость, нервозность, агрессивность, инсомния и др., вследствие чего может быть целесообразной его комбинация с классическим антиконвульсантом и транквилизатором диазепамом. Следует подчеркнуть, что ранее на модели эпилептического статуса, индуцируемого электрическими стимуляциями волокон перфорантного пути у крыс, показано усиление противосудорожных эффектов ЛВР на фоне применения диазепама [2]. В клинической практике также установлено повышение противосудорожной эффективности препаратов при их сочетанном применении [11].

Сегодня в нейропатологии и нейрофармакологии применяется большое количество моделей эпилепсии, которые, с одной стороны, позволяют установить механизм противоэпилептического действия препарата, но, с другой стороны, создают проблему «неуспешности» противоэпилептической терапии в клинической практике, не отражая многообразия клинических форм данной патологии. Так, ЛВР не показал эффективности в обычных классических моделях острых судорог, вызванных рядом химических агентов, максимальным электрошоком и др. [1]. В связи с этим актуальным является проведение дальнейших исследований совместного применения противоэпилептических препаратов на разных моделях эпилептической активности и отличающихся от уже установленных механизмов действия этих соединений. Учитывая отсутствие прямого воздействия ЛВР на ГАМК-рецепторы, представляет интерес изучение возможности усиления противосудорожных эффектов на очаговой форме эпилепсии, индуцированной пенициллином, эпилептогенное действие которого связано с нарушением ГАМК-ергического тормозного контроля возбудимости нейронов [9].

Цель работы

Оценка эффективности совместного применения ЛВР и диазепама на модели очаговой эпилепсии, индуцируемой в коре головного мозга бензилпенициллином.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены в условиях острого эксперимента на 44 крысах-самцах линии Вистар массой 270–320 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ОНМедУ. В каждой группе наблюдения было не менее 7 животных. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Материалы статьи одобрены комиссией по биоэтике ОНМедУ.

В условиях эфирного рауш-наркоза животным осуществляли трахеостомию, фиксацию в стереотаксическом аппарате СЭЖ-5, трепанацию черепа. Внутривенным (в/в) введением d-губокуарина (0,25 мг/кг) («Orion», Финляндия) животных переводили на искусственное дыхание. Наблюдение начинали через 2,5 ч с момента прекращения эфирного наркоза. Все точки сдавления тканей и края

операционной раны инфильтрировали 0,25 % раствором новокаина, повторяли каждые 30–40 мин.

ЛВР (30,0 и 130,0 мг/кг, «УСВ», Бельгия) применяли в/б/р, приготавливая взвесь в Твине-80. Препарат применяли за 30 мин до в/б/р введения диазепама (0,5 и 1,5 мг/кг, «Weimer Pharma, GmbH», ФРГ). Животным контрольной группы осуществляли в/б/р применение аналогичного объема Твина-80.

После вскрытия твердой мозговой оболочки с помощью аппликации на фронтальные отделы коры головного мозга фильтровальной бумажки (2x2 мм), смоченной в свежеприготовленном растворе натриевой соли бензилпенициллина (15 000 МЕ/мл), создавали очаг эпилептической активности (ЭпА). Активность очага ЭпА регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «DX-5000» (Харьков, Украина) монополярно, для чего индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа.

ЭпА очагов выражали в условных единицах, приняв за 1 единицу среднюю амплитуду в 1,0 мВ при частоте генерирования разрядов 1 в минуту. Для оценки уровня ЭпА брали эпоху генерирования разрядов длительностью 1 мин; время существования очагов определяли от первого до последнего спайка [5].

Результаты исследований обрабатывались статистически с применением метода ANOVA и критерия Neuman-Keuls. В качестве достоверных различий принимались значения $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе контроля (8 крыс) через 3–7 мин с момента нанесения раствора бензилпенициллина (15 000 МЕ/мл) в зоне аппликации отмечалось возникновение первых спайковых разрядов, амплитуда и частота которых в условиях продолжающейся аппликации возрастали в течение последующих 10–15 мин наблюдения, достигая величин соответственно 1,2–2,0 мВ и 25–45 разрядов в мин. Через 20 мин с момента нанесения эпилептогена мощность очагов составила $65,3 \pm 10,3$ усл.ед. Устойчивая ЭпА отмечалась в течение последующих 20–45 мин, после чего на протяжении от 30 мин до 3,5 ч происходило снижение частоты и амплитуды генерирования разрядов и их исчезновение. Общая длительность существования очагов составила $270,5 \pm 24,5$ мин.

1. *Эффекты леветирацетама.* На фоне применения ЛВР (30,0 мг/кг, в/б/р за 30 мин до аппликации раствора бензилпенициллина натрия на кору головного мозга, 7 крыс) нанесение раствора эпилептогена вызывало появление первых спайковых потенциалов через 4–9 мин с момента аппликации. На протяжении 10,5–17,5 мин последующего наблюдения отмечалось увеличение частоты и амплитуды разрядов до 1,1–1,8 мВ и 25–40 разряда в мин. На высоте активности очагов их мощность составила $54,6 \pm 8,5$ усл. ед. Устойчивая ЭпА в очагах регистрировалась на протяжении 25–50 мин, после чего в течение от 25 мин до 3,7 ч происходило снижение частотно-амплитудных характеристик и отмечалось полное угнетение активности очагов. Следует подчеркнуть, что через 120 мин с момента появления разрядов в очагах их мощность была меньшей в сравнении с таковой в группе контроля на 26,8 % ($P < 0,05$) и статистически достоверные различия между группами сохранялись до конца наблюдения (рис. 1). Общая продолжительность существования очагов составила $255,8 \pm 23,4$ мин ($P > 0,05$).

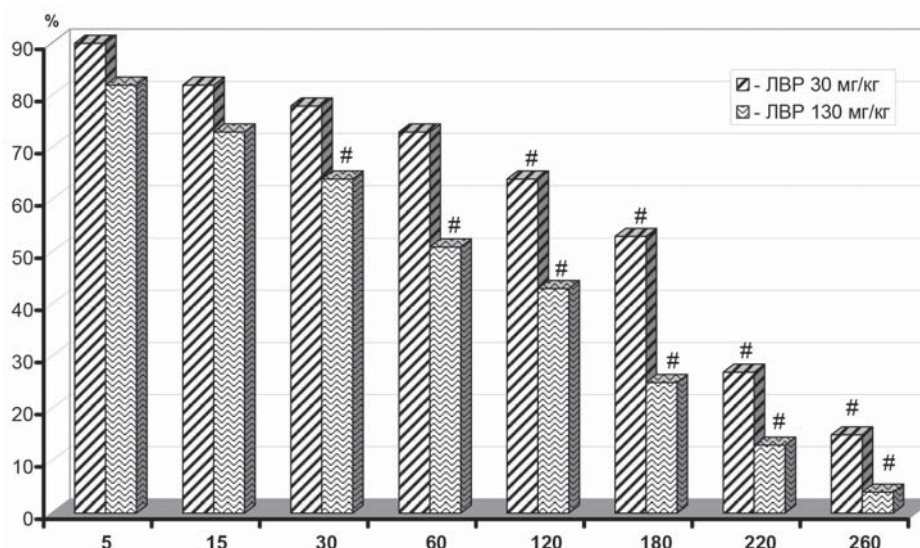


Рис. 1. Влияние леветирацетама на активность эпилептических очагов в коре головного мозга.

Примечания: по оси абсцисс – время с момента появления разрядов в очагах (минуты), по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к таковой в группе контроля, принятой за 100%; # – $P < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

На фоне применения ЛВП в большей из исследованных доз (130,0 мг/кг, в/бр, 8 крыс) аппликация раствора натриевой соли бензилпенициллина (15000 МЕ/мл) сопровождалась появлением первых спайковых потенциалов через 5,5-15,0 мин с момента нанесения эпилептогена на кору головного мозга. Нарастание амплитуды и частота спайковых разрядов до максимальных значений (0,9-1,7 мВ и 20-42 разряда в мин соответственно) отмечалось на протяжении 15-20 мин наблюдения и на высоте активности очагов их мощность составила $52,7 \pm 7,3$ усл.ед. ($P > 0,05$). Устойчивая активность в очагах регистрировалась на протяжении 15-35 мин, после чего на протяжении от 45 мин до 3,0 ч происходило постепенное уменьшение амплитуды и частоты спайковых разрядов и отмечалось их полное исчезновение. Следует подчеркнуть, что уже через 30 мин с

момента появления спайковых потенциалов их мощность была меньше таковой в группе контроля на 48,4 % ($P < 0,05$). Достоверные отличия с группой контроля сохранялись до конца наблюдения (рис. 1). Общая продолжительность существования очаговой ЭпА составила $236,2 \pm 19,7$ мин ($P > 0,05$).

2. Эффекты диазепама. Введение диазепама (0,5 мг/кг, в/бр, 7 крыс), произведенное через 15 мин с момента возникновения потенциалов в очаге (15000 МЕ/мл), сопровождалось снижением мощности очаговой активности (на 14,7 %) в сравнении с таковой в группе контроля уже через 5 мин с момента инъекции ($P > 0,05$) (рис. 2). Через 15 мин мощность очагов снижалась на 41,4 %, что было достоверно меньше, чем в контроле ($P < 0,05$). Достоверные отличия между группами сохранялись до конца наблюдения, а общая длительность существования очагов составила $217,5 \pm 14,3$

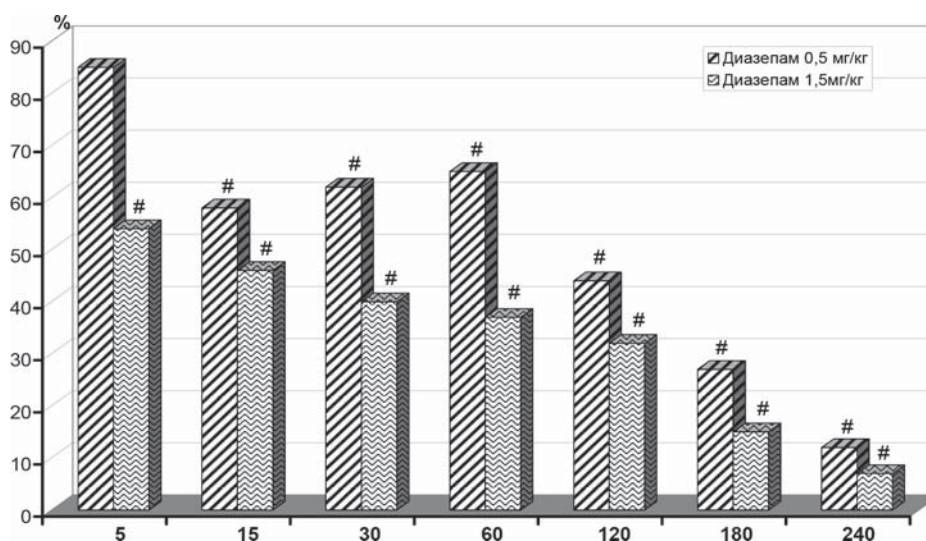


Рис. 2. Влияние диазепама на активность эпилептических очагов в коре головного мозга.

Примечания: по оси абсцисс – время с момента в/бр применения диазепама (мин); по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к контролю, принятому за 100%. # – $P < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля (ANOVA+ Neuman-Keuls).

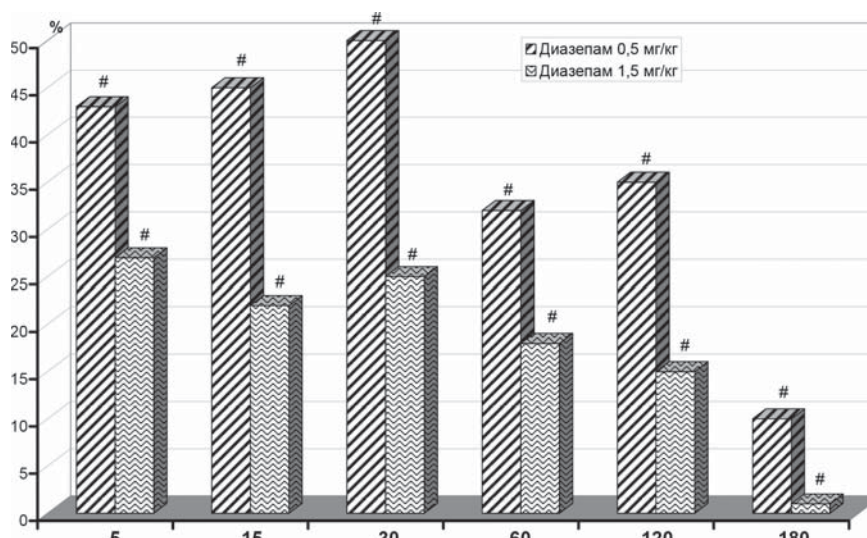


Рис. 3. Эффекты диазепама на пенициллин-вызванные (15000 МЕ/мл) очаги эпилептической активности в коре головного мозга крыс в условиях предварительного применения леветирацетама (30,0 мг/кг, в/бр).

Примечания: по оси абсцисс – время с момента в/бр применения диазепама (мин); по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к контролю, принятому за 100%. # – $P < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля (ANOVA+ Neuman-Keuls).

мин, что не отличалось от соответствующего показателя в контрольной группе животных ($P > 0,05$). Применение диазепама в большей дозе (1,5 мг/кг, в/бр, 7 крыс) вызывало значительное снижение мощности очагов уже через 5 мин с момента инъекции (на 46,8 %) по сравнению с контролем ($P < 0,05$) (рис. 2). Достоверные различия сохранялись до конца наблюдения, а общая длительность существования очагов составила $189,6 \pm 13,4$ мин и также не отличалась от показателя в контроле ($P > 0,05$).

3. Эффекты сочетанного применения леветирацетама и диазепама. Применение диазепама (0,5 мг/кг, в/бр, 8 крыс), осуществленное через 15 мин с момента возникновения первых спайковых разрядов и через 45 мин с момента в/бр введения ЛВР (30,0 мг/кг, в/бр), вызывало уже через 5 мин после инъекции значительное и достоверное снижение мощности очагов (на 58,4 %) в сравнении с контролем (рис. 3). Указанные достоверные различия между группами отмечались до конца наблюдения. При этом следует отметить, что через 30 мин с момента применения диазепама мощность очагов ($11,4 \pm 1,5$ усл. ед.) была также меньше таковой в группе с самостоятельным введением аналогичной дозы диазепама ($22,5 \pm 2,1$ усл. ед.) ($P < 0,05$), и достоверные различия показателя мощности очагов в указанных группах также сохранялись до конца наблюдения. Длительность существования очагов составила $159,4 \pm 12,7$ мин, что не отличалось от аналогичного показателя в контроле ($P > 0,05$).

Под влиянием диазепама (1,5 мг/кг, в/бр, 9 крыс) мощность очагов ЭпА через 5 мин с момента введения препарата и через 35 мин после в/бр применения ЛВР в дозе 30,0 мг/кг была меньше таковой в контроле в 3,7 раза ($P < 0,05$) (рис. 3). Достоверные различия исследуемого показателя между группами сохранялись до конца наблюдения. Через 15 мин с момента введения диазепама мощность очагов ($8,8 \pm 1,7$ усл. ед.) была достоверно меньшей, чем в группе животных с самостоятельным применением аналогичной

дозы диазепама ($17,4 \pm 2,3$ усл. ед.) ($P < 0,05$). Достоверные различия между группами также сохранялись до конца наблюдения. Длительность существования очагов в условиях сочетанного применения ЛВР (30,0 мг/кг, в/бр) и диазепама (1,5 мг/кг, в/бр) составила $110,5 \pm 11,2$ мин, что было меньше как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с животными, которым вводили только диазепам ($P < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях формирования в коре головного мозга крыс очагов ЭпА, генерирующих интериктальную (спайковую) активность, применение как леветирацетама, так и диазепама оказывает дозозависимое противозепилептическое действие, что согласуется с данными других авторов [3, 7]. Под влиянием препаратов происходит уменьшение частоты, амплитуды спайковых разрядов, а также снижение длительности существования очагов.

Усиление противосудорожного действия препаратов при совместном применении может быть связано с реализацией механизмов, обеспечивающих формирование эффекта снижения возбудимости нейрональной мембраны. В этом отношении следует отметить, что одним из возможных механизмов осуществления противосудорожного действия ЛВР является его способность связываться с синаптическим везикулярным протеином 2А (SV2А) и, как следствие, вызывать не прямое торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов [8]. Кроме того, ЛВР оказывает модулирующие эффекты на внутриклеточное содержание ионов кальция путем повышения их высвобождения из внутриклеточных депо [12], а также за счет торможения кальциевых каналов N-типа [10]. Также установлено, что ЛВР оказывает антагонистическое влияние на отрицательную аллостерическую модуляцию ионами цинка и β -карболинов ГАМК- и глицин-индуцированных трансмембранных токов [6]. Подобные мембранотропные эффекты ЛВР, по-видимому, могут эффективно дополнять влияние диазепама на хлор-ионофор ГАМК-рецепторов мембраны нейрона.



Принимая во внимание, что фармакологическая резистентность развивается к большинству противоэпилептических препаратов, за исключением ЛВР [3, 4, 9], установленный эффект взаимного потенцирования противосудорожного действия ЛВР и диазепама возможно применить к коррекции толерантности к действию диазепама, в том числе и его желательной и нежелательной активности.

Выводы

1. Леветирацетам и диазепам оказывают дозозависимое

тормозное противосудорожное действие на пенициллин-индуцированной очаговой модели эпилептической активности.

2. Сочетанное применение леветирацетама и диазепама сопровождается развитием потенцированного противосудорожного действия препаратов.

Перспективы дальнейших исследований предполагают разработку рекомендаций клинического сочетанного применения диазепама и леветирацетама у пациентов с простыми парциальными формами эпилепсии.

Список литературы

1. Зенков Л.Р. Генерализованные эпилепсии: современные концепции и терапевтические подходы / Л.Р. Зенков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №1. – С. 72–82.
2. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus / A.M. Mazarati, R. Baldwin, H. Klitgaard et al. // *Epilepsy Res.* – 2004. – Vol. 58. – №2–3. – P. 167–174.
3. Czapinski P. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs / P. Czapinski, B. Blaszczyk, S.J. Czuczwar // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* – 2005. – Vol. 5. – P. 3–14.
4. De Smedt T. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data / T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, P. Boon // *CNS Drug Rev.* – 2007. – №13. – P. 3–56.
5. Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats / A.E. Arik, F. Bağırıcı, F. Sefil, C. Marangoz // *Acta Neurobiol. Exp.* – 2014. – Vol. 74. – P. 266–275.
6. The antiepileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents / J.M. Rigo, G. Hans, L. Nquyen et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 136. – P. 659–672.
7. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs / M.M. Castel-Branco, G.L. Alves, I.V. Figueiredo et al. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 31. – №2. – P. 101–106.
8. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway / C. Vogl, S. Mochida, C. Wolff et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 82. – P. 199–208.
9. Loeschner W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W. Loscher // *Seizure.* – 2011. – Vol. 20. – P. 359–368.
10. Lukyanetz E.A. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam / E.A. Lukyanetz, V.M. Shkryl, P.G. Kostyuk // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9–18.
11. Modur P.N. Sequential intrarectal diazepam and intravenous levetiracetam in treating acute repetitive and prolonged seizures / P.N. Modur, W.E. Miller, S. Zhang // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – №6. – P. 1078–1082.
12. Nagarkatti N. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP₃ receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture / N. Nagarkatti, L.S. Deshpande, R.J. DeLorenzo // *Neurosci. Lett.* – 2008. – Vol. 436. – P. 289–293.
13. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam / K.J. Meador, A. Gevins, P.T. Leese et al. // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 264–272.

References

1. Zenkov, L. R. (2012) Generalizovannye e'pilepsii: sovremennyye koncepcii i terapevticheskie podkhody [Generalized epilepsy: contemporary conceptions and therapeutical approaches]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 1, 72–82. [in Russian].
2. Mazarati, A. M., Baldwin, R., Klitgaard, H., et al. (2004) Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.*, 58 (2–3), 167–174.
3. Czapinski, P., Blaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2005) Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 3–14.
4. De Smedt, T., Raedt, R., Vonck, K., & Boon, P. (2007) Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. *CNS Drug Rev.*, 13, 3–56.
5. Arik, A. E., Bağırıcı, F., Sefil, F., & Marangoz, C. (2014) Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 74, 266–275.
6. Rigo, J. M., Hans, G., Nquyen, L., et al. (2002) The antiepileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharmacol.*, 136, 659–672. doi: 10.1038/sj.bjp.0704766.
7. Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V. et al. (2009) The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 31(2), 101–106. doi: 10.1358/mf.2009.31.2.1338414.
8. Vogl, C., Mochida, S., Wolff, C. et al. (2012) The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway. *Mol. Pharmacol.*, 82, 199–208. doi: 10.1124/mol.111.076687.
9. Loeschner, W. (2011) Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20, 359–368. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.003.
10. Lukyanetz, E. A., Shkryl, V. M., & Kostyuk, P. G. (2002) Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 43, 9–18. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.24501.x.
11. Modur, P. N., Miller, W. E., & Zhang, S. (2010) Sequential intrarectal diazepam and intravenous levetiracetam in treating acute repetitive and prolonged seizures. *Epilepsia*, 51(6), 1078–1082. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02385.x.
12. Nagarkatti, N., Deshpande, L. S., & DeLorenzo, R. J. (2008) Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP₃ receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci. Lett.*, 436, 289–293. doi: 10.1016/j.neulet.2008.02.076.
13. Meador, K. J., Gevin, A., Leese, P. T., et al. (2011) Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia*, 52(2), 264–272. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02746.x.

Сведения об авторе:

Муратова Т. Н., к. мед. н., доцент, зав. каф. неврологии, Одесский национальный медицинский университет,
E-mail: godlevsky@odmu.edu.ua.

Поступила в редакцию 23.09.2014 г.



Вплив лікування із застосуванням дельталицину на клінічні функціональні та морфологічні прояви діабетичної ретинопатії

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: діабетична ретинопатія, дельта сон-індукуючий пептид, мікроангіопатія.

На моделі стрептозотоцинового діабету раніше встановили протекторну дію дельта сон-індукуючого пептиду (ДСІП) щодо розвитку ретинопатії. Застосування препарату на основі ДСІП-дельталицину у вигляді 2-місячних курсів щодобового внутрішньоназального введення здійснили в 52 пацієнтів із непроліферативною формою діабетичної ретинопатії (ДР) (тяжкість 20–35 за шкалою ETDRS). Встановили, що через півроку з моменту початку лікування показник оптичної щільності макулярного пігменту, що визначали в тесті гетерохроматичної флікерної фотометрії, зростав на 32,4% ($p < 0,05$) у порівнянні до такого у групі контролю (традиційне лікування 35 пацієнтів із ДР), а також перевищував показник до початку лікування на 35,1% ($p < 0,05$). У цей період спостерігалось збільшення гостроти зору на 9,4 % ($p < 0,05$), а також зниження числа вперше виникаючих мікроаневризм на 16,4% ($p < 0,05$) у порівнянні до групи контролю. Зробили висновок щодо протекторної дії дельталицину у відношенні непроліферативної форми ДР.

Влияние лечения с применением дельталицина на клинические функциональные и морфологические проявления диабетической ретинопатии

Н. В. Кресюн

На модели стрептозотоцинового диабета ранее установлено протекторное действие дельта сон-индуцирующего пептида (ДСИП) в отношении развития ретинопатии. Применение препарата на основе ДСИП-дельталицина в виде 2-месячных курсов ежедневного внутриназального введения проведено у 52 пациентов с непролиферативной формой диабетической ретинопатии (ДР) (тяжесть 20–35 единиц по шкале ETDRS). Установлено, что через полгода с момента начала лечения показатель оптической плотности макулярного пигмента, определяемый в тесте гетерохроматической фликерной фотометрии, возрастал на 32,4% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля (традиционное лечение у 35 пациентов с ДР), а также превышал показатель до начала лечения на 35,1% ($p < 0,05$). В этот период отмечалось увеличение остроты зрения на 9,4 % ($p < 0,05$), а также снижение числа вновь формируемых микроаневризм на 16,4% ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. Сделан вывод о протекторном действии дельталицина в отношении непролиферативной формы ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, дельта сон-индуцирующий пептид, микроангиопатия.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 76–80

The influence of the treatment with daltalcyn on clinical, functional and morphological manifestations of diabetic retinopathy

N.V. Kresyun

Aim. Protective effects of delta sleep-inducing peptide (DSIP) on retinopathy has been shown earlier on the model of streptozotocin diabetes mellitus. 52 patients with non-proliferative form of diabetic retinopathy (DR) were prescribed treatment with daltalcyn intranasal administration – drug, which was composed on the DSIP basis. This medication was taken during month twice per half of year.

Methods and results. Severity of DR was 20 – 35 units in accordance to ETDRS scale. It was established that in half of year index of optical density of macular pigment, which was determined in heterochrome flicker – photometry test, increased by 32,4% ($P < 0.05$) in compare to control group of patients (traditional treatment of 35 patients with DR). And exceeded the index which was registered before treatment by 35,1% ($P < 0.05$). Vision acuteness increased by 9,4 % ($P < 0,05$), along with the reduction of the number of created microaneurysms – by 16,4% ($P < 0,05$). It was observed during this period.

Conclusion. Daltalcyn possessed protective activity against not-proliferative form of DR.

Key words: Diabetic Retinopathy, Delta Sleep-Inducing Peptide, Aneurysm.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 76–80

Патогенетичним механізмом формування діабетичної ретинопатії (ДР) є продукція вільних радикалів, що здатні зв'язуватись із пігментами сітківки лютеїном і зеаксантином [3, 10, 12]. У зоні макули найбільший вміст указаних пігментів знаходиться в зовнішніх сегментах мембран фоторецепторів [10]. Отже, ранніми проявами ДР можуть бути функціональні порушення фоточутливості сітківки, а згодом і при тривалому впливі вільних радикалів – загибель перичитів капілярів сітківки та виникнення мікроаневризм [11].

Щодо запобігання таким порушенням важливими є дослідження впливу препарату дельтарану, діючою речовиною котрого є дельта сон-індукуючий пептид [1]. Експериментальними дослідженнями на моделі стрептозотоксин-індукованої ретинопатії встановили протекторну ефективність

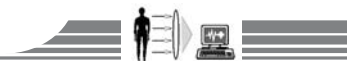
застосування вказаного нейропептиду щодо морфологічних порушень, а також функціональних характеристик сітківки ока [4]. Актуальність цього дослідження підтверджується здатністю нейропептиду викликати неспецифічні геропротекторні ефекти, бо у спектр вікових порушень входить втрата макулярного пігменту [1, 7].

Мета роботи

Дослідження показника оптичної щільності макулярного пігменту (ОЩМП), а також динаміки кількості мікроаневризм у сітківці ока пацієнтів із непроліферативною формою ДР згідно з сучасним протоколом та лікуванням із застосуванням дельталицину.

Пацієнти і методи дослідження

Під час дослідженні спостерігали 87 пацієнтів, середній вік – 61,7+ 1,9 року. При цьому їх поділили на групи:



основну із застосуванням дельталіцину та контрольну, що отримувала традиційне лікування (52 та 35 пацієнтів відповідно). Середній рівень гемоглобіну HbA1 становив 8,2% (5,7–9,7%), а тривалість захворювання на цукровий діабет – 11,5 (7,5–16,5) року.

Критерії включення до спостереження: діагностований другий тип цукрового діабету, вік – від 40 до 75 років, м'яка форма непроліферативної ДР (20–35 рівні за класифікацією ETDRS) [8], відсутність клінічних проявів макулярного набряку, корекція зору становила більше ніж 95, за умов відповідності букв стандарту 20/25 визначення гостроти зору за ETDRS і рефракції менше від 5 діоптрій. Критеріями виключення пацієнтів зі спостереження слугували наявність катаракти, глаукоми чи інших захворювань ока, що могли б завадити дослідженню очного дна, а також перенесене раніше оперативне втручання на оці, дилатація зіниці більше ніж 5 мм, лазеротерапія (фотокоагуляція сітківки), внутрішньовітреальне введення препаратів. Також виключали пацієнтів, які не дотримувались рекомендацій контролю споживання оксикаротиноїдів, бо внаслідок їхнього надмірного надходження відбувається виразна зміна лютеїну в сітківці ока [2].

Дослідження здійснили за ретельною інформацією та письмовою згодою пацієнтів та у відповідності до вимог наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

У кожного пацієнта визначали око (очне яблуко) для проведення огляду та фотографування, що здійснювали на підставі критеріїв включення пацієнтів у спостереження. У випадку, коли обидва ока відповідали критеріям до включення у спостереження, для подальших оглядів, зазвичай, обирали праве око.

Упродовж офтальмологічних оглядів виконували повний обсяг досліджень: визначали гостроту зору за стандартом ETDRS, проводили офтальмоскопію, вимірювали внутрішньоочний тиск, після чого здійснювали фотографування очного дна, а також виконували комп'ютерну томографію з метою визначення товщини сітківки («Stratus OCT», Carl Zeiss Meditec, ФРН). Наявність макулярного набряку діагностували за показником товщини сітківки, яку визначали в центральній частині очного дна – колі діаметром в 500 мкм із центром у фовеальній ямці. Крім того, за фотографічними знімками очного дна визначали наявність ексудату, а також товщину більш периферійних відділів сітківки: в полі №2 за стандартом ETDRS [8].

Проведення фотографування очного дна здійснювали за протоколом ETDRS. При цьому фотографували 7 полів очного дна, що були розташовані під кутом в 30° один від одного. Для фотографування застосовували фотокамеру Zeiss FF450 («Carl Zeiss Meditec AG»), виразність змін класифікували за протоколом ETDRS. Для автоматизованої діагностики мікроаневризм досліджували поле №2 і використовували розроблену нами технологію багатомасштабного текстурного градієнта[5]. Крім того, враховуючи патогенетичне значення накопичення перекисних сполук у формуванні

ДР, вказану технологію доповнювали визначенням показника світлості сітківки, який був зворотно пропорційний кількості втраченого пігменту структурами сітківки [5]. Автоматизована система комп'ютерної діагностики мікроаневризм також забезпечувала функцію суперпозиції знімків поля №2 в динаміці спостереження кожного з пацієнтів, а це давало можливість проводити чітку діагностику нових мікроаневризм і мікроаневризм, що демонстрували інволюційні зміни [11].

Оптичну щільність макулярного пігменту (ОЦМП) визначали на денситометрі «MacuLux Praxis» «Ebiga VISION GmbH», (ФРН) методом гетерохроматичної флікер-фотометрії та показували в умовних одиницях [6, 9].

Гостроту зору досліджували за допомогою таблиць стандарту ETDRS (Early Treatment Diabetic Study). Пацієнти основної та контрольної груп не приймали препарати, котрі містять лютеїн та зеаксантин [2]. ОЦМП вимірювали до першого курсу лікування та через 1, 2, 4 та 6 місяців спостереження. Повторний курс лікування проводили через три місяці від початку спостереження.

Дельталіцин («Біофарма», РФ, реєстрація в Україні № UA/11125/01/01 від 29.10.2010 до 29.10.2015, наказ № 930(1) від 29.10.2010) застосовували внутрішньоназально 3 рази по 1-2 краплі в середню частину кожного носового ходу після додавання в ампулу 10-12 крапель дистильованої води. Одна ампула містить 0,0003 г дельта сон-індукуючого пептиду. Пептид дельта сну є амфіфільним нанопептидом із молекулярною масою 850 дальтон і амінокислотною послідовністю: Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [1]. Лікування із використанням дельталіцину проводили одномісячним курсом, використовуючи у групі контролю внутрішньоназальну інстиляцію гідролізату пептиду.

Базисна терапія діабету полягала в застосуванні цукрознижувальних засобів – метформіну, піоглітазону (тіозолідиніону), а також інсуліну. Крім того, застосовували емоксипін парабульбарно, введення мельдонію, тіотриазоліну, комплекс вітамінів групи В, аскорбінової кислоти у вигляді три- та п'ятидобових курсів протягом місяця.

Обробку результатів здійснювали з використанням пакета прикладних програм статистичного аналізу Statistica 10. Для порівняння відмінностей між групами використовували метод ANOVA і критерій Newman - Keuls.

Результати та їх обговорення

Вихідна величина оптичної щільності макулярного пігменту становила $0,242 \pm 0,027$ ум.од. і не відрізнялась від відповідного показника у групі контролю (пацієнти із ДР без застосування дельталіцину) ($p > 0,05$). Через 4 місяці з початку лікування спостерігалось підвищення показника, що досліджувався, в порівнянні до вихідного значення на 18,6% ($p < 0,05$). При цьому показник перевищував такий, що був у групі контролю (ДР без лікування) на 13,4% ($p > 0,05$). Через півроку різниця з показником у групі контролю збільшувалась і відповідно становила 32,4% ($p < 0,05$) і одночасно в порівнянні до вихідного значення різниця досягла 35,1% ($p < 0,05$) (рис. 1).

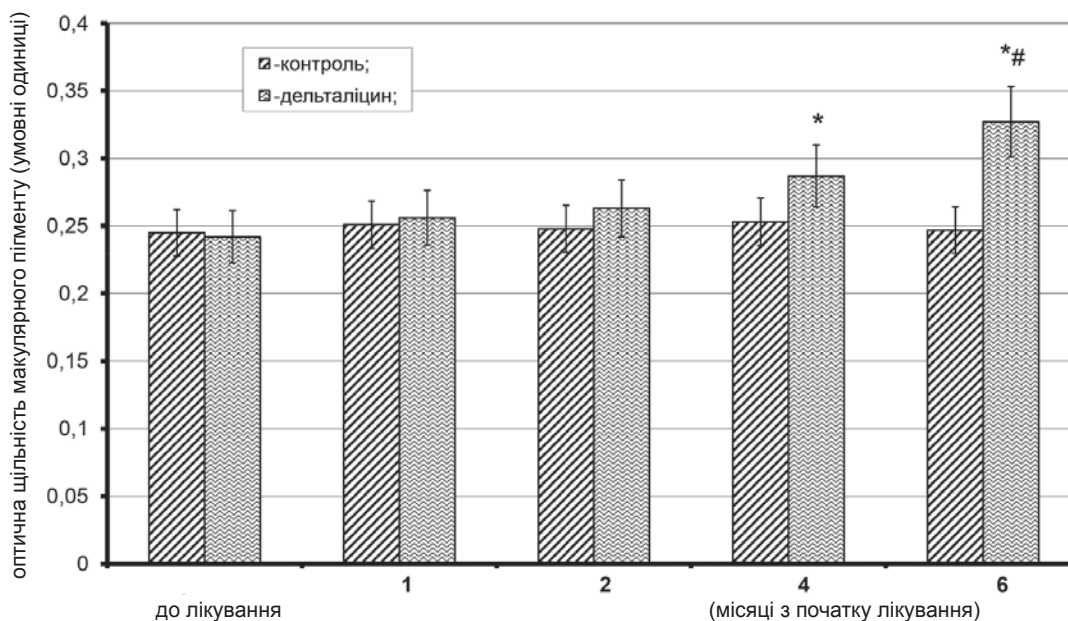


Рис. 1. Динаміка показника відносної щільності оптичного пігменту в сітківці ока за умов застосування дельгалицину в комплексній терапії ДР.
Примітки: по вісі абсцис: I – до початку лікування; II – 1, III – 2, IV – 4 та V – 6 місяців із початку лікування; по вісі ординат: відносна оптична щільність макулярного пігменту (умовні одиниці); * – $p < 0,05$ у порівнянні до вихідного значення показника; # – $p < 0,05$ у порівнянні до показника у групі контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

До початку лікування у групі із використанням дельгалицину гострота зору пацієнтів становила $0,675 \pm 0,059$ ум. од., що не відрізнялось від показника у групі контролю ($p > 0,05$). Показники гостроти зору в пацієнтів із діабетичною ДР на тлі використання дельгалицину через 4 місяці з початку лікування були вищими, ніж у групі контролю на 11,2% ($p < 0,05$), а через півроку – на 9,4% ($p < 0,05$) (рис. 2). При цьому показники не перевищували такі, що спостерігались до початку застосування дельгалицину в комплексному лікуванні пацієнтів ($p > 0,05$).

Результати використовували для визначення швидкості утворення та регресу мікроаневризм. Слід відзначити, що період появи нових і зникнення раніше утворених мікроаневризм у пацієнтів досліджували протягом півроку. За цей час хворим призначалися два місячні курси застосування дельгалицину в комплексній терапії

Встановили, що лікування із використанням дельгалицину супроводжувалось зниженням показника загальної динаміки мікроаневризм – на 12,5% ($p < 0,05$) (табл. 1). Причому цей ефект переважно виникав унаслідок зменшення швидкості утворення мікроаневризм на 16,4% у порівнянні до такої у групі пацієнтів без використання дельгалицину ($p < 0,05$). При цьому число мікроаневризм, яке за цей період регресувало, також зменшувалась на 8,3% ($p > 0,05$).

Отже, результати свідчать: за умов застосування в комплексній терапії хворих на ДР препарату дельгалицину, діючою речовиною якого є дельта сон-індукуючий пептид, у пацієнтів спостерігається збільшення показника оптичної щільності макулярного пігменту. Також за цих умов спостерігається підвищення гостроти зору пацієнтів. Подібний взаємозв'язок – збільшення гостроти зору при сухій формі макулярного набряку у хворих на цукровий діабет другого

Таблиця 1

Динаміка числа мікроаневризм (МА) у хворих на діабетичну ретинопатію на тлі застосування в комплексному лікуванні пацієнтів дельгалицину (M±m)

	Пацієнти з ДР без застосування дельгалицину(52)	Пацієнти з ДР із застосуванням дельгалицину(35)	P
Число МА при першому обстеженні	$3,45 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,09$	$> 0,05$
Число нових МА	$1,47 \pm 0,08$	$1,23 \pm 0,07$	$< 0,05$
Число МА, що регресували	$1,32 \pm 0,10$	$1,21 \pm 0,08$	$> 0,05$
Показник динаміки числа МА	$2,79 \pm 0,11$	$2,44 \pm 0,10$	$< 0,05$

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з аналогічним показником у групі контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

типу при одночасному збільшенні показника оптичної щільності макулярного пігменту, спостерігався за умов впливу лазерного випромінювання на структури сітківки [6].

Можна припустити, що в основі позитивного терапевтичного впливу дельгалицину знаходиться відновлення тіолових груп, у тому числі і підвищення синтезу глутатіону, що забезпечує антиоксидантну протекцію [1]. Можливим механізмом виникнення ефектів також може бути антицитокінова дія нейропептиду зі зниженням активності прозапальних цитокинів, вплив яких інтенсифікує перекисні процеси, неоваскулогенез і викликає прогресивний розвиток ДР [1, 4]. Саме антицитокінові механізми є відповідальними за розвиток ефекту запобігання формуванню мікроаневризм, тому що загибель перичитів (як ключовий елемент патогенезу мікроаневризм) є цитокін-залежним процесом [11].

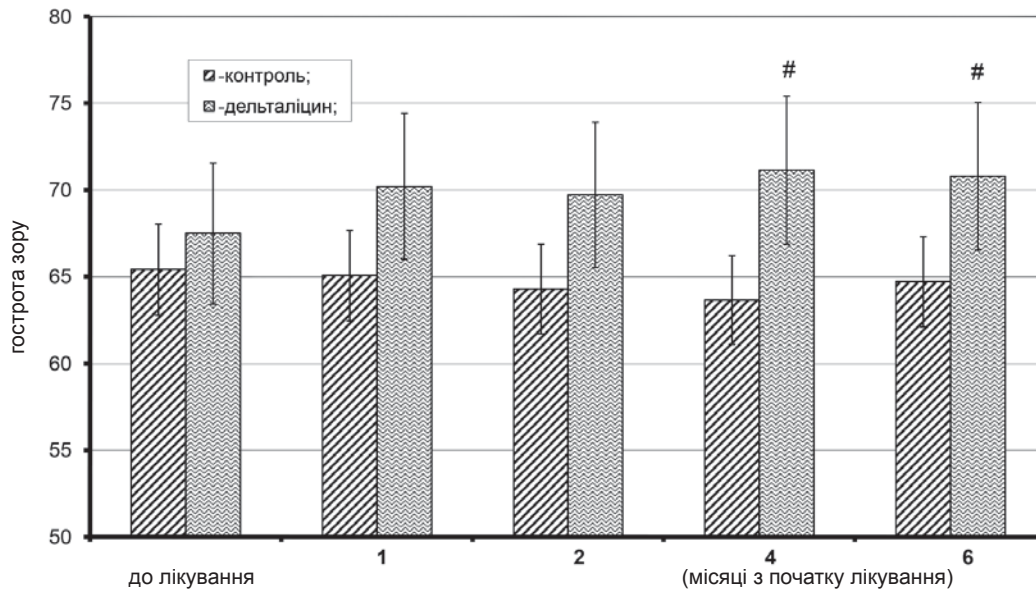


Рис. 2. Динаміка показника гостроти зору на тлі застосування дельталіцину в пацієнтів із ДР.

Примітки: по вісі абсцис: I – до початку лікування; II – 1, III – 2, IV – 4 та V – 6 місяців із початку лікування; по вісі ординат: гострота зору (умовні одиниці). # – $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Слід також відзначити, що фармакотерапевтичний вплив дельта сон-індукуючого пептиду включає геропротекторну дію [1]. Подібний неспецифічний ефект може включати механізми запобігання віковій втраті макулярного пігменту [7].

Беручи до уваги, що лютеїн в організмі людини не синтезується, а надходить винятково з їжею, можемо припустити: на тлі застосування дельталіцину виникають сприятливі умови для транспорту макулярного пігменту та його включення до структури макули.

Висновок

Застосування дельталіцину в комплексному лікуванні хворих на діабетичну ретинопатію супроводжується запобіганням формуванню мікроаневризм, збільшенням оптичної щільності макулярного пігменту та підвищенням гостроти зору.

Перспективи подальших досліджень слід спрямувати на вивчення особливостей перебігу проліферативної форми діабетичної ретинопатії (за умов застосування дельталіцину), а також ефективності комбінованого застосування дельталіцину з іншими фармакотерапевтичними засобами та фізичними факторами впливу.

Список літератури

1. Войтенков В.Б. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы/ В.Б. Войтенков, И.И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing.– Saarbrucken, 2011. – 220 с.
2. Изменение оптической плотности макулярных пигментов и плазматических концентраций составляющих их каротиноидов после применения пищевых добавок, содержащих лютеин и зеаксантин: исследование LUNA/ М. Тришманн, С. Битти, Д.М. Нолан // Офтальмология в Беларуси. – 2009. – №2 (02). – С. 30–49.
3. К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете второго типа/ И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева// Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т.4. – С. 99–102.
4. Кресюн Н.В. Нейродегенеративные изменения сетчатой оболочки глаз крыс со стрептозотоциновым диабетом в различных условиях экспериментального лечения / Н.В. Кресюн// Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 21–25.
5. Кресюн Н.В. Патент України на корисну модель за №91251 від 25.06.2014. Система для діагностики стану сітківки ока за Кресюн Н.В.
6. Сергієнко А.М. Вплив низькоенергетичної світлової терапії на оптичну щільність макулярного пігменту і гостроту зору у хворих із сухою формою вікової макулярної дегенерації/ А.М. Сергієнко, Н.О. Дзюба, О.С. Пекарник // Український медичний часопис. – 2014. – Т. 1(99). – №1/II. – С. 118–120.

7. Comparison of macular pigment in patients with Age-Related Macular Degeneration and healthy control subjects - a study using spectral fundus reflectance / S. Kaya, G. Weigert, B. Pemp et al. // Acta. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 90. – № 5. – P. 399–403.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie house classification. ETDRS report number 10. // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 786–806.
9. Howells O. Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin / O. Howells, F. Eperjesi, H. Bartlett // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54. – №4. – P. 2711–2719.
10. Lutein and zeaxanthin as protectors of lipid membranes against oxidative damage: the structural aspects/ A. Sujak, J. Gabrielska, W. Grudziński et al.// Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol. 371. – № 2. – P. 301–307.
11. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy/ S. Nunes, I. Pires, A. Rosa et al. // Ophthalmologica. – 2009. – Vol. 223. – P. 292–297.
12. 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., & Michaleva, I.I. (2011) Delta Sleep-inducing peptide: conclusions and perspectives. LAP Lambert Academic Publishing.–Saarbrucken. [Germany].



2. Trishmann, M., Bitti, S., Nolan, D.M. et al. (2009) Zmienenie opticheskoy plotnosti makulyarnykh pigmentov i plazmennyykh koncentracij sostavlyayuschikh ikh karotinoidov posle primeneniya pischevykh dobavok, sodержaschikh lyutein i zeaksantin: issledovanie LUNA [The change in optical density of macular pigment and plasma concentrations of the constituent carotenoids after using supplements containing lutein and zeaxanthin: LUNA study]. *Oftal'mologiya v Belarusi*, 2 (02), 30–49. [in Belarus].
3. Alekseev, I. B., Kochergin, S.A., Vorob'eva, I.V., & Mikhaleva, L.G. (2013) K voprosu o roli oksiditel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskoy retinopatii pri sakharnom diabete vtorogo tipa [On the question of oxidative stress role in the pathogenesis of diabetic retinopathy in diabetics with second type of diabetes]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*, 4, 99–102. [in Russian].
4. Kresyun, N. V. (2014) Nejrodegenerativnye izmeneniya setchatoj obolochki glaz kryso streptozotocinovym diabedom v razlichnykh usloviyakh eksperimental'nogo lecheniya [Neurodegenerative changes of the retina in rats with streptozotocin diabetes under different conditions of experimental treatment]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 21–25. [in Ukrainian].
5. Kresyun, N. V. (2014) Declarative Patent of Ukraine №91251 dated 25.06.2014. The system on the diagnostics of the eye retina state after Kresyun N.V. [in Ukrainian].
6. Sergienko, A.M., Dzyuba, N.O., & Pekarik, O.S (2014) Vplyv nyzkoenerhetychnoi svitlovoi terapii na optychnu shchilnist makuliarnoho pigmentu i hostrotu zoru u khvorykh iz sukhoiu formoiu vikovoi makuliarnoi deheneratsii [The influence of low energy light therapy on the optical density of macular pigment and acuteness of vision in patients with sick form of aging macular degeneration]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1 (99), I/II, 118–120. [in Ukrainian].
7. Kaya, S., Weigert, G., Pempet, B., Sacu, S., Werkmeister, R., Dragostinoff, N. et al. (2012) Comparison of macular pigment in patients with Age-Related Macular Degeneration and healthy control subjects – a study using spectral fundus reflectance. *Acta-Ophthalmol.*, 90(5), 399–403. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02423.x.
8. (1991) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airle house classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, 98, 786–806.
9. Howells, O., Eperjesi, F., & Bartlett, H. (2013) Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54(4), 2-2719. doi: 10.1167/iovs.12-10957.
10. Sujak, A., Gabrielska, J., Grudziński, W., Borc, R., Mazurek, P., Gruszecki, W., et al. (1999) Lutein and zeaxanthin as protectors of lipid membranes against oxidative damage: the structural aspects. *Arch. Biochem. Biophys.*, 371(2), 301–307.
11. Nunes, S., Pires, I., Rosa, A., Duarte, L., Bernardes, R., & Cunha-Vaz, J., et al. (2009). Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica*, 223, 292–297. doi: 10.1159/000213639.
12. 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 International. *Journal of Ophthalmology*, 6(5), 573–577. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.03.

Відомості про автора:

Кресюн Н. В., к. мед. н., доцент каф. офтальмології, Одеський національний медичний університет, E-mail: godlevsky@odmu.edu.ua.

Поступила в редакцію 26.09.2014 г.



УДК 617.735-02:616.379-008.64]-084-08:616-008.9-08

Н. Г. Завгородняя, С. В. Михальчик

Применение коротких каротиноидов для антиоксидантной терапии у больных с диабетической ретинопатией

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, каротиноиды, лечение.

Сахарный диабет характеризуется нарушением обменных процессов, приводящих к макро- и микроангиопатиям. Диабетическая ретинопатия – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений диабетических микроангиопатий. С целью изучения эффективности коротких каротиноидов в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией обследовали 94 пациента. При отсутствии тяжелых фиброваскулярных изменений сетчатки на момент начала комплексного лечения диабетической ретинопатии применение коротких каротиноидов позволяет в 99% случаев предупредить тяжелую потерю зрения от пролиферативного процесса. Под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализацию показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов. Это свидетельствует о целесообразности включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией.

Застосування коротких каротиноїдів для антиоксидантної терапії у хворих на діабетичну ретинопатію

Н. Г. Завгородня, С. В. Михальчик

Цукровий діабет характеризується порушенням обмінних процесів, що призводить до макро- та мікроангіопатій. Діабетична ретинопатія – один із найчастіших і прогностично несприятливих проявів діабетичних мікроангіопатій. З метою вивчення ефективності коротких каротиноїдів у комплексній терапії хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію обстежили 94 пацієнти. Якщо на початку комплексного лікування діабетичної ретинопатії не було тяжких фіброваскулярних змін сітківки, застосування коротких каротиноїдів дає змогу в 99% випадків запобігти тяжкій втраті зору внаслідок проліферативного процесу. Під впливом коротких каротиноїдів відзначили зниження вираженості мікроангіопатій, зменшення інтенсивності перекисного окислення білків на тлі значного посилення антиокислювальної активності крові, нормалізацію показників ліпідного обміну VEGF та PEDF факторів. Це свідчить про доцільність включення препаратів, що містять короткі каротиноїди, у комплексну терапію хворих на цукровий діабет і діабетичну ретинопатію.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, каротиноїди, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 81–84

Use of short carotenoids for antioxidant therapy in patients with diabetic retinopathy

N.G. Zavgorodnyaya, S.V. Mikhalchik

Aim. In recent years there is a steady increase in the incidence of diabetes in almost all countries. The aim of this work was to study the effectiveness of Multikarenol in the complex therapy of patients with non-proliferative DR (PDR).

Methods and results. 97 patients with type II diabetes and diabetic retinopathy were examined. Patients were divided into 3 groups, depending on the stage of PDD (as recommended by WHO classification Kohner and Porta, 1991).

Conclusion. Severity of microangiopathy decrease in DR patient was detected under the influence of short carotenoids. Normalization of lipid metabolism and VEGF and PEDF factors were noted.

Key words: Diabetic Retinopathy, Carotenoids, Therapeutics.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 81–84

В последние годы практически во всех странах отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом. Как причина смерти сахарный диабет (СД) занимает третье место после болезней сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний. По данным ВООЗ, в настоящее время в мире насчитывается более 150 млн больных, страдающих этим недугом. Распространенность СД в странах составляет 4–5%, и ежегодно число больных увеличивается на 5–7%, а каждые 10 лет удваивается [1,3].

Диабет характеризуется нарушением обменных процессов, приводящих к макро- и микроангиопатиям, которые в конечном итоге являются непосредственной причиной развития тяжелых осложнений и смерти [5,7]. Диабетиче-

ская ретинопатия (ДРП) – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений диабетических микроангиопатий [1–3,9].

Один из механизмов патологических изменений в сетчатке глаза при СД – появление обменных нарушений и развитие инволюционных процессов. Назначение препаратов, улучшающих обменные процессы у больных ДРП, патогенетически обоснованно.

В настоящее время универсальным препаратом, который нормализует обменные процессы в сетчатой оболочке глаза, являются короткие каротиноиды. Препарат представляет собой комплекс жизненно важных и незаменимых антиоксидантов природного происхождения – ликопина, бета-



каротина и лютеина. На основе натуральных коротких каротиноидов, получаемых путем смешивания в определенной пропорции масляных растворов бета-каротина (полученного путем экстракции биомассы бета-каротина гриба *Blakeslea trispora*), ликопина (полученного путем экстракции томатов), астаксантина (полученного путем экстракции водоросли *Haematococcus pluvialis*), лютеина (полученного путем экстракции цветов бархатцев *Tagetes erecta*), а также незаменимых ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой и олеиновой), которые оказывают антигипоксическое, антиоксидантное, антигенеративное действие.

Цель работы

Изучение эффективности коротких каротиноидов в комплексной терапии больных непролиферативной диабетической ретинопатией.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 94 пациента с СД 2 типа и диабетической ретинопатией. Больных разделили на 2 группы в зависимости от стадии ДРП (по рекомендованной ВООЗ классификации Kohner и Porta, 1991). В I группу вошли 59 человек (118 глаз) с непролиферативной ДРП (возраст – от 53 до 80 лет, в среднем – $65,0 \pm 1,5$ года). II группу составили 28 больных (48 глаз) с препролиферативной ДРП (возраст – от 48 до 82 лет, в среднем – $65,0 \pm 1,4$ года). Все больные принимали липидоснижающие препараты из группы статинов. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 20 (38 глаз) пациентов после панретинальной лазерной коагуляции. Всем больным в лечение включен комплекс коротких каротиноидов

Офтальмологические обследования включали компьютерную периметрию, фосфен-тест (показатель критической частоты исчезновения мельканий по фосфену – КЧСМ, порог электрической чувствительности по фосфену – ПЭЧФ), оптическую когерентную томографию STRATUS OCT-3000 и томографию с подсчетом ганглионарных клеток сетчатки на томографе высокого разрешения ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (3D image). У всех больных иммунофлуоресцентным методом определили содержание в сыворотке крови VEGF (васкуло-эндотелиального фактора роста) и PEDF (активности пигментного эпителия зависимого фактора), а также установили липидный профиль, ферментный профиль крови.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В случаях, когда распределение переменной подчинялось нормальному закону и учитывая, что количество сравниваемых групп превышало 2, для проверки статистической гипотезы, что исследуемые группы относятся к разным генеральным совокупностям, использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа, отбрасывая нулевую гипотезу об отсутствии разногласия выборочной сово-

купности при $p < 0,05$, сравнивая вычисленную величину F-критерия с критической, для последующего попарного сравнения групп использовали критерий Games-Howell. В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали U-критерий Mann-Whitney для 2 несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Если групп было 2, статистическую значимость различий оценивали при помощи гетероскедастического t-критерия Gosset U для несвязанных групп с поправкой Бонферрони.

Результаты и их обсуждение

До лечения в двух группах больных острота зрения была снижена в среднем до $0,61 \pm 0,03$ единиц (ед., $p < 0,05$), КЧСМ снижен до $29,4 \pm 1,2$ Гц ($p < 0,05$), порог электрической чувствительности по фосфену ПЭЧФ увеличен до $148,0 \pm 0,7$ мкА ($p < 0,05$). После лечения отмечено достоверное повышение некорригированной остроты зрения у 93% больных на 0,25 ед., корригированной остроты зрения, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, уровень ПЭЧФ снизился до 87 мкА ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом, субъективно все больные отмечали улучшение общего самочувствия.

Количество ганглионарных клеток сетчаток оставалось сохранным, показывая морфобиохимическую защиту нейрональных клеток сетчатки. На основании результатов исследования получен патент на полезную модель № 87687 и зарегистрирован в Государственном реестре патентов Украины (10.02.2014 г.).

При ДРП под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализация показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов.

Индукцибельные (т.е. макрофагальные) изоформы iNO-синтазы проявляют активность через некоторое время (как правило, 6–8 ч – время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после внешнего воздействия на клетки, продуцируют огромное (в 100–1000 раз больше, чем конститутивные изоформы фермента) количество NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта форма фермента считается патологической в отличие от конститутивной.

Уровень VEGF в сыворотке крови достоверно увеличивается при переходе ДРП в препролиферативную и пролиферативную стадии, одновременно концентрация этого фактора в крови исследуемых больных превышает значения нормы (табл. 1). После приема препарата в течение 3 месяцев концентрация VEGF достоверно снизилась, что показывает влияние коротких каротиноидов на фактор роста новообразованных сосудов при системном и длительном приеме.



Таблица 1

Концентрация VEGF, iNOS в сыворотке крови больных СД и диабетической ретинопатией и антиоксидантный профиль крови

Показатель, единицы измерения	Основная группа		Группа контроля, M±m	P
	До лечения, M±m	После лечения, M±m		
iNOS, pg/ml	4,06±0,30	2,6±0,2	2,2±0,5	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Каталаза, мкат/мл	2,5±0,2	4,4±0,6	5,0±0,3	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ГПР	18,0±1,2	33,0±1,2	42,0±1,5	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ОМБ, усл.ед./г белка	6,8±1,2	2,2±0,9	2,8±0,5	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
Нитриты, мкмоль/л	10,28±1,7	3,3±0,5	3,1±0,3	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
СОД, усл.ед./мл/белка/мин	140,0±12,3	320,0±12,3	350,0±10,3	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
VEGF, пг/мл	249,47±15,10	220,58±13,70	156,47±7,70	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

Несмотря на отсутствие или минимальные проявления ДРП на глазном дне, концентрация PEDF в плазме крови больных СД достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). После приема препарата в течение 3 месяцев концентрация PEDF достоверно увеличилась, но оставалась ниже, чем в группе контроля.

Таблица 2

Концентрация PEDF в плазме крови больных СД до и после приема препарата коротких каротиноидов

Группы исследования Показатель ед. измерения	До приема (n=87), M±m	Через 3 месяца после приема (n=87), M±m	Контроль (n=7), M±m	P
Концентрация PEDF в плазме крови, ng/ml	40,51±0,42	50,63±0,45	59,05±0,06	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

Положительный эффект от приема коротких каротиноидов можно объяснить увеличением плотности макулярного пигмента [1,6], который, в свою очередь, является одним из защитных барьеров для разрушающего действия света на пигментный эпителий.

Через 1 месяц после приема препарата установлено улучшение показателей липидограммы крови: снижение уровня общего холестерина на 25,9% (p<0,05), триглицеридов – на 32,5% (p < 0,05), ЛПНП – на 15,9% (p<0,05), повышение ЛПВП на 31,7% (p<0,05) (табл. 3).

Список литературы

1. Азанабаев М.Т. Применение препаратов «Берлитион» и «Мемоплант» в лечении диабетической ретинопатии // М.Т. Азанабаев, О.И. Оренбуркина // Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2005. – Т. 6. – № 4. – С. 169–172.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.А. Шестакова, Т.М. Миленькая. – М.: Медицина, 2001. – 176 с.
3. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие патологии органа зрения у населения Украины в 1990–2002 годах // Офтальмологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 23–27.
4. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине / Т.В. Крыжановская // Материалы II Международной конференции «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органу зору». – К., 2005. – С. 72.

Таблица 3

Уровни липидов крови на фоне комплексного лечения

Показатель, единицы измерения	Среднее значение до лечения, M±m	Через 1 мес. после приема, M±m	P
Уровень общего холестерина, ммоль/л	7,15±3,20	5,3±0,7	p<0,05
Уровень триглицеридов, ммоль/л	2,03±1,02	1,37±0,8	p<0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,09±1,85	2,6±0,5	p<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,7	1,37±0,3	p<0,05

Уровень компенсации углеводного обмена варьировал от хорошо компенсированного (HbA_{1c} – до целевого уровня <7%) у 84% больных от общего числа, до некомпенсированного (HbA_{1c} – >12%) у 16% пациентов. Концентрация HbA_{1c} составила в среднем 9,50±0,45% (p<0,05).

Считаем, что короткие каротиноиды – мощные антиоксиданты, которые способствуют уменьшению оксидатного стресса и ишемии сетчатки, имеющих место при СД. Это, в свою очередь, улучшает функциональное состояние пигментного эпителия сетчатки и положительно влияет на его способность синтезировать факторы ангиогенеза.

Выводы

1. При отсутствии тяжелых фиброваскулярных изменений сетчатки на момент начала комплексного лечения ДРП применение коротких каротиноидов позволяет в 99% случаев предупредить развитие тяжелой потери зрения от пролиферативного процесса.

2. Короткие каротиноиды при пероральном приеме связываются в крови преимущественно с липопротеидами низкой плотности и приводят к значительным изменениям в системе транспорта и межклеточного обмена липидов крови, что сопровождается достоверным снижением уровня общего холестерина.

3. При ДРП под влиянием коротких каротиноидов отмечено снижение выраженности микроангиопатий, уменьшение интенсивности перекисного окисления белков на фоне значительного усиления антиокислительной активности крови, нормализация показателей липидного обмена и VEGF, и PEDF факторов.

4. Полученные данные указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных СД с ДРП для поддержания зрительных функций.

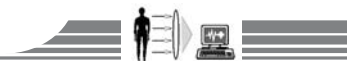


5. Тронько Н.Д. Государственная программа «Сахарный диабет» / Н.Д. Тронько, Б.Н. Маньковский // Лікування та діагностика. – 1999. – № 1. – С. 58–59.
6. Цисельский Ю.В. Биохимия глазных осложнений сахарного диабета / Ю.В. Цисельский // Офтальмологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 11–16.
7. Жабоедов Г.Д. Новое в диагностике и лечении диабетической оптической нейропатии / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, М.В. Сидорова // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1–2. – С. 92–97.
8. Сомов Е.Е. Краткое руководство по обследованию и лечению больных с синдромом «сухого глаза» / Е.Е. Сомов. – СПб., 2003. – 32 с.
9. Добрица Я.В. Эффективность лаферона в комплексном лечении диабетической ретинопатии : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / Я.В. Добрица. – Х., 2004. – 202 с.
1. Azanabayev, M. T., & Orenburkina, O. I. (2005) *Primenenie preparatov «Berlition» i «Memoplant» v lechenii diabeticheskoy retinopatii* [Usage of «Berlition» and «Memoplant» in the treatment of diabetic retinopathy]. *Russkij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*, 6(4), 169–172. [in Russian].
2. Dedov, I. I., Shestakova, M. A., & Milen'kaya, T. M. (2003) *Sakharnyj diabet [Diabetes]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
3. Kryzhanovskaya, T. V. (2003) *Invalidnost' vsledstvie patologii organa zreniya u naseleniya Ukrainy v 1990–2002 godakh* [Disability due to disease of the vision of the Ukrainian population in the years 1990–2002]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 3, 23–27. [in Russian].
4. Kryzhanovskaya, T. V. (2005) *Invalidnost' vsledstvie oftal'mologicheskikh oslozhenij sakharnogo diabeta v Ukraine* [Disability due to ophthalmic complications of diabetes in Ukraine]. *Suchasni aspekty sudynno-endokrynnykh zakhvoriuvan organu zoru*; Proceedings of the 2nd International Conference, (p. 72). Kyiv. [in Russian].
5. Tron'ko, N. D. & Man'kovskij, B. N. (1999) *Gosudarstvennaya programma «Sakharnyj diabet»* [The state program «Diabetes»]. *Likuvannia ta diahnostyka*, 1, 58–59. [in Russian].
6. Cisel'skij, Yu. V. (2004) *Biokhimiya glaznykh oslozhenij sakharnogo diabeta* [Biochemistry of ocular complications of diabetes]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 3, 11–16. [in Russian].
7. Zhaboedov, H. D., Scripnic, R. L., & Sidorova, M. V. (2002) *Novoe v diagnostike i lechenii diabeticheskoy opticheskoy nejropatii* [New in the diagnosis and treatment of diabetic optic neuropathy]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 1–2, 92–97. [in Russian].
8. Somov, Ye. Ye. (2003). *Kratkoye rukovodstvo po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s sindromom «sukhogo glaza»* [Quick Guide to testing and treatment for patients with the syndrome of «dry eye»]. Saint Petersburg. [in Russian].
9. Dobrica, Ya. V. (2004) *E'ffektivnost' laferona v kompleksnom lechenii diabeticheskoy retinopatii* (Dis ...kand. med. nauk). [Laferon efficiency in treatment of diabetic retinopathy. (Dr. med. sci. diss.)]. Khar'kov. [in Russian].

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Михальчик С.В., аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: mihalchik@inbox.ru.

Поступила в редакцию 02.10.2014 г.



UDC 617.7-76"345.7":617.726:617.753.2]-053.2

T.E. Tsybul'skaya

Influence of orthokeratology lenses on the state of accommodative function in children with myopia

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Ocular Accommodation, Myopia, Lenses, Children.

Aim. It was showed that optimal optical correction have positive effect on the accommodative apparatus of the myopic eye. Absolute and relative accommodation reserves, the nearest point of clear vision in 50 patients (100 eyes) with mild myopia were studied in order to assess the state of the accommodative function of the eyes. **Methods and results.** All patients underwent refractive therapy with orthokeratology lenses Paragon CRT during the year. It was established that refractive lenses use for orthokeratology therapy in patients with myopia increases the accommodation reserves by 3,8 times and relative accommodation reserve by 2,8 times, the nearest point of clear vision – by 2,4 cm. **Conclusion.** This indicates the positive influence on accommodative opportunities of the myopic eyes.

Вплив ортокератологічних лінз на стан акомодативної функції у дітей із короткозорістю

Т.Є. Цибульська

Оптимальна оптична корекція – один із засобів, що позитивно впливає на стан акомодативного апарату міопічного ока. З метою оцінки стану акомодативної функції ока вивчили резерви абсолютної акомодатії, запас відносної акомодатії і положення найближчої точки ясного зору в 50 пацієнтів (100 очей) із міопією слабкого ступеня, які отримують курс терапії рефракції ортокератологічними лінзами Paragon CRT протягом року. Встановили, що застосування ортокератологічних лінз у пацієнтів із міопією призводить до підвищення резервів акомодатії в 3,8 раза, збільшення запасу відносної акомодатії у 2,8 раза, найближчої точки ясного зору – на 2,4 см. Це свідчить про позитивний вплив на акомодативні можливості міопічного ока і є засобом профілактики прогресування міопії.

Ключові слова: акомодатія, короткозорість, лінзи, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 85–86

Влияние ортокератологических линз на состояние аккомодационной функции у детей с близорукостью

Т.Е. Цибульская

Одним из средств, положительно воздействующих на состояние аккомодационного аппарата миопического глаза, является оптимальная оптическая коррекция. С целью оценки состояния аккомодационной функции глаза изучены резервы абсолютной аккомодации, запас относительной аккомодации и положение ближайшей точки ясного зрения у 50 пациентов (100 глаз) с миопией слабой степени, проходящих курс рефракционной терапии ортокератологическими линзами Paragon CRT в течение года. Установлено, что применение рефракционной терапии ортокератологическими линзами у пациентов с миопией приводит к повышению резервов аккомодации в 3,8 раза, увеличению запаса относительной аккомодации в 2,8 раза, ближайшей точки ясного зрения – на 2,4 см. Это свидетельствует о положительном влиянии на аккомодационные возможности миопического глаза и является средством профилактики прогрессирования миопии.

Ключевые слова: аккомодация, миопия, линзы, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 85–86

Study of the etiopathogenetical mechanisms of the myopia development shows that violation of the accommodative apparatus of eye is one of the leading factors [1]. Numerous observations in schoolchildren confirm existence of a close interrelation between weakened accommodative function and the development of myopia [1,2]. One of the means that allows to influence positively the accommodation apparatus of myopic eyes is optimal optical correction. In recent years method of correction of myopia with orthokeratology lenses (refractive therapy) has been widely used. In the literature the question about stabilization effect of refractive therapy for course of myopic refractogenesis in children is actively discussed [3,4]. In this connection study of the state of the functions of myopic eyes visual analyzer under the influence of orthokeratology correction is actual.

The aim of research – to evaluate the condition of accommodative function of the eyes in patients with orthokeratology myopia correction.

Materials and methods

To evaluate the state of accommodative function of the eye we analyzed data of 50 patients with mild myopia (100 eyes). All of them underwent course of refractive therapy with orthokeratology lenses Paragon CRT during the year and were included into the main group of supervision. Control group included 40 children (80 eyes) with emmetropia without ophthalmic pathology. Groups were representative in age, it ranged from 7 to 12 years. Besides the standard ophthalmologic examination, the performance of accommodative muscle both close and far distance namely reserves of absolute accommodation (RAA), relative accommodation (SRA), as well as the position of the nearest point of clear vision (PNPCV) were determined in all patients.

Data processing was performed using «Statistica for Windows 6.0» program. Differences between parameters were considered significant at $p < 0,05$. To evaluate differences we used Student's t-test. In the absence of a normal distribution of the variables in the study sample we used the nonparametric Mann-Whitney test.

**Results and discussion**

Results of the study of the state of accommodative function of the eye are shown in *table 1*.

Table 1
Dynamics of parameters of accommodative function in patients of the main and control group

Monitoring groups	Period of observation	Index		
		RAA, dpt	SRA, dpt	PNPCV, cm
Main group (n=100)	Before correction	1,4±0,08*◇	1,52±0,06*◇	5,7±0,21*◇
	1-3 months of observation	4,2±0,12*◇	2,75±0,06*◇	7,2±0,19*◇
	6 months of observation	5,6±0,13*	3,85±0,07*	7,72±0,2*
	12 months of observation	5,8±0,12*	3,82±0,07*	8,12±0,21*
Control group (n=80)	At the time of examination	6,8±0,11	4,26±0,08	9,38±0,23

NB: * p – statistically significant difference between the indices in the main group, p<0,05; ◇ p – statistically significant difference between the indices in the main and control groups, p<0,05.

As can be seen from the table, accommodative function is characterized by the reduction of all parameters in patients of main group with myopic refraction, relative to the control group of children with emmetropic refraction. Thus, RAA were out in 27 eyes, and in the remaining patients ranged from 0,5 dpt to 3,0 dpt and averaged $1,4 \pm 0,08$ dpt, that was 4,8 times lower than in the control group. On the background of low data of RAA indicators of SRA are marked and authentically small. This index ranged in patients of the main group from 0,5 to 2,5 dpt and averaged $1,95 \pm 0,06$ dpt. This is 1,8 times lower than SRA in the control group. NPCV was determined at the distance of $5,7 \pm 0,21$ cm from the eye in the main group of children before the beginning of refractive therapy, which is 3,6 cm less than in children with emmetropic refraction. The obtained data in the main group indicate low accommodative opportunities at the stage of formation of mild degree of myopia, which is consistent with the data of other researchers [1,5]. Then we traced to the dynamics of changes of indicators of accommodative function of the eye on the background of a course of refractive therapy, orthokeratology lenses Paragon CRT. Increasing of

RAA to $4,2 \pm 0,12$ dpt was noted within the first 3 months of refractive therapy. After 6 months RAA accounted $5,6 \pm 0,13$ and remained stable and statistically significantly higher than the original data by 4,2 times (p < 0,01). SRA Increase was observed in patients of the main group during the entire period by 2.5 times and amounted $3,82 \pm 0,07$ dpt up to 12 months of the follow-up period (p < 0,01). NPCV position changed from $5,7 \pm 0,21$ cm to $8,1 \pm 0,21$ cm, an average of 2,4 cm for the entire period of observation (p < 0,01). It is remarkable that the greatest increase in the studied parameters of accommodative function was observed during the first months of refractive therapy with orthokeratology lenses and subsequently we can see the stability of received parameters. Increasing of accommodative opportunities under the refractive therapy with orthokeratology lenses can be explained by the reduction and elimination of the accommodative imbalance that occurs in myopic eye in the absence of adequate optical correction. This is claimed by other researchers, who show data testifying about accommodative overloads of the eye caused by the use of glasses with hypocorrection of myopic refraction [2,6]. In earlier state of accommodation studies various methods of physical therapy on the eye accommodation apparatus, training exercises were widely proposed [7]. However, the scientific evidence base of recent years indicates the preference of full optical correction of myopia in children [2,3,6]. Therefore, the method of optical correction with orthokeratology lenses provides the normalization of the own accommodation not only the distance, but also close, it is confirmed by the data in our study, this method can serve as a method of choice for progressive myopia in children.

Conclusions

Application of refractive therapy, with orthokeratology lenses in patients with myopia helps to improve the functional state of the accommodative apparatus both distance and at close range, resulting in increasing of reserves of accommodation by 3,8 times, increasing the relative accommodation reserve by 2,8 times, as well as an increase in the nearest point of clear view by 2,4 cm.

Prospects for further research. Indicators of the accommodative function may be useful for monitoring the course of the process of myopia in children, and developing algorithm of differentiated approach to the appointment of means of optical correction in this disease.

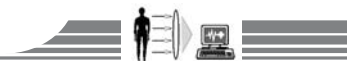
References

1. Avetisov, E. S. (2002) *Blizorukost' [Myopia]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Strahov, V. V. & Gulidova, E. G. (2011) Osobnosti progressirovaniya miopii na fone razlihnogo urovnya VGD [Features of the progression of myopia on the background of different levels of IOP]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*, 1, 15–19. [in Russian].
3. Aver'yanova, O. S., & Kovalev, A. I. (2010) Kontrol' blizorukosti u podrostkov s pomosh'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]. *Nevskie gorizonty – 2010*; Of the Jubilee Scientific Conference, (pp. 8–13). Saint Petersburg [in Russian].
4. Koffler, B. H., & Sears, J. J. (2013) Myopia control in children through refractive therapy gas permeable contact lenses: is it for real?. *Am J Ophthalmol*, 156(6), 1076–1081. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.039.
5. Tarutta, E. P., & Tarasova, N. A. (2012) Sostoyanie privychnogo tonusa i tonusa pokoya akkomodacii u detej i podrostkov na fone apparatnogo lecheniya blizorukosti [The common tonus and the tonus of accommodation rest in children and adolescents after functional myopia treatment]. *Rossiyskij medicinskij zhurnal*, 2, 59–62 [in Russian].
6. Adler, D. & Millodot, M. (2010) O vozmozhnom vliyaniy nedokorrekcii na progressirovanie miopii u detej [The possible effect of undercorrection on myopic progression in children]. *Vestnik optometrii*, 1, 51–57. [in Russian].
7. Liovsckaya, I. L. (2010) E'ffektivnost' kompleksnogo lecheniya miopii u detej [The efficiency of complex treatment of myopia in children] *Nevskie gorizonty – 2010*; Of the Jubilee Scientific Conference, (pp. 102-106). Saint Petersburg [in Russian].

Information about author:

Tsybul'skaya T.E., PhD, assistant of the Department of ophthalmology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: Tamila.72@mail.ru.

Поступила в редакцию 07.11.2014 г.



УДК 616.37-006.6-074/-078:[57.083.3+57.089]-091.8

А. В. Евсеев

Особливості імунотипу протокової аденокарциноми підшлункової залози*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** рак підшлункової залози, імуногістохімія.

З метою визначення імунотипу протокової аденокарциноми підшлункової залози здійснили імуногістохімічне дослідження біопсійного та післяопераційного матеріалу 120 пацієнтів із патогістологічно верифікованим діагнозом. Визначили рівні експресії діагностичних маркерів раку протокового генезу, а також особливості імуногістохімічного патерну експресії цитокератинів та онкопротеїнів у злоякісних структурах пухлини, у вогнищах PanIN, у реактивно змінених протоках та в нормальній тканині підшлункової залози. Результати свідчать про доцільність використання імуногістохімічної панелі маркерів до цитокератинів 7, 17, 18, 19 і 20, онкопротеїнів CEA, CA 125, CA 19-9 та панкреатичного поліпептиду для верифікації та диференційної діагностики протокової аденокарциноми підшлункової залози (мінімальна діагностична панель включає CK7/19, CK20, CEA та PP).

Особенности иммунофенотипа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

А. В. Евсеев

С целью определения иммунофенотипа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы выполнили иммуногистохимическое исследование биопсийного и послеоперационного материала 120 пациентов с патогистологически верифицированным диагнозом. Установили уровни экспрессии диагностических маркеров рака протокового генеза, а также особенности иммуногистохимического паттерна экспрессии цитокератинов и онкопротеинов в злокачественных структурах опухоли, в очагах PanIN, в реактивно измененных протоках и в нормальной ткани поджелудочной железы. Результаты свидетельствуют о целесообразности использования иммуногистохимической панели маркеров к цитокератинам 7, 17, 18, 19 и 20, онкопротеинам CEA, CA 125, CA 19-9 и панкреатическому полипептиду для верификации и дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (минимальная диагностическая панель включает CK7/19, CK20, CEA и PP).

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, иммуногистохимия.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 87–89***Features of immunophenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma**

A. V. Evseyev

Aim. To determine features of immunophenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma.**Methods and results.** At the immunohistochemical research of biopsy and postoperative material of 120 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma the expression levels of diagnostic markers of ductal-genesis cancer were made.**Conclusion.** There were shown features of immunohistochemical pattern of cytokeratins and oncoproteins expression in malignant structures of tumor, in PanIN foci, in reactive-changed ductules and in normal pancreatic tissue. Expediency of use of the immunohistochemical panel of markers to cytokeratins 7, 17, 18, 19 and 20, oncoproteins CEA, CA 125, CA 19-9 and pancreatic polypeptide for verification and differential diagnostics of pancreatic ductal adenocarcinoma is shown, and also the minimum diagnostic panel which includes CK7/19, CK20, CEA and PP is certain.**Key words:** Pancreatic Cancer, Immunohistochemistry.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 87–89*

Панкреатичні карциноми – високозлоякісні пухлини, що мають край несприятливий прогноз. Найчастішим типом таких пухлин є протокова аденокарцинома (ПА) та її різновиди, становлячи 85–90% усіх пухлин підшлункової залози. За статистичними даними ВООЗ, щорічна захворюваність у розвинутих країнах дорівнює 2–20 на 100 тис. населення (світова стандартна сукупність), а у країнах, що розвиваються, – 1–10 на 100 тис. населення [6]. Рак підшлункової залози (ПЗ) є смертельним захворюванням, котре характеризується відсутністю ранніх симптомів і пізньою діагностикою. Показники захворюваності й летальності майже ідентичні, оскільки коефіцієнт виживаності в ПА вкрай низький. Перипанкреатична інвазія пухлини при карциномі головки ПЗ поширюється на заочеревинну жирову тканину, вени та нерви, а в прогресуючих випадках – на сусідні органи та очеревину. Карцинома тіла та хвоста ПЗ має більше місцеве поширення, що включає інвазію селезінки, шлунку, наднирників, товстого кишечника та очеревини. Отже, стає очевидним дуже важливе значення

вірогідної ранньої біопсійної діагностики ПА ПЗ на передінвазивному етапі.

Більшість гістохімічних та імуногістохімічних маркерів не дають можливості надійно диференціювати ПА ПЗ від екстрапанкреатичних муцин-продукуючих аденокарцином [1,2,5], але вони можуть допомогти відрізнити ПА ПЗ від пухлин іншого генезу, а також від панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN). Найбільш відомими імуногістохімічними маркерами аденокарцином ПЗ є цитокератини «простих» епітеліїв, муцини, CEA, CA19-9, M1, DuPan 2, CA125 і TAG72 [2], хоча їх використання як маркерів ПА ПЗ обмежене відсутністю у них тканинної та органної специфічності [1]. Нині при визначенні первинної локалізації аденокарциноми найбільш інформативним вважають визначення експресії цитокератинів 7 і 20 [4], хоча у багатьох випадках цитокератиновий профіль ПА ПЗ є ідентичним такому холангіоцелюлярної карциноми печінки, що не дає змоги надійно диференціювати останню від метастазу ПА ПЗ у печінку.

**Мета роботи**

Визначення імунотипу протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на біопсійному та післяопераційному матеріалі 120 пацієнтів (вік – від 51 до 68 років) із патогістологічно верифікованим діагнозом ПА ПЗ. Шматочки тканини з голівки, тіла та хвоста ПЗ фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні та заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Ван Гізоном, методом Массон-триколом і альціановим синім за загальноприйнятими методиками. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконали за стандартною методикою [3] з використанням первинних антитіл проти *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*, *Clone II-7*; *CA 125*, *Clone M11*; *Cytokeratine 7*, *Clone OV-TL 12/30*; *Cytokeratine 17*, *Clone E3*; *Cytokeratine 18*, *Clone DC 10*; *Cytokeratine 19*, *Clone RCK 108*; *Cytokeratine 20*, *Clone Ks20.8* (DAKO, США), *CA 19-9*, *Clone C241:5:1:4*; *Pancreatic Polypeptide*, *Polyclonal rabbit* (Diagnostic BioSystems, США). Для цього парафінові зрізи поміщали на адгезивні скельця SuperFrost Plus (Menzel-Gläser, ФРН), після депарафінації та високо-температурного демаскування антигенів у Трис-ЕДТА буфері з рН=9 здійснили інкубацію з первинними антитілами згідно з рекомендаціями фірми-виробника та візуалізацію ІГХ-реакції за допомогою системи детекції EnVision FLEX із діамінобензидином (DAKO, США). Зрізи дозбарвлювали гематоксиліном Майєра, вмішували в бальзам і оцінювали результати ІГХ-реакції з фотодокументацією за допомогою мікроскопа Axioplan 2 (Carl Zeiss, ФРН) і цифрової фотокамери Camedia C5060WZ (Olympus, Японія).

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження виявили, що більшість ПА мають високий або помірний ступінь диференціювання. Вони характеризуються добре розвиненими залозистими структурами, які нагадують нормальні панкреатичні протоки, що оточені характерною рясною десмопластичною стромою. Велика кількість цієї десмопластичної фіброзної стромі є постійною ознакою цих пухлин. Варіації ступеня диференціювання в межах однієї пухлини траплялись доволі часто.

Високодиференційовані ПА ПЗ склались із великих протокоподібних структур у поєднанні з пухлинними залозами

середнього розміру. Типові також тубулярні або гратчасті (ситоподібні) структури; іноді виявляли дрібні папілярні вирости неправильної форми без чіткої фіброваскулярної ніжки, особливо у великих протокоподібних структурах. Мітотична активність, як правило, низька. Між пухлинними залозами іноді спостерігали нечисленні непухлинні протоки, а також залишки ацинусів і окремі острівці Лангерганса. Іноді пухлинні протокоподібні залози були настільки високодиференційованими, що їх було важко відрізнити від непухлинних протоків. Муцин-продукуючі пухлинні клітини характеризувались циліндричною формою, слабо еозинофільною цитоплазмою і зазвичай більшими розмірами в порівнянні з клітинами непухлинних протоків. Вони містили великі ядра круглої або овоїдної форми різного розміру з виразною ядерною мембраною і чітко помітними ядерцями; такого не встановили у нормальних протокових клітинах.

Помірно диференційовані карциноми переважно мали змішаний вигляд із протокоподібних і тубулярних структур середнього розміру різної форми, котрі оточені десмопластичною стромою. Часто траплялись неповністю сформовані залози. У порівнянні з високодиференційованим раком ставав більш варіабельним ядерний поліморфізм, структура хроматину і розрізнуваність ядерця, частіше виявляли фігури мітозів. Цитоплазма, як правило, слабоеозинофільна, але іноді у великій кількості виявляли світлі клітини. Продукція муцину знижена, внутрішньопрокові *in situ* компоненти траплялись рідше, ніж у високодиференційованій ПА.

ІГХ-патерн експресії діагностичних маркерів у структурах ПА ПЗ, зміненому та незміненому епітелію проток, а також в ацинарній тканині ПЗ наведений у таблиці 1.

Імуногістохімічно пухлинні клітини ПА, як і нормальний протоковий епітелій, у більшості випадків були позитивні на цитокератини (СК) 7, 18, 19, дуже рідко – на СК 20. Найнадійнішим маркером цитокератинової панелі був СК 7, який у 100% випадків позитивно забарвлював цитоплазму клітин нормальних панкреатичних проток і 95,8% випадків пухлинних протокоподібних структур; ацинарна тканина ПЗ залишалась ІГХ-негативною. Експресія СК 19 у клітинах ПА ПЗ була схожою, її виявили у 99,2% випадків, водночас цей цитокератин у 11,7% випадків позитивно забарвлював нормальні ацинарні клітини. СК 18 (т.зв. «пан-епітеліальний» маркер) забарвлював як клітини протокових (пухлинних і непухлинних) структур, так і ацинарні клітини у 100% випадків. У значно меншій кількості

Таблиця 1

Експресія основних діагностичних маркерів у злоякісних структурах протокової аденокарциноми й оточуючій тканині підшлункової залози

	Цитокератини					Онкомаркери			PP
	7	17	18	19	20	CEA	CA 125	CA 19-9	
Протокова аденокарцинома	+++	++	+++	+++	+/-	+++	+++	++	+++
Нормальний епітелій проток	+++	+/-	+++	+++	-	-	-	+/-	+++
Епітелій у вогнищах PanIN	+++	+/-	+++	+++	-	+	+	+	+++
Реактивно змінений епітелій проток	+++	-	+++	+++	-	-	-	+	+++
Ацинарна тканина	-	-	+++	+	-	-	-	-	+++

Примітки: «+++» – позитивна експресія у більшості (>90%) випадків, «++» – позитивна експресія у 50–90% випадків, «+» – позитивна експресія в меншій кількості випадків (10–50%), «+/-» – позитивна експресія в поодиноких випадках (<10%), «-» – негативна експресія.



випадків спостерігали позитивне імунозабарвлення на СК 17, котре було характерним для пухлинних структур 59,2% ПА ПЗ (переважно у зонах помірного диференціювання), вкрай рідко виявляли у клітинах нормальних панкреатичних протоків (8,3%) та у вогнищах PanIN (9,2%). Експресію СК 20 відзначили в 9,2% випадків; характерна лише для пухлинних залозистих структур високодиференційованих ПА ПЗ і мала осередковий характер у вигляді поодиноких імунопозитивних клітин.

У ПА ПЗ експресується низка онкопротеїнів, які включають раково-ембріональний антиген (СЕА), СА 125 і СА 19-9. Виявили виразне позитивне імунозабарвлення на СЕА переважної більшості (95,24±2,16%) зляжисних клітин у 99,2% ПА ПЗ, а також фокальну експресію у 18,4±4,82% епітеліоцитів у вогнищах PanIN-2 і PanIN-3. У високо диференційованих аденокарциномах імунореактивність до СЕА локалізувалась на апікальній поверхні цитоплазми і в просвіті залозистих структур пухлини (у слизі), в помірно диференційованих іноді спостерігали цитоплазматичну реакцію (18,6±0,84% клітин); у нормальних протоках ПЗ реакція з СЕА відсутня. Цей маркер виявився доволі специфічним, дав змогу відрізнити неопластичний протоковий епітелій від нормального та реактивно зміненого, оскільки непухлинні протоки і залози у 100% випадків були СЕА-негативними.

Схожий патерн ІГХ-забарвлення демонстрував маркер СА 125, позитивну експресію якого виявили у 98,3% ПА ПЗ, однак він виявився менш специфічним, бо у низці випадків забарвлював епітеліоцити у вогнищах PanIN навіть слабого ступеня. Незважаючи на це, визначення експресії СЕА і СА 125 може бути корисним у диференціюванні ПА від реактивних змін у залозах.

Експресію онкопротеїну СА 19-9 встановили у 81,7% ПА. Він менш специфічний, оскільки позитивне фарбування на цей маркер виявили також у вогнищах PanIN, а також в епітеліоцитах реактивно змінених панкреатичних протоків

на віддаленні від пухлини (34,8±5,14% і 23,6±3,76% клітин відповідно). Специфічне імунозабарвлення локалізувалось переважно на апікальній поверхні клітин і в секреті, іноді – в цитоплазмі пухлинних клітин ПА ПЗ і епітеліоцитів нормальних протоків ПЗ.

Відзначили також високу експресію панкреатичного поліпептиду (РР) у цитоплазмі зляжисних клітин пухлинних структур 100% ПА ПЗ і у клітинах нормального протокового епітелію, ацинарної тканини, що не дало можливості диференціювати нормальні й пухлинні компоненти у ПЗ. Використання цього маркера може бути корисним для визначення первинної локалізації пухлини у випадках диференційної діагностики між раком ПЗ і зляжисними новоутвореннями іншої локалізації.

Висновки

1. Для ПА ПЗ характерним є імунофенотип СК7+/СК18+/СК19+/СК20-/СЕА+/СА125+/СА19-9+, який виявили у понад 90% таких пухлин. Мінімальна діагностична панель, котра в більшості випадків дає можливість встановити діагноз ПА ПЗ, має включати СК 7/19, СК 20, СЕА та РР.

2. У складних діагностичних випадках наявність позитивного імунозабарвлення на СК 17 свідчить на користь протокового раку, оскільки цей маркер у край рідко експресується нормальним і зміненим протоковим епітелієм, однак слід пам'ятати, що СК 17+ імунофенотип характерний менше ніж 60% ПА ПЗ.

3. У диференціюванні ПА від реактивних змін панкреатичних протоків важливим є використання маркерів СЕА і СА 125, позитивна експресія яких говорить на користь пухлини, однак не дає можливості виключити PanIN; менш специфічним є маркер СА 19-9, експресію якого в низці випадків відзначили у вогнищах PanIN, у реактивно змінених і нормальних протоках.

4. Виразна експресія РР є неспецифічним маркером, бо спостерігається як у ПА, так і в нормальній тканині ПЗ, однак визначення цього антигену доцільне для диференційної діагностики метастазів ПА ПЗ і карцином іншої локалізації.

Список літератури

1. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. – 4-е изд. – Казань : Титул, 2012. – 624 с.
2. Туффаха М. Иммуногистохимическая диагностика опухолей / М. Туффаха, С.Г. Гичка, Г. Гуски. – К. : Интермед, 2013. – 223 с.
3. Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry / D.J. Dabbs. – 3rd ed. – N.Y. : Ch. Livingstone, 2010. – 941 p.
4. Duvel J.V. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas and gallbladder / J.V. Duvel, L. Savas, B.F. Banner // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 1196–1200.
5. Pancreatic Cancer / J.P. Neoptolemos, R. Urrutia, J.L. Abbruzzese, M.W. Büchler (eds.). – Springer Science+Business Media, LLC, 2010. – 1390 p.
6. Tumours of the exocrine pancreas / G. Klöppel, R.H. Hruban, D.S. Longnecker, et al. // World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S. Hamilton, L.A. Aaltonen (eds.). – Lyon : IARC Press, 2000. – P. 219–305.

References

1. Petrov, S. V., Raykhlin, N. T. (Eds.) (2012). *Rukovodstvo po immunohistokhimicheskoy diagnostike opukholej cheloveka [Guide for immunohistochemical diagnosis of human tumors]*. Kazan: Titul. [in Russian].
2. Tuffaha, M., Gichka, S., & Guski, H. (2013). *Immunohistokhimicheskaya diagnostika opukholej [Immunohistochemical diagnosis of tumors]*. Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
3. Dabbs, D. J. (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry*. New York: Ch. Livingstone.
4. Duvel, J. V., Savas, L., & Banner, B. F. (2000). Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas and gallbladder. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124, 1196–1200. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1196:EOCAIC>2.0.CO;2.
5. Neoptolemos, J. P., Urrutia, R., Abbruzzese, J. L., & Büchler, M. W. (Eds.) (2010). *Pancreatic Cancer*. Springer Science+Business Media, LLC.
6. Klöppel, G., Hruban, R.H., Longnecker, D.S., et al. (2000). Tumours of the exocrine pancreas. *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. S. Hamilton, L.A. Aaltonen (Eds.). (pp. 219–305). Lyon: IARC Press.

Відомості про автора:

Євсєєв А.В., к. мед. н., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Поступила в редакцію 02.10.2014 г.



УДК 616-099-092.9:547.914:547.426.1:577.111.3

Д.І. Маракушин

Вплив оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних на вміст тиреотропіну, тироксину та мелатоніну в сироватці крові щурів

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: тиреотропін, тироксин, мелатонін, ксенобіотики.

Всебічне дослідження патофізіологічних механізмів дії ксенобіотиків є актуальною проблемою сучасної медицини. З метою визначення стану процесів нейроендокринної регуляції в щурів за умов тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів та їхніх похідних визначили вміст гормонів гіпофіза, щитоподібної залози, епіфіза. На 45 добу дії речовин у дозі 1/10 ДЛ50 у сироватці крові спостерігалось зниження рівня тироксину, мелатоніну на тлі підвищення тиреотропіну, що свідчить про формування напруженого адаптивного стану з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів. Тривалий вплив речовин у дозі 1/10 ДЛ50 сприяє підвищенню вмісту тироксину на тлі зниження тиреотропіну та мелатоніну, що свідчить про формування стану організму, спрямованого на збереження стабільних параметрів гомеостазу. Порушення гормонального профілю є однією з патогенетичних ланок механізмів дії оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних, що необхідно враховувати під час розроблення засобів їхньої корекції.

Влияние оксиэтилированных нонилфенолов и их производных на содержание тиреотропина, тироксина и мелатонина в сыворотке крови крыс

Д.И. Маракушин

Всестороннее исследование патофизиологических механизмов действия ксенобиотиков является актуальной проблемой современной медицины. С целью определения состояния процессов нейроэндокринной регуляции у крыс в условиях длительного влияния оксиэтилированных нонилфенолов и их производных было определено содержание гормонов гипофиза, щитовидной железы, эпифиза. На 45 сутки воздействия веществ в дозе 1/10 ДЛ50 в сыворотке крови наблюдается снижение уровня тироксина, мелатонина на фоне повышения тиреотропина, что свидетельствует о формировании напряженного адаптивного состояния с начальными признаками истощения защитно-компенсаторных механизмов. Длительное влияние веществ в дозе 1/10 ДЛ50 способствует повышению содержания тироксина на фоне снижения тиреотропина и мелатонина, что свидетельствует о формировании состояния организма, направленного на сохранение стабильных параметров гомеостаза. Нарушение гормонального профиля является одним из патогенетических звеньев механизмов действия оксиэтилированных нонилфенолов и их производных, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.

Ключевые слова: тиреотропин, тироксин, мелатонин, ксенобіотики.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 90–93

Influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives on content of thyrotropin, thyroxin and melatonin in the serum of rats blood

D.I. Marakushin

Aim. Research of pathophysiological mechanisms of xenobiotics action is one of priority tasks of modern medicine. With the purpose of determination of the neuroendocrine processes state, content of hormones of the hypophysis, thyroid gland, epiphysis was studied.

Methods and results. It is established, that on 45 day of the influence of compounds in dose 1/10 DL50 causes the decrease of thyroxin and melatonin content on a background the increase of thyrotropin level. That testifies formation of the tense adaptive state with the initial signs of exhaustion of protectively-compensatory mechanisms.

Conclusion. The long-term influence of compounds in dose 1/10 DL50 causes the increase of thyroxin on a background the decrease of thyrotropin and melatonin, that testifies about formation of the organism state, directed on the maintenance of homeostasis parameters. The disturbance of hormonal profile is one of the pathogenetic link of oxyethylized nonylphenols mechanisms of action, that is very important.

Key words: Thyrotropin, Thyroxin, Melatonin, Xenobiotics.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 90–93

Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку із проблемою охорони навколишнього середовища» (номер держреєстрації 0110U001812).

Дослідження патофізіологічних механізмів дії ксенобіотиків, розроблення науково обґрунтованих діагностичних програм і виявлення об'єктивних прогностичних критеріїв перебігу патологічних процесів стає одним із пріоритетних завдань сучасної медицини [1-3]. До поширених ксенобіотиків відносяться оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) та їхні похідні - натрієві солі карбоксиметилатів оксиетильованих ізононілфенолів (КМ-ОЕНФ), що за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови

молекул належать до іоногенних детергентів. Ці речовини характеризуються доволі значними об'ємами синтезу, широким використанням у різних галузях народного господарства (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, мийних засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних та охолоджувальних речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання, а отже можливим впливом на організм людини [4, 5]. Значне хімічне навантаження організму може призвести до розла-



дів основних його регуляторних систем, сприяти масовому зростанню захворюваності, генетичним порушенням та іншим змінам [6, 7]. За даними більшості дослідників, на екологічну нестабільність передусім реагують центральна нервова, ендокринна та імунна системи, викликаючи спектр функціональних розладів, порушення обміну речовин і запуск механізмів формування патологічного процесу [8, 9]. Стан процесів нейроендокринної регуляції при тривалому впливі ОЕНФ та їхніх похідних вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття патофізіологічних механізмів дії та засобів їх корекції.

Мета роботи

Визначення в сироватці крові щурів вмісту гормонів гіпофіза, щитоподібної залози та епіфіза – тиреотропіну, тироксину та мелатоніну за умов тривалого перорального впливу окситильованих нонілфенолів та їхніх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали зразки речовин із регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ із числом окситильованих груп 6,12 (ОЕНФ_{6,12}) і КМ-ОЕНФ із числом окситильованих груп 4,6 (КМ-ОЕНФ_{4,6}). Експерименти здійснили на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG, масою 180-220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувались відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) становили для ОЕНФ₆ – 4,2 г/кг; ОЕНФ₁₂ – 3,4 г/кг; КМ-ОЕНФ₄ – 6,1 г/кг; КМ-ОЕНФ₆ – 2,2 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 45 діб після початку експерименту. У кожній групі було 15 тварин. Забій проводили шляхом декапітації, попередньо анестезу-

ючи тіопенталом натрію. Вміст мелатоніну, тиреотропіну, тироксину в сироватці крові щурів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем «Melatonin ELISA» (ФРН), «ТироидИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тетрайодтиронин» (Російська Федерація) та аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus. Концентрацію гормонів у пробах розраховували після вимірювання оптичної щільності розчинів на основі калібрувальних кривих. Статистичний аналіз даних здійснили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. Додатково правильність позитивного висновку щодо нормальності розподілу вибірок контролювали за допомогою коефіцієнтів асиметрії та ексцесу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням показника (M) і середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними - медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо принаймні один із розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати свідчили: всі речовини, що досліджували, окрім КМ-ОЕНФ₄, у дозі 1/10 ДЛ50 сприяють статистично значущому ($p < 0,011$), порівнюючи з контролем, зростанню в середньому в 1,4 раза рівня тиреотропіну (табл. 1). Дія речовин у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, призводила до зниження ($p < 0,001$) вмісту цього показника в середньому в 1,7 раза.

Таблиця 1

Вміст тиреотропіну, тироксину та мелатоніну в сироватці крові щурів на 45 добу впливу окситильованих нонілфенолів та їхніх похідних (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)

Показник	ОЕНФ ₆	ОЕНФ ₁₂	КМ-ОЕНФ ₆	КМ-ОЕНФ ₄	Контроль
доза 1/10 ДЛ50					
Тиреотропін, нмоль/л	21,4 [17,7; 25,6] p=0,011	26,3±5,71 p<0,001	29,1 [25,0; 33,5] p<0,001	23,2 [18,5; 30,8] p=0,3	17,7±4,64
Тироксин, нмоль/л	71,1±19,72 p<0,001	51,4±12,71 p<0,001	43,7±11,81 p<0,001	84,5±17,82 p<0,001	97 [72; 110]
Мелатонін, нг/л	12,3 [9,3; 14,6] p=0,004	10,4 [8,4; 13,0] p<0,001	9,3 [8,0; 11,4] p<0,001	12,5 [10,4; 14,2] p=0,015	15,0 [13,6; 17,8]
доза 1/100 ДЛ50					
Тиреотропін, нмоль/л	10,8±2,02 p<0,001	9,4±2,22 p<0,001	10,9 [9,0; 13,2] p<0,001	11,1±2,42 p<0,001	17,7±4,64
Тироксин, нмоль/л	119 [98; 132] p=0,003	133 [123; 153] p<0,001	167,0±22,51 p<0,001	110,3±21,62 p=0,011	97 [72; 110]
Мелатонін, нг/л	13,5 [10,3; 16,0] p=0,26	13,2±2,84 p=0,044	11,7±2,71 p=0,003	14,7±3,40 p=0,44	15,0 [13,6; 17,8]

Примітка: p – рівень значущості в порівнянні з контролем.



При цьому рівень сироваткового тироксину за дії 1/10 ДЛ50 вірогідно знижувався ($p < 0,001$): найбільш виразно для КМ-ОЕНФ₆ (майже вдвічі), найменш для КМ-ОЕНФ₄ (лише в 1,2 раза). Протилежна динаміка змін стосовно тироксину виявилася у випадку дії дози 1/100 ДЛ50. КМ-ОЕНФ₆, ОЕНФ₁₂, ОЕНФ₆ та КМ-ОЕНФ₄ статистично значуще щодо контрольної групи тварин збільшували рівень цього гормону в 1,7 ($p < 0,001$); 1,4 ($p < 0,001$); 1,2 ($p = 0,003$) та 1,1 ($p = 0,011$) раза відповідно.

Виявлене збільшення вмісту тиреотропіну при впливі дози 1/10 ДЛ50 можна пов'язати зі зменшенням секреції тироксину за механізмом негативного зворотного зв'язку. Аналогічно можна пояснити падіння рівня тиреотропіну на 45 добу експерименту при дії речовин у дозі 1/100 ДЛ50 на тлі гіперпродукції щитоподібної залозою тироксину. Але в цілому спостережувані зміни вмісту тиреотропіну і тироксину свідчать про формування дисфункції щитоподібної залози, десинхронізацію ритмів гіпофізарно-тиреоїдного ланцюга, що призводить до порушення систем управління гомеостатичної функції організму за умов негативної дії досліджуваних ОЕНФ та їхніх похідних.

У групах тварин, яким тривалий час перорально вводили ОЕНФ та їхні похідні в дозі 1/10 ДЛ50, відзначалося статистично значуще щодо контролю зниження рівня сироваткового мелатоніну: для КМ-ОЕНФ₆ та ОЕНФ₁₂ відповідно в 1,6 і 1,4 раза ($p < 0,001$), для ОЕНФ₆ та КМ-ОЕНФ₄ – в середньому в 1,2 раза ($p = 0,004$ та $p = 0,015$) (табл. 1). Така ж динаміка змін вмісту мелатоніну, але менш виразна, характерна і для дози 1/100 ДЛ50. Виявлене зниження секреції мелатоніну за умов тривалого впливу досліджуваних ОЕНФ та їхніх

похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 є причиною порушення численних його ефектів, зокрема діяльності біоритмів організму, антиоксидантного захисту, імуномодуючого впливу, а також фізіологічних процесів, що пов'язані з діяльністю епіфіза, зокрема адаптаційних [10].

Висновки

1. У механізмі тривалої дії оксигетильованих нонілфенолів та їхніх похідних – натрієвих солей карбоксиметилатів оксигетильованих ізононілфенолів у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 на організм щурів істотною ланкою є негативний вплив на процеси нейроендокринної регуляції, що підтверджується розбалансуванням гормонального профілю сироватки крові.

2. Тривала інтоксикація організму щурів оксигетильованими нонілфенолами та їхніх похідними у дозі 1/10 ДЛ50 викликає зниження вмісту тироксину, мелатоніну на тлі підвищення рівня тиреотропіну, що свідчить про формування напруженого адаптивного стану з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів.

3. Тривала дія речовин, котрі досліджувалися, у дозі 1/100 ДЛ50 супроводжується підвищенням вмісту в сироватці крові щурів тироксину на тлі зниження тиреотропіну та мелатоніну, що свідчить про формування стану організму, більш спрямованого на збереження стабільних параметрів гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні комплексу досліджень, що спрямовані на обґрунтування патофізіологічних механізмів дії оксигетильованих нонілфенолів та їхніх похідних, зокрема оцінювання активності моноамінергічних нейромедіаторних систем головного мозку.

Список літератури

1. Аманжол І.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
2. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С.М. Белозерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №3. – С. 3–19.
3. Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / Б.О. Цудзевич, О.Б. Столяр, І.В. Калініна, В.Г. Юкало. – Тернопіль: Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.
4. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / В.А. Бурлака, Г.Б. Руденко, І.Г. Грабар, А.Д. Біба. – Житомир: ЖДТУ, 2004. – 745 с.
5. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань, В.И. Евдокимов и др. – Белгород, 2001. – 442 с.
6. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. – 2007. – №6 (9). – С. 15–24.
7. Капранов С.В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм человека / С.В. Капранов // Доклілля та здоров'я. – 2011. – №2. – С. 23–26.
8. Афанасьева А.И. Стрессы: эндокринная регуляция и фармакологическая коррекция / А.И. Афанасьева. – Барнаул: Изд-во АГАУ, 2008. – 127 с.

9. Татаркин А.А. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе межклеточной функциональной многоуровневой регуляции гомеостаза / А.А. Татаркин, Н.Д. Татаркина, Б.Г. Андрюков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – Т. 43. – №3. – С. 13–17.
10. Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии / В.Н. Анисимов. – М.: Медпрактика, 2004. – 308 с.

References

1. Amanzhol, I. A., Muhametzhanova, Z. T., & Abitaev, D. S. (2013) *Reakciya organizma na vozdejstvie vrednykh proizvodstvennykh faktorov: ocenka professional'nogo riska [Reaction of an organism on the influence of industrial factors]*. Lambert Academic Publishing. [in Russian].
2. Belozerova, S. M. (2011) *Osobennosti formirovaniya zaboлеваemosti v usloviyakh industrial'nogo truda i novykh tekhnologii [Features of morbidity forming in the conditions of industrial labour and new technologies]*. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*, 3, 13–19. [in Russian].
3. Tsudzevych, B. O., Stoliar, O. B., Kalinina, I. V., & Yukalo, V. G. (2012) *Ksenobiotyky: nakopychennia, detoksykatsiia ta vyvedennia z zhvyvykh orhanizmiv [Xenobiotics: an accumulation, detoxication and elimination from living organisms]*. Ternopil: Vydavnytstvo TNTU im. I. Puluya. [in Ukrainian].
4. Burlaka, V. A., Rudenko, G. B., Grabar, I. G., & Biba, A. D. (2004) *Detergenty suchasnosti: tekhnologiiia vyrobnytstva, ekologiiia, ekonomika vykorystannia [Detergents of modernity: technology of production, ecology, economy of the use]*. Zhytomyr: ZDTU. [in Ukrainian].



5. Cyganenko, A. Ya., Zhukov, V. I., Scherban', N. G., & Evdokimov, V. I. (2001) *Nauchnye osnovy obosnovaniya prognoza opasnosti detergentov v svyazi s reglamentaciej v vode vodoemov* [Scientific bases of ground of prognosis of detergents potential danger in connection with regulation in water of reservoirs]. Belgorod. [in Russian].
6. Hnateiko, O. Z., & Lukianenko, N. S. (2007) Ekohenetychni aspekty patolohii liudyny, sprychynenoi vplyvom shkidlyvykh faktoriv zovnishnoho seredovysha [Ecogenetic aspects of human pathology, caused influence of harmful factors of external environment]. *Zdorov'e rebenka*, 6(9), 15-24. [in Ukrainian].
7. Kapranov, S. V. (2011) Principial'naya skhema vliyaniya faktorov sredi zhiznedeyatel'nosti na organism cheloveka [Principle chart of the influence of environmental factors on human organism]. *Dovkillia ta zdorov'ia*, 2, 23–26. [in Ukrainian].
8. Afanas'eva, A. I. (2008) *Stressy: e`ndokrinnaya regulyaciya i farmakologicheskaya korrekciya* [Stresses: endocrinological regulation and pharmacologic correction]. Barnaul: AGAU. [in Russian].
9. Tatarkin, A. A., Tatarkina, N. D., & Andryukov, B. G. (2010) Nejroimmunoendokrinnye vzaimodejstviya v sisteme mezhkletочноj funkcional'noj mnogourovnevoj regulyacii gomeostasa [Neuroimmuneendocrinic interactions in the system of intercellular functional multilevel regulation of homeostasis]. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka*, 43(3), 13–17. [in Russian].
10. Anisimov, V. N. (2004) *Melatonin v norme i patologii* [Melatonin in norm and pathology]. Moscow: Medpraktika. [in Russian].

Відомості про автора:

Маракушин Д. І., к. мед. н., доцент, зав. каф. фізіології, Харківський національний медичний університет, E-mail: dmarakushin@ukr.net.

Поступила в редакцію 21.10.2014 г.



О. О. Куля

**Цитомегаловірусна інфекція як предиктор патології плода,
новонароджених та дітей раннього віку***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Луцький клінічний пологовий будинок***Ключові слова:** новонароджені, цитомегаловірусні інфекції, діагностика, лікування.

Актуальність проблеми цитомегаловірусної інфекції зумовлена перинатальними втратами і порушеннями різного ступеня важкості. З метою узагальнити і представити сучасний погляд на етіологію, можливі патогенетичні механізми, описати основні клінічні симптоми, сучасну стратегію діагностики, лікування та профілактики цитомегаловірусної інфекції у немовлят провели огляд спеціалізованої літератури. Встановили, що різноманітність клінічних проявів пов'язана зі здатністю вірусу реплікуватися в усіх клітинах організму. Для діагностики використовують серологічні обстеження, метод полімеразної реакції. При лікуванні немовлят доведена ефективність специфічних імуноглобулінів. Профілактика передбачає дотримання гігієнічних норм, вакцинацію, введення гіперімунного специфічного імуноглобуліну.

Цитомегаловирусная инфекция как предиктор патологии плода, новорожденных и детей раннего возраста

Е. О. Куля

Актуальность проблемы цитомегаловирусной инфекции обусловлена перинатальными потерями и нарушениями различной степени тяжести. С целью обобщить и представить современный взгляд на этиологию, возможные патогенетические механизмы, описать основные клинические симптомы, современную стратегию диагностики, лечения и профилактики цитомегаловирусной инфекции у младенцев провели обзор специализированной литературы. Установлено, что разнообразие клинических проявлений связано со способностью вируса реплицироваться во всех клетках организма. Для диагностики используют серологические обследования, метод полимеразной реакции. При лечении младенцев доказана эффективность специфических иммуноглобулинов. Профилактика предусматривает соблюдение гигиенических норм, вакцинацию, введение гипериммунного специфического иммуноглобулина.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусные инфекции, диагностика, лечение.*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 94–100***Cytomegalovirus infection as a pathology predictor in fetuses, newborns and children of early age**

О. О. Куля

Aim. The relevance of cytomegaloviral infection is caused by perinatal loss and disorders of varying severity. The specialized literature has been reviewed in order to compile and present a modern view on the etiology, possible pathogenetic mechanisms, to describe the main clinical symptoms, the current strategy of diagnosis, treatment and prevention of cytomegalovirus infection of infants.

Methods and results. It's been established that a variety of clinical manifestations are associated with the ability of the virus to replicate in all cells of the body. The serological survey and the polymerase reaction are used for diagnosis.

Conclusion. While treating infants the effectiveness of specific immunoglobulin is demonstrated. Prevention involves hygiene standards, administration of specific hyper immune immunoglobulin and vaccination.

Key words: Newborns, Cytomegalovirus Infections, Diagnostics, Therapy.*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 94–100*

Однією з найбільш важливих проблем перинатальної медицини і педіатрії на сучасному етапі є внутрішньоутробне інфікування [25, 26]. За даними ряду авторів, частота його коливається від 6 до 30 %, досягаючи 70 % серед недоношених дітей [4, 10, 12, 19, 22]. У структурі смертності питома вага внутрішньоутробної інфекції становить 2 – 65,6 % [3, 19, 22]. Так, при внутрішньоутробному інфікуванні плода мертвонароджуваність становить 14,9 – 16,8 %, а рання неонатальна захворюваність – 5,3 – 27,4 % [4, 10, 19]. При цьому актуальність проблеми зумовлена не лише перинатальними втратами, але і порушеннями різного ступеня важкості у дітей, які вижили [19]. Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу TORCH-комплексу, серед них найбільш небезпечною вважається цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) [19, 26].

Встановили, що не менше ніж 80 – 85 % людства інфіковано щонайменше одним штамом вірусу [14, 21]. Сучасні світові статистичні дані свідчать про те, що 0,5 – 2,5 % но-

вонароджених уже інфіковані ЦМВІ. У США майже 40 тисяч дітей народжуються із ЦМВІ [25]. Хоча більшість випадків цитомегалії асимптоматичні, однак від 5 % до 20 % новонароджених дітей від матерів із первинною ЦМВІ мають виразні симптоми. Смертність у цих групах дітей становить майже 39 % [14].

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури надати огляд поширеності, узагальнити і представити сучасний погляд на етіологію, можливі патогенетичні механізми, описати основні клінічні симптоми, сучасну стратегію діагностики, лікування та профілактики цитомегаловірусної інфекції в немовлят.

Етіологія та епідеміологія. Цитомегаловірус містить ДНК і належить до родини Herpes viridae (V тип). Назва вірусу пов'язана зі здатністю утворювати характерні гігантські клітини (око сови) в інфікованих тканинах [6]. Основними



шляхами інфікування є трансплацентарний, трансфузійний, інтранатальний, статевий, контактано-побутовий, не виключається і повітряно-крапельний шлях. Резервуаром ЦМВІ у природі є тільки людина (хворий або носій). При пренатальному трансплацентарному інфікуванні ризик передачі інфекції збільшується наприкінці вагітності [6]. Важливим є факт, що активні форми ЦМВІ можуть негативно вплинути на розвиток плода не лише при його безпосередньому інфікуванні, але і через вплив на стан плацентарного комплексу [16].

Інфікування відбувається тільки при тісному і неодноразовому контакті з хворим, виділення якого (слина, сльози, сеча, цервікальний і вагінальний секрет, сперма, грудне молоко) містять ЦМВІ [6, 8, 18]. Найбільший ризик внутрішньоутробного інфікування і розвитку тяжких клінічних форм ЦМВІ становить первинна інфекція у вагітної (імовірність інфікування плода становить 40–50 %) [6, 15]. Ризик інфікування дитини при грудному вигодовуванні матір'ю з первинною ЦМВІ – 30–70 %. Половина новонароджених інфікуються під час пологів при проходженні через інфіковані родові шляхи матері [8, 15, 18].

Патогенез і патоморфологія. Вхідними воротами інфекції є епітеліальні клітини слизових оболонок. Первинне розмноження вірусу відбувається в лейкоцитах і мононуклеарних фагоцитах [2, 18]. Ряд авторів пов'язують різноманітність клінічних проявів зі здатністю ЦМВІ реплікуватися практично в усіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, ендотелії, епітеліальних і нервових клітинах [19]. Інфіковані клітини значно збільшуються в розмірах (цитомегалія). Вірус має здатність до тривалого латентного існування в організмі людини. При зниженні імунітету ЦМВІ може переходити з латентної у клінічно виражені форми [6].

Набута ЦМВІ асоціюється з імунодефіцитними станами, хронічними рецидивуючими гнійно-запальними процесами внутрішніх органів (легенів, нирок, печінки), які супроводжуються імунокомплексними реакціями [14]. Здійснений аналіз патогенетичних особливостей впливу ЦМВІ на вміст ІНФ- γ та клітинну ланку імунітету показав незавершеність імунної відповіді на персистуючий вірус новонароджених і дітей раннього віку. При цьому на тлі помірної тенденції до активації неспецифічної противірусної та специфічної клітинної ланок імунітету в більшості пацієнтів не відбувається адекватних імунологічних процесів – синтез специфічних Іg M і посилення продукції Іg G [14].

У жінок на тлі активних форм ЦМВІ, з проявами плацентарної дисфункції паралельно збільшенню терміну вагітності відбувається компенсаторне збільшення вмісту гормонів, що характеризують функціональний стан як плодової частини плаценти (плацентарного лактогену), так і самого плода (естріолу). Але активації продукції гормону, що характеризує материнську частину плаценти (хоріонічного гонадотропіну), не відзначено. Крім того, на тлі ЦМВІ у вагітних відбувається зрушення співвідношення субпопуляцій Е-лімфоцитів у бік Т-цитокінів із посиленням продукції ІНФ- γ , що свідчить про підвищення активності

Тh1-лімфоцитів і може небезпечно вплинути на стан природної толерантності організму вагітної та є однією з ланок формування плацентарної дисфункції [16].

Генералізація ЦМВІ має перебіг із важкими дистрофічними і некротичними процесами майже в усіх життєво важливих органах і системах [2]. Патологічні зсуви розвиваються на тлі, як відзначалось вище, імунодефіцитного стану. У новонароджених перших днів життя (до 7 днів) в органах переважає запальний процес. З віком у дітей, які померли, в органах, що досліджувалися, домінували дистрофічні та некротичні зміни структур зі склерозуванням тканин. Ці зміни поєднувалися з цитомегаловірусним метаморфозом клітин більшості органів і кальцифікатами [6]. У дітей, які вижили, але перенесли генералізовану ЦМВІ, некротичні, дистрофічні і склеротичні зміни в органах і тканинах зумовлюють розвиток із віком хронічних соматичних захворювань різних органів і систем. Вищесказане зумовлює необхідність врахування внутрішньоутробної ЦМВІ як причинного фактора формування різноманітної соматичної патології в дітей [19].

Клініка. Внутрішньоутробне інфікування може призвести до невиношування вагітності, розвитку тяжких уражень плода, безсимптомного носійства [6].

Ознаки внутрішньоутробної ЦМВІ можуть проявлятися як у період новонародженості, так і через кілька років [6, 15, 16]. Клінічні прояви залежать від гестаційного віку, в якому відбулось інфікування [6]. Якщо на стадії бластогенезу, то відбувається загибель зародка або формування системної патології, що подібна до генетичних захворювань. Інфікування в період ембріогенезу може спричинити викидень, вроджені вади розвитку як мікроцефалія (виникає у 53 % дітей із цитомегаловірусною симптоматикою), мікрофтальмія, гідроцефалія [6].

Аналіз клініко-анамнестичних даних показує, що в переважній більшості (80 %) інфікованих дітей ЦМВІ пренатально народилися від ускладненої вагітності та пологів [14, 15, 16]. Вагітність у таких випадках перебігала на тлі повторних епізодів респіраторного захворювання (47,3 %) та проявів загрози переривання на різних строках (до 33 %). У більшості жінок відмічаються УЗД-ознаки маточно-плацентарної інфекції (60 %) [11, 14, 15], герпетичні висипання (28 %), гестози (12 %), маловіддя (5,2 %), багатовіддя (24 %) [11]. Здебільшого у вагітних поєднувались декілька клінічних проявів у вигляді різних асоціацій [8].

Аналіз оцінювання за шкалою Апгар немовлят від матерів, які інфіковані ЦМВІ, засвідчив, що більша частина з них народились в асфіксії помірного ступеня важкості (76,7 %). Стан цих пацієнтів на 5 хвилині поліпшувався [4].

Маніфестні форми вродженої ЦМВІ у 100 % випадків характеризуються ураженням ЦНС, у 61,7 % – серцево-судинної, у 73,9 % – гепатобілярної, у 33,8 % – сечовивідної систем, у 38,7 % – шлунково-кишкового тракту та в 42 % – органів дихання [15]. Прогноз у дітей із симптоматичною вродженою ЦМВІ несприятливий: летальність становить 60–80 % [15]; майже 90 % дітей, які перенесли маніфестну ЦМВІ та вижили, мають віддалені наслідки у вигляді розу-



мової відсталості, сенсоневральної глухоти чи двобічного зниження слуху, судомного синдрому, парезів, зниження зору [1, 15].

Найтипівішими клінічними проявами ЦМВІ є мала маса тіла при народженні (ЗВУР – до 50 %, недоношеність – до 34 %) [4, 15, 16]. Фізіологічне зменшення маси тіла затягується до 6 діб (у здорових – до 4 діб), а максимальна втрата маси сягає до 17 % [4]. Пупковий залишок відшаровується на декілька діб пізніше у порівнянні зі здоровими дітьми (5–6 доба проти 3–4 доби) [4].

Перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації в новонароджених від інфікованих матерів відбувається зі значними ускладненнями у вигляді розвитку різноманітних дисадаптаційних синдромів (неврологічні порушення, синдром дихальних розладів, порушення терморегуляції) [3, 4].

Домінантним клінічними проявами вродженої цитомегалії є неонатальна жовтяниця (за даними різних авторів – від 67 % до 93 % дітей), котра в більшості випадків є тривалою (понад 4–8 тижнів), майже в половині дітей супроводжується цитолітичним синдромом і торпідна до патогенетичної терапії [3, 6, 22, 25]. Окрім того, у більшій частині (від 7 % до 70 %) пацієнтів цієї групи спостерігаються клініко-сонографічні ознаки тяжкого ураження ЦНС (гідроцефальний, збудження, судомний синдроми і синдром пригнічення) [6, 15, 16], у кожного п'ятого – патологічні зміни серця (вроджені вади та кардит), у більше ніж 10 % – коагулопатії, що проявляються геморагічним висипом (до 13 %), петехіями або пурпурою (що мають вигляд «пирога з чорницею» – blueberry muffin) [6, 10, 14, 15, 16]. А також можливі гепатоспленомегалія (60%), гепатит, хоріоретиніт (14 %) [6, 15, 16]. У понад 2/3 пацієнтів із внутрішньоутробною ЦМВІ виявляють патологічні УЗД-зміни ЦНС: НСГ-ознаки гідроцефального синдрому, кісти ЦНС (15,8 %), сонографічні ознаки набряку тканин мозку (5,3 %), стріалентікулярну мінералізуючу ангіопатію (13 %) [16]. За допомогою комп'ютерної томографії у 70 % дітей із симптоматикою ЦМВІ в мозку виявляють кальцифікати [6].

Віддалені наслідки внутрішньоутробного інфікування ЦМВІ можуть розвиватися у дітей як із клінічно маніфестними, так і з латентними формами інфекції [10, 15, 16].

Складною є диференціальна діагностика внутрішньоутробної (вродженої та інтранатальної) і ранньої постнатальної ЦМВІ в дітей раннього віку, на що вказується в багатьох наукових роботах [2, 15]. У плода із вродженим інфікуванням, новонародженого і дитини перших місяців життя при інтра- та постнатальному зараженні патологічний процес розгортається в умовах становлення імунної системи на тлі високої концентрації материнських специфічних антитіл [15].

Постнатальна ЦМВІ на першому році життя (після місяця) частіше дебютує проявами рецидивного обструктивного бронхіту, який часто супроводжується гепатомегалією та підвищенням АЛАТ, перебігає на тлі клінічних ознак катарального ураження слизових оболонок ротоглотки, а також у кожного другого супроводжується підвищенням температури тіла [13, 14, 15]. Кожен п'ятий епізод ЦМВІ у

пацієнтів завершується тривалим субфібрилітетом [14, 20]. Слід відзначити, що бронхообструкція слабо реагує на бронхолітичні засоби, має тривалий (10–14 діб) та рецидивний характер (понад 2–3 епізоди протягом 6 місяців) [13, 15].

Діагностика. У діагностиці первинної ЦМВІ у вагітної жінки використовують серологічні методи на підставі виявлення Ig M до ЦМВІ, враховуючи, що вони можуть зберігатися в організмі до 12 тижнів після інфікування [6]. Наявність у вагітної достатнього титру високоавідних Ig G свідчить про низький ризик проникнення вірусу до плода [2, 6].

Антинатальна діагностика ЦМВІ у плода на підставі дослідження амніотичної рідини за методом полімеразної реакції можлива через 7 тижнів після інфікування матері, до 21 тижня чутливість не перевищує 30 %, пізніше підвищується до 100 %. Ризик інфікування плода прямо пропорційний вірусному навантаженню ЦМВІ в амніотичній рідині [6, 7].

Відомо, що дослідження посліду є необхідною ланкою прогнозування ризику інфекційної патології. При дослідженні плаценти при ЦМВІ виявляють ознаки інфікування у 39 % [7]. Частота інфікування корелює з терміном гестації. Відмічено, що частота інфікування найвища у 30–32 тижні та зростає у пролонгований строк вагітності. Висхідний шлях встановлений у 96 %. Серед послідів терміну гестації 38–40 тижнів у 43 % випадків визначена стадія висхідного інфікування із проявами фунікуліта, субхоріального інтервізуліта, у 57 % діагностовано запалення оболонок. У кожній п'ятій плаценті виявлені структурні зміни хронічної фето-плацентарної недостатності у вигляді дисоційованого розвитку стиледонів [7]. Виявляють типові клітини (око сови), ділянки некрозу та інфільтрацію плазматичними клітинами [6].

У плода при вродженому інфікуванні та у новонародженого і дитини перших місяців життя при інтра- та постнатальному зараженні патологічний процес розгортається в умовах становлення імунної системи на тлі високої концентрації материнських специфічних антитіл [2, 15]. Отже, у ці періоди життя дитини цінність рутинних серологічних методів діагностики, що ґрунтуються на оцінюванні гуморального імунітету до ЦМВІ, є низькою [2, 6, 7, 16]. З огляду на полісиндромність проявів уродженої та ранньої постнатальної ЦМВІ, неоднозначне трактування специфічних методів її діагностики рутинне обстеження новонароджених і дітей раннього віку на ЦМВІ (як і скринінгове обстеження вагітних) не проводиться [15].

Питання діагностики внутрішньоутробної та ранньої постнатальної ЦМВІ у дітей перших місяців життя є вкрай складним [2, 15]. Найбільш значущими для діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ є ранній вік дитини – перші місяці життя. У той самий час про постнатальне інфікування ЦМВІ свідчить необхідність проведення діагностики після третього місяця життя [16]. У них вірус у високих титрах виділяється із біоматеріалів (сечі, слини, крові та в інших біосекретах), що дає змогу використовувати прямі методи ідентифікації збудника (вірусологічне дослідження з визна-



ченням характерної цитопатичної дії в культурах клітин, визначення антигенів, наявність нуклеотидних послідовностей ДНК ЦМВІ) [6, 14]. Чутливість виявлення генетичного матеріалу за методом полімеразної реакції становить 89 %, а специфічність – 96 % [6].

Підтверджує наявність ЦМВІ виявлення у новонародженої дитини специфічного Ig M до ЦМВІ імуноферментним аналізом. Титри Ig G досліджують у динаміці через 14–21 день (парні сироватки) та порівнюють із результатом серологічного обстеження крові матері (рівні відповідних імуноглобулінів). Титри концентрації анти ЦМВ Ig G при інфікуванні немовлят перевищують материнські та зростають у динаміці [14]. Це свідчить про реактивацію хронічної інфекції [9]. Але в половині немовлят при внутрішньоутробному інфікуванні він може дорівнювати чи бути нижчим, ніж у матерів. Також лише у 2/3 пацієнтів (на тлі раннього постнатального інфікування ЦМВІ) відмічено динамічне зростання титру специфічних вірусу антитіл. У частині немовлят він може мати тенденцію до прогресивного зниження. Для правильного трактування результатів серологічних досліджень їх слід отримати до введення препаратів крові чи імуноглобулінів [6]. Це свідчить, що для новонароджених і дітей раннього віку характерна незавершеність імунної відповіді на інфікування ЦМВІ [2, 6].

Для визначення ступеня тяжкості та виявлення проявів ЦМВІ проводять додаткові обстеження: нейросонографію, комп'ютерну томографію (виявляють внутрішньочерепні кальцифікати), рентгенографію органів черевної порожнини, функції зорового, слухового аналізаторів, загальний аналіз крові, біохімічне дослідження функції печінки [6, 15]. У периферичній венозній крові для оцінювання функціонального стану системи резистентності визначають відсоткові показники і кількість CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+-лімфоцитів та імуномодуляторний індекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+), а також рівень ІНФγ у сироватці крові [15].

Лікування. Важливим аспектом проблеми ЦМВІ в дітей раннього віку є питання добору ефективної специфічної терапії [14]. З огляду на значну токсичність (нефро- та гепатотоксичність спричиняє нейтропенію) препарату «Ганцикловір», до якого чутливий збудник, та невисоку частоту тяжких форм вродженої і ранньої набуті цитомегалії у світі активно дискутується питання доцільності його призначення в таких випадках [6, 23, 24]. Останнім часом для лікування ЦМВІ у новонароджених і дітей раннього віку широко використовують специфічні імуноглобуліни [6, 15]. Дітям із внутрішньоутробною ЦМВІ з етіопатогенетичною метою антицитомегаловірусний імуноглобулін використовують внутрішньом'язово за схемою: новонародженим – по 0,5 мл/кг 3 рази з інтервалом 2–3 дні [6, 15]; дітям раннього віку – по 1,5 мл на введення один раз на три доби п'ять разів [15]. Показанням для призначення антицитомегаловірусного імуноглобуліну внутрішньом'язово дітям раннього віку із постнатальною формою ЦМВІ є низькі рівні специфічного Ig G сироватки крові дитини (нижчий за п'ятиразове референтне значення) [15]. Однак ще не досить є вивченим

питання впливу цього медичного засобу на імунну відповідь дитини, у крові якої наявні материнські антитіла [5]. Є в літературі повідомлення про те, що призначення його в комплексі терапії сприяло нормалізації показників протівірусного захисту та відповіді клітинної ланки імунітету, зростанню рівня специфічного Ig G [14].

Є повідомлення й про ефективність застосування також інтерферону – альфа 2b (віферон) (по 150 000 МО на добу з 12-годинною перервою; курси лікування і перерви між курсами – 5 днів; рекомендується 2–3 курси) [6].

При ЦМВІ рекомендують призначати «Флавозід» – препарат прямої протівірусної дії – по 0,5 мл двічі на добу протягом 1 місяця. Підтримувальну терапію «Флавозідом» після основного курсу лікування при загрозі хронізації інфекційного процесу, високому ризику рецидиву рекомендують проводити 2–4 місяці [6, 18].

Профілактика інфікування ЦМВІ під час вагітності передбачає дотримання гігієнічних норм, профілактичне чи терапевтичне введення гіперімунного специфічного імуноглобуліну [6, 27].

Обстеження жінок на TORCH-інфекцію рекомендують проводити перед планованою вагітністю та у першому триместрі вагітності, визначаючи рівень Ig M і полімеразну реакцію до ЦМВІ для виявлення активних форм захворювання та призначення своєчасного лікування, а це дасть змогу знизити частоту порушень внутрішньоутробного розвитку плода протягом гестаційного періоду [7, 9]. Деякі науковці [11] радять жінкам із репродуктивними втратами в анамнезі проводити таку пренатальну діагностику: УЗД-обстеження, дослідження альфафетопротеїну у крові та навколоплідних водах, дослідження на ЦМВІ методом полімеразної ланцюгової реакції. Це дало б можливість запобігти народженню дітей із вадами розвитку в 9,1 %, з ускладненим раннім неонатальним періодом і стало б резервом зниження пренатальної захворюваності [26, 27].

Вивчається можливість профілактики захворювання шляхом вакцинації (такі вакцини проходять клінічні випробування) [6].

Діти з підтвердженою ЦМВІ можуть бути джерелом зараження для інших протягом 2–6 років, тому вагітним небажано доглядати за інфікованими дітьми [6].

Прогноз залежить від терміну інфікування, гестаційного віку, форми та періоду захворювання. Летальність при тяжких проявах становить 30 %. При гострому перебігу вродженої ЦМВІ з вираженими органічними ураженнями у 90–95 % дітей, які вижили, спостерігаються тяжкі наслідки [17]. При латентному перебігу можлива інвалідність унаслідок ураження ЦНС, органів зору і слуху [6].

Серед віддалених виділяють такі наслідки: глухість – у 58 % дітей із симптоматичною формою захворювання та у 7 % – із безсимптомною формою; затримка нервово-психічного розвитку (40–50 % – при симптоматичній формі, 4 % – при безсимптомній); судоми (23 % і 1 % відповідно); парези або паралічі (12 % проти 0 %); хоріоретиніт (20 % та 2 % відповідно); ураження зубів (27 % та 4 % відповідно) [6, 17, 24, 25].



Наші спостереження також свідчать, що у нас є проблема ЦМВІ. Так, на базі Луцького клінічного пологового будинку у 2013 – 2014 рр. перебувало 305 вагітних високої групи ризику щодо внутрішньоутробного інфікування плода, з них ЦМВІ діагностовано у 62 (20,3 %) жінок. У них виявили специфічні антитіла класу Ig G і Ig M методом ІФА в різні терміни вагітності. Але тільки в однієї дитини були клінічні ознаки вродженої ЦМВІ (недоношеність, ЗВУР, пролонгована жовтяниця, гепатоспленомегалія, вроджена пневмонія, тромбоцитопенія), що підтверджені лабораторно (виявлення у крові немовляти і грудному молоці генетичного матеріалу за методом полімеразної реакції).

Висновки

1. Цитомегаловірусна інфекція – це не тільки важлива медична, але й серйозна соціальна проблема, що стосується як окремої дитини, так і сім'ї, суспільства, бо є доволі поширеною і може призвести до важкої інвалідизації.

2. Ведення новонароджених із цитомегаловірусною інфекцією – складне, але і важливе завдання. Клінічні прояви різноманітні та залежать від гестаційного віку, в якому відбулось інфікування. Маніфестні форми завжди характеризуються ураженням ЦНС. Домінуючими клінічними проявами вродженої цитомегалії є тривала неонатальна жовтяниця, яка торпідна до патогенетичної терапії. Складною є диференціальна діагностика внутрішньоутробної (уродженої та інтранатальної) і ранньої постнатальної ЦМВІ в дітей раннього віку.

Список літератури

1. Вовк Л.М. Роль основних представників TORCH-комплексу в розвитку перинатальної патології / Л.М. Вовк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №2. – С. 25–29.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 552 с.
3. Знаменська Т.К. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекціями / Т.К. Знаменська, Г.І. Швець, О.А. Пояркова // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 2(38). – С. 40–45.
4. Вплив TORCH-інфекцій у матері на перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, А.О. Писарев та ін. // Тези V конгресу неонатологів України з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології». – К., 2010.
5. Иммуноглобулин против цитомегаловируса в терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / М.Н. Куприянова, Н.В. Лукина, А.Р. Бурсева и др. // Сб. материалов 11 Конгр. педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», (Москва, 5-8 февр. 2007 г.). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 369–370.
6. Неонатология : навчальний посібник / за ред. Т.К. Знаменської. – К. : Софія, 2012. – С. 586–590.
7. Резерви ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій / Т.М. Плеханова, Т.В. Усенко, І.І. Самохіна, Р.О. Сердюк // Тези V Конгресу неонатологів України з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології», (Київ, 11-12 березня 2010 р.). – К., 2010.
8. Приймак С.Г. Цитомегаловірусна інфекція в структурі перинатальних ускладнень / С.Г. Приймак, І.В. Кошурба, В.Є. Рипжук, Т.В. Формазюк // Актуальні питання педиатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – №1. – С. 133–134.
9. Приймак С.Г. Особливості клінічного перебігу цитомегаловірусної інфекції у вагітних та новонароджених / С.Г. Приймак

3. Діагностика цитомегаловірусної інфекції ґрунтується на комплексному оцінюванні. Проводиться в певній послідовності з урахуванням даних акушерського анамнезу та результатів серологічного обстеження вагітної, дослідження амніотичної рідини за методом полімеразної реакції, послідів. У новонароджених та дітей перших місяців життя цінність рутинних серологічних методів є низькою. Хоча у частини немовлят можливе значне підвищення титрів концентрації антицитомегаловірусних імуноглобулінів у порівнянні з материнськими та зростання їх у динаміці, що може бути значущим у постановці діагнозу.

4. Терапевтичні можливості стосовно цитомегаловірусної інфекції у немовлят усе ще недостатньо розроблені. Доведена значна токсичність «Ганцикловіру». Дискутабельним залишається питання показань щодо призначення антицитомегаловірусного імуноглобуліну.

Перспективи подальших досліджень

Відсутність яскраво виражених специфічних симптомів інфікування і тяжкість інфекційної патології у вагітної та ураження плода призводять до значних труднощів у виробленні акушерської тактики і ведення неонатального періоду. У перспективі дослідження має бути чіткий, оптимальний алгоритм діагностики, лікування патології раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів із вірогідними ознаками ЦМВІ.

// Неонатология, хирургия та перинатальная медицина. – 2012. – Т. 2. – №4(6). – С. 146–148.

10. Редько І.І. Особливості перебігу перинатального та неонатального періоду при внутрішньоутробному інфікуванні / І.І. Редько // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – Т. 71. – №5. – С. 12–14.
11. Самохвалова А.В. Особливості раннього неонатального періоду у новонароджених дітей від матерів з репродуктивними втратами та TORCH-інфекцією / А.В. Самохвалова // Актуальні питання педиатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 97–99.
12. Сандуляк Т.В. Распространенность перинатальных инфекций у детей до 1 года с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.В. Сандуляк // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 5(21). – С. 26–34.
13. TORCH-інфікування у патогенезі рецидивів обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / Г.С. Сенаторова, Н.Р. Бужинська, Т.С. Маліч та ін. // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 121.
14. Усачева Е.В. Патогенетичне обґрунтування специфічної імунотерапії вродженої і ранньої набутої цитомегалії та оцінка її ефективності / Е.В. Усачева, Е.А. Дуда // Современная педиатрия. – 2012. – №1(41). – С. 141–145.
15. Усачова О.В. Алгоритм ведення інфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку: клініко-патогенетичне обґрунтування / О.В. Усачова // Современная педиатрия. – 2014. – №1(57). – С. 68–74.
16. Усачова О.В. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних і дітей раннього віку: підходи до діагностики окремих форм / О.В. Усачова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – №5. – С. 69–70.
17. Фесенко М.Є. Захворюваність, фізичний та нервово-психічний розвиток дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією / М.Є. Фесенко, О.І. Мелашенко // Современная педиатрия. – 2012. – №3(43). – С. 42–44.



18. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, И.Г. Самойленко и др. // Антимикробная и противовирусная терапия. – 2008. – №236 (тематич. номер). – С. 12–19.
19. Юлиш Е.И. Морфоструктурные сдвиги в органах и тканях детей раннего возраста при врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции / Е.И. Юлиш, Е.И. Абилова // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – №3(5). – С. 113–117.
20. Юлиш Е.И. Частая респираторная заболеваемость детей раннего возраста и персистирующая инфекция / Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко // Современная педиатрия. – 2010. – №3. – С. 44–49.
21. Adler S.P. The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease / S.P. Adler, G. Nigro // Herpes. – 2008. – Vol. 15(2). – P. 24–7.
22. Congenital Infections, Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella and Herpes Simplex / C. Tian, S. Asad Ali, J.H. Weitkamp // NeoReviews. – 2010. – №11(8). – PP. e 436–e 446.
23. Mishaels M.G. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? / M.G. Mishaels // Expert Rev Anti Infect/ Ther. – 2007. – Vol. 5(3). – P. 441–8.
24. National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system / S.E. Oliver, G.A. Cloud, P.J. Sanchez et al. // J. Clin. Virol. – 2009. – №46 (suppl 4). – P. 22–26.
25. Neonatology / [ed. by R.A. Polin, J.M. Lorenz]. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
26. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH / A. Shet // Indian J. Pediatr. – 2011. – Vol. 78(1). – P. 88–95.
27. Viral Infections and Pregnancy / T. Marino, B. Laartz, S.E. Smith, et al. // Medscape, 2011. – Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/235213-overview>.
7. Plechanova, T. M., Usenko, T. V., Samokhina, I. I., Serdiuk, R. O. (2010). Rezervy rannoi diahnozyky vnutrishnoutrobynykh infektsii [Provisions for early diagnosis of intrauterine infection]. *Aktualni pytannia neonatologii – Current issues of Neonatology: Abstracts of Papers of the 5th Congress of neonatologists Ukraine with international participation*. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Pryimak, S. H., Koshuba, I. V., Rypzhuk, V. Ye., & Formaziuk, T. V. (2012). Tsytomegalovirusna infektsiia v strukturii perynatalnykh uskladnen [Cytomegalovirus infection in the structure of perinatal complications]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, 1, 133–134. [in Ukrainian].
9. Pryimak, S. H. (2012). Osoblyvosti klinichnoho perebihu tsytomehalovirusnoi infektsii u vahitnykh ta novonarodzhennykh [Features of clinical course of CMV infection in pregnant women and newborns]. *Neonatologia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 2, 4(6), 146–148. [in Ukrainian].
10. Redko, I. I. (2010). Osoblyvosti perebihu perynatalnoho ta neonatalnoho periodu pry vnutrishnoutrobnomu infikuvanni [Features course of perinatal and neonatal period in intrauterine infection]. *Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia*, 71(5), 12–14. [in Ukrainian].
11. Samokhvalova, A. V. (2013). Osoblyvosti rannoho neonatalnoho periodu u novonarodzhennykh ditei vid materiv z reproduktyvnymy vtratamy ta TORCH-infektsiieiu [Features of early neonatal period in newborns of mothers with reproductive losses and TORCH-infections]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, 1, 97–99. [in Ukrainian].
12. Sandulyak, T. V. (2008). Rasprostranennost' perinatal'nykh infektsii u detej do 1 goda s nedifferencirovanoi displaziej soedinitel'noy tkani [The prevalence of perinatal infections in children younger than 1 year with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 5(21), 26–34. [in Ukrainian].
13. Senatorova, Gh. S., Buzhynska, N. R., & Malich, T. S. (2007). TORCH-infikuvannia u patohenezi retsydyviv obstruktyvnoho bronkhitu u ditei rannoho viku [TORCH-infections in the pathogenesis of recurrence of obstructive bronchitis in infants]. *Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia*, 4, 121. [in Ukrainian].
14. Usacheva, E. V., & Duda, E. A. (2012). Patohenetychne obgruntuvannia spetsyficnoi imunoterapii vrodzhenoi i rannoi nabutoi tsytomehalii ta otsinka yii efektyvnosti [Pathogenetic substantiation of specific immunotherapy congenital and early acquired cytomegalovirus and its evaluation]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(41), 141–145. [in Ukrainian].
15. Usacheva E. V. (2014). Alhorytm vedennia infikovanykh tsytomehalovirusom ditei rannoho viku: kliniko-patohenetychne obgruntuvannia [Management algorithm cytomegalovirus infected infants: clinical and pathogenetic substantiation]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(57), 68–74. [in Ukrainian].
16. Usacheva E. V. (2012). Tsytomegalovirusna infektsiia u vahitnykh i ditei rannoho viku: pidkhody do diahnozyky okremykh form [Cytomegalovirus infection in pregnant women and young children: approaches to diagnosis of certain forms of]. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 5, 69–70. [in Ukrainian].
17. Fesenko M. Ye., & Meleshchenko O. I. (2012). Zakhvoriuvanist, fizychnyi ta nervovo-psykhichnyi rozvytok ditei z vrodzhenoiu tsytomehalovirusnoi infektsiieiu [The incidence of physical and neuro-psychological development of children with congenital cytomegalovirus infection]. *Sovremennaya pediatriya*, 3(43), 42–44. [in Ukrainian].
18. Yulish, Ye. I., Chernysheva, O. Ye., Samoilenko, I. H., Volosovec, A. P., & Krivopustov, S. P. (2008). Citomegalovirusnaya infektsiia u detej [Cytomegalovirus infection in children]. *Antimikrobnaya i protivovirusnaya terapiya*, 236, 12–19. [in Ukrainian].
19. Yulish, Ye. I., & Abilova, Ye. I. (2012). Morfostrukturnye sdvigi



- v organakh i tkanyakh detej rannego vozrasta pri vrozhdennoy generalizovannoy citomegalovirusnoj infekcii [Morphostructural changes in organs and tissues of infants with congenital generalized cytomegalovirus infection]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*, 2, 3(5), 113–117. [in Ukrainian].
20. Yulish Ye. I., Yaroshenko S. Ya. (2010). Chastaya respiratornaya zaboлеваemost' detej rannego vozrasta i persistiruyuschaya infekciya [Frequent respiratory morbidity in young children, and persistent infection]. *Sovremennaya pediatriya*, 3, 44–49. [in Ukrainian].
 21. Adler, S. P., & Nigro, G. (2008). The importance of cytomegalovirus-specific antibodies for the prevention of fetal cytomegalovirus infection or disease. *Herpes*, 15(2), 24–7.
 22. Tian, C., Asad, Ali S., & Weitkamp, J. H. (2010). Congenital Infections, Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella and Herpes Simplex. *NeoReviews*, 11(8), 436–446. doi: 10.1542/neo.11-8-e436.
 23. Mishaels, M. G. (2007). Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Expert Rev Anti Infect. Ther*, 5(3), 441–8. doi: 10.1586/14787210.5.3.441.
 24. Oliver, S. E., Cloud, G. A., & Sanchez, P. J. (2009). National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J. Clin. Virol*, 46 (4), 22–26. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012.
 25. Polin, R. A., & Lorenz, J. M. (Eds.). (2008). *Neonatology*. New York, NY: Cambridge University Press.
 26. Shet, A. (2011). Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J. Pediatr*, 78(1), 88–95. doi: 10.1007/s12098-010-0254-3.
 27. Marino, T., Laartz, B., Smith, S. E., Gompf, S. G., Allaboun, K., Marinez, J. E., & Logan, J. L. (2014). Viral Infections and Pregnancy. Medscape, Retrieved from [http:// emedicine.medscape.com /235213-overview](http://emedicine.medscape.com/235213-overview).

Відомості про автора:

Куля О. О., к. мед. н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО, Львівський національний медичний університет, лікар-педіатр-неонатолог, Луцький клінічний пологовий будинок, E-mail: kulya.olena@gmail.com.

Поступила в редакцію 17.10.2014 г.



UDC: 547.79.057-38 : [615.31:615.254.1]

Yu. N. Kucheryavyy, A. G. Kaplaushenko, E. S. Pruhlo

Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: 1,2,4-triazole, Diuretic, Organic synthesis.

Aim. It is known that drugs based on the 1,2,4-triazole have a wide spectrum of biological activities. They are effective cardioprotectors, hepatoprotectors, anti-oxidants, which are widely used in cardiology practice. So this class of heterocyclic compounds has all the attributes of relevance.

Methods and results. We have synthesized new 2-(5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate acid and its salts. We have used complex physical and chemical methods of analysis to establish the structure of the synthesized compounds. The chemical properties and diuretic activity of synthesized compounds have been studied. The relation between the structure of obtained salts and their biological effect has been set. Compounds with strong diuretic activity have been found among the newly synthesized compounds.

Conclusion. This fact testifies to further study and introduction into medical practice as the original drugs.

Синтез та діуретична дія 2-(5-(феноксиметил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей

Ю. М. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло

Відомо, що лікарські препарати на основі 1,2,4-тріазолу володіють широким спектром біологічної дії, зокрема – це ефективні кардіопротектори, гепатопротектори, антиоксиданти, що широко застосовуються в кардіологічній практиці. Тому цей клас гетероциклічних сполук володіє усіма ознаками актуальності.

Нами синтезовано нові 2-(5-(феноксиметил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їх солі. З метою встановлення будови синтезованих сполук був використаний комплекс сучасних фізико-хімічних методів аналізу. А також вивчено їхні хімічні властивості та діуретичну активність. Встановлено взаємозв'язок між будовою отриманих солей та їх досліджуваною дією. Серед нових синтезованих речовин знайдені сполуки з вираженою діуретичною активністю, що свідчить про подальші дослідження з метою впровадження в медичну практику як оригінальні лікарські засоби.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, діуретик, органічний синтез.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 101–104

Синтез и диуретическое действие 2-(5-(феноксиметил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатных кислот, а также их солей

Ю. Н. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло

Известно, что лекарственные препараты на основе 1,2,4-триазола обладают широким спектром биологического действия, в частности – это эффективные кардиопротекторы, гепатопротекторы, антиоксиданты, которые широко применяются в кардиологической практике. Поэтому данный класс гетероциклических соединений обладает всеми признаками актуальности.

Нами синтезированы новые 2-(5-(феноксиметил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатные кислоты, а также их соли. С целью установления строения синтезированных соединений был использован комплекс современных физико-химических методов анализа. А также изучены их химические свойства и диуретическая активность. Установлена взаимосвязь между строением полученных солей и их исследуемым действием. Среди новых синтезированных веществ найдены соединения с выраженной диуретической активностью, что свидетельствует о дальнейших исследованиях с целью внедрения в медицинскую практику в качестве оригинальных лекарственных средств.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, діуретик, органічний синтез.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 101–104

The delay of water and salts in the body is an often side effect in many pathological conditions, such as congestive heart failure, kidney disease, liver cirrhosis, etc. This leads to swelling and fluid accumulation in body cavities, particularly in the abdominal cavity (ascites), pleural one, and other. Modern pharmaceutical market has 5 pharmacological groups of drugs that exhibit diuretic effect.

It is known that drugs based on 1,2,4-triazole have wide range of biological effects, in particular it is effective cardioprotective and hepatoprotective drugs, antioxidants, which are widely used in cardiology practice[2]. However, there are currently no drugs of this heterocyclic system with high diuretic indicators. Therefore, the study of diuretic properties of 2-(5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and its derivatives is an important task for all scientists around the world.

The aim of our study was the purposeful search for new highly efficient and low-toxic, biologically active substances among the number of 2-(5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and its derivatives, which show diuretic effect, and also the determination of communication between biological activity and chemical structure.

Materials and methods

The feasibility of the synthesis of 2-(5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids has been drawn based on the literature review[3, 6, 7].

The above mentioned acids have been obtained by reacting 5-(phenoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-thiones[5] with monochloroacetic acid and the addition of equimolar amount of sodium hydroxide in dimethylformamide medium.

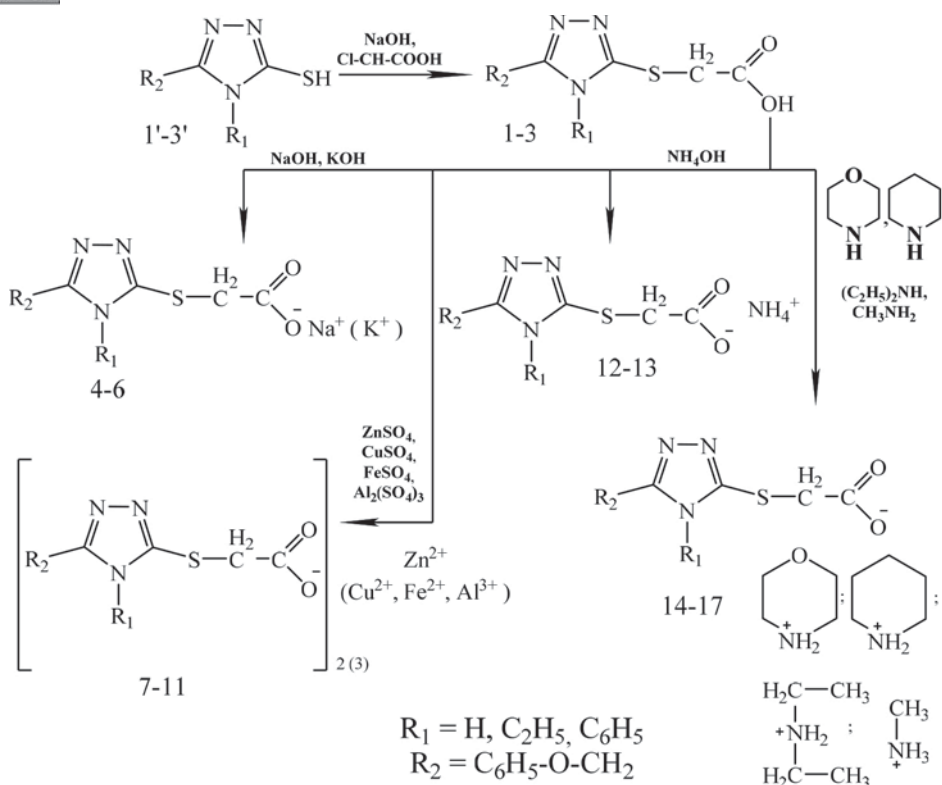


Figure 1. Scheme of synthesis of 2-(5- R_2 -4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and its salts.

Sodium, potassium and ammonium salts of 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids (4-6, 12-13, *Tab. 1*) have been synthesized by reacting the corresponding acids with ammonia, sodium or potassium hydroxide in an aqueous medium followed by evaporation of the solvent (*Fig. 1*). The dry residue has been crystallized from ethanol.

Aluminum, zinc, copper and iron (II) salts of 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids (7-11) have been obtained by reaction of 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids with corresponding sulfates (*Fig. 1*).

Salts of 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids with organic bases (12-17, *Table. 1*) (morpholine, piperidine, methylamine and diethylamine) have been synthesized by reacting starting materials in the ethanol medium, followed by evaporation of the solvent. Physical and chemical constants of salts (4-17) are shown in *Table 1*. [6].

Study of some physical and chemical properties of the synthesized compounds has been carried out according to the methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU, edition 1). The melting point has been determined by capillary method (2.2.14) with instrument PTP-m.

Elemental composition of new compounds has been found in elemental analyzer ELEMENTAR vario EL cube (standard is sulfonamide).

IR spectra have been recorded in potassium bromide tablets (substance concentration is 1%) with spectrophotometer Specord M-80 in the region of 4000-500 cm^{-1} (scanning conditions: program 3.0, the time constant $\tau = 3$ s, scan time 33 min).

NMR spectra have been recorded with spectrophotometer of

nuclear magnetic resonance «Varian VXR-300», the solvent is DMSO- D_6 , an internal standard is tetramethylsilane. The data has been deciphered with computer program ADVASP 143.

2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids (1-3)

0.01 mol of sodium hydroxide has been added to 0.01 mol solution of corresponding 5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-thiones in 30 ml of DMF. The solid components have been dissolved by heating and then 0.01 mol of monochloroacetic acid has been added. The mixture has been heated for 5 hours, cooled, the precipitate has been filtered off, the filtrate has been evaporated to the dry residue which has been recrystallized from ethanol. They are white crystalline substances which are sparingly soluble in water, soluble in organic solvents, alkaline solutions and solutions of alkali metals hydrogen carbonates.

Sodium and potassium 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetates (4-6)

A mixture of 0.01 mol corresponding 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid and 0.01 mol of potassium or sodium hydroxide in 30 ml of water have been evaporated in a water bath. The dry residue has been crystallized from ethanol. They are yellow (4,6) or red (5) crystalline substances which are easily soluble in water, slightly soluble in organic solvents.

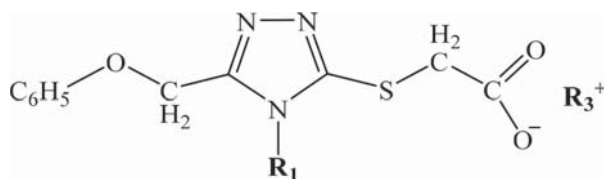
Ammonium 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetates (12-13)

A solution of 0.01 mol corresponding 2-(5-(phenoxyethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid has been evaporated in 30 ml of 25% ammonia solution. Obtained 12-13 compounds are white crystalline precipitate which is soluble in water, sparingly



Table 1

Physical and chemical constants of 2-(5-(phenoxy)methyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acids and its salts



№	R ₁	R ₃ ⁺	T _m , °C	Gross formula	Yield, %	Found, %		Calculated, %		¹ H NMR (δ, ppm, TMS); ν _{COOH} (ν _{as/s}), cm ⁻¹	Diuresis after			
						C	H	C	H		2 h, ml	% to contr	4 h, ml	% to contr
1.	H	H	112-114	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	72	49,75	4,19	49,80	4,18	12,81(1H,c,N ²), 6,86-7,29 (5H, m, -C ₆ H ₅), 4,19-5,15 (2H, m, -CH ₂ -); 12,68(1H,c,-OH); 1715	1,25±0,25	98,71	2,09±0,21	91,39
2.	C ₂ H ₅	H	122-124	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	96	53,13	5,16	53,23	5,15	12,81(1H,c,N ²), 7,08-7,30(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,20-5,35 (2H, m, -CH ₂ -); 12,75(1H,c,-OH), 1,33 (3H, t, -CH ₃); 1708	1,29±0,12	101,62	2,12±0,28	92,41
3.	C ₆ H ₅	H	115-117	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	93	59,65	4,44	59,81	4,43	12,81(1H,c,N ²), 7,09-7,65(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,09-5,39 (2H, m, -CH ₂ -); 12,79(1H,c,-OH); 1721	1,32±0,29	104,12	2,24±0,19	97,60
4.	C ₆ H ₅	Na	190-192	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ NaO ₃ S	95	56,21	3,87	56,19	3,88	7,09-7,67(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,03-5,27 (2H, m, -CH ₂ -); 1340/1555	1,44±0,09	113,36	2,32±0,16	101,45
5.	C ₆ H ₅	K	265-267	C ₁₇ H ₁₄ KN ₃ O ₃ S	86	54,01	3,71	53,81	3,72	6,89-7,63(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,02-5,35 (2H, m, -CH ₂ -); 1360/1535	1,40±0,15	110,12	2,28±0,23	99,36
6.	C ₂ H ₅	K	300-302	C ₁₃ H ₁₄ KN ₃ O ₃ S	89	47,01	4,25	47,11	4,26	6,95-7,31(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,02-5,34 (2H, m, -CH ₂ -); 1,29 (3H, t, -CH ₃); 1370/1545	1,47±0,19	115,89	2,55±0,26	111,20
7.	C ₆ H ₅	Fe	188-190	C ₃₄ H ₂₈ FeN ₆ O ₆ S ₂	91	55,22	3,81	55,44	3,83	7,12-7,65(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,11-5,32 (2H, m, -CH ₂ -); 1375/1580	2,19±0,09	172,16	3,84±0,12	167,52
8.	C ₆ H ₅	Zn	198-200	C ₃₄ H ₂₈ N ₆ O ₆ S ₂ Zn	97	54,89	3,76	54,73	3,78	7,10-7,61(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,22-5,40 (2H, m, -CH ₂ -); 1340/1592	1,89±0,15	149,10	3,05±0,19	133,19
9.	C ₆ H ₅	Al	183-185	C ₅₁ H ₄₂ AlN ₉ O ₉ S ₃	94	58,39	4,05	58,44	4,04	6,90-7,61(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,14-5,31 (2H, m, -CH ₂ -); 1310/1550	1,59±0,21	125,53	2,57±0,32	112,33
10.	H	Cu	230-232	C ₂₂ H ₂₀ CuN ₆ O ₆ S ₂	92	44,24	3,41	44,63	3,40	12,87(1H,c,N ²); 7,01-7,34(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,20-5,17 (2H, m, -CH ₂ -); 1325/1590	1,85±0,24	145,51	3,23±0,36	141,12
11.	C ₂ H ₅	Zn	255-258	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₆ S ₂ Zn	95	48,54	4,35	48,04	4,34	7,90-7,32(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,10-5,34 (2H, m, -CH ₂ -); 1,32 (3H, t, -CH ₃); 1330/1515	2,26±0,13	178,23	3,95±0,17	172,69
12.	H	NH ₄	161-163	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	88	46,87	5,02	46,80	5,00	12,93(1H,c,N ²); 7,13-7,29(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,02-5,14 (2H, m, -CH ₂ -); 1340/1595	2,06±0,27	162,46	3,66±0,37	159,82
13.	C ₆ H ₅	NH ₄	138-140	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	91	56,90	5,04	56,97	5,06	6,92-7,63(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,05-5,34 (2H, m, others -CH ₂ -); 1345/1605	1,91±0,32	150,12	3,30±0,21	143,97
14.	H	CH ₃ NH ₂	173-175	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	92	47,94	5,43	48,64	5,44	12,88(1H,c,N ²), 6,89-7,34(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,06-5,17 (2H, m, -CH ₂ -); 2,87 (3H, t, -CH ₃); 8,29 (2H,c, -NH ₂); 1350/1630	2,10±0,16	165,44	3,65±0,25	159,21
15.	H	morphol.	182-184	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	89	52,23	5,71	51,12	5,72	12,90(1H,c,N ²); 6,91-7,36(5H, m, -C ₆ H ₅), 4,03-5,15 (2H, m, -CH ₂ -); 1372/1595	2,58±0,22	202,98	4,50±0,20	196,53
16.	C ₂ H ₅	piperid.	188-191	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	93	57,55	6,94	57,12	6,92	6,90-7,34(5H, m, -C ₆ H ₅), 3,32-5,34(2H, m, -CH ₂ -); 1,34 (3H, t, -CH ₃); 1340/1605	1,85±0,11	145,87	3,19±0,15	139,25
17.	C ₂ H ₅	diethylamm.	185-187	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	90	54,74	7,14	55,71	7,15	6,95-7,29(5H, m, -C ₆ H ₅), 3,36-5,30 (2H, m, -CH ₂ -); 1,32-1,63 (3H, t, -CH ₃); 1335/1640	2,31±0,08	181,58	4,11±0,16	179,69
18.	Control										1,27±0,08	100,00	2,29±0,15	100,00
19.	Hydrochlorothiazide										2,32±0,17	182,40	3,91±0,16	171,00
20.	Furosemide										3,34±0,38	263,20	6,63±0,42	289,60

soluble in ethanol. Compounds 12-13 have been recrystallized for the analysis from ethanol.

Aluminum, zinc, copper (II), iron (II) tris or bis(2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetates) (7-11)

0.03 mol of potassium (sodium) hydroxide has been added to 0.03 mol solution of corresponding 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid in 30 ml of water, dissolved with heating and then 0.01 mol of Al₂(SO₄)₃ or 0.02 mol ZnSO₄, CuSO₄, FeSO₄ have been added in reaction mixture. The white formed (Al³⁺, Zn²⁺), green (Cu²⁺), brown (Fe²⁺) color precipitates have been filtered off and washed with ethanol, dried (7-11, Table 1).

Morpholin-4-ium, piperidinium, methanaminium and diethylammonium 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetates (14-17)

A solution of 0.01 mol corresponding 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid, 0.01 mol of the appropriate organic base (morpholine, piperidine, monoethanolamine) and 50 ml of methanol was left for 24 hours, the reaction products have been filtrated. They are yellow crystalline compounds soluble in water, slightly soluble in ether, chloroform. Synthesized compound have been recrystallized for the analysis from ethanol.

The experimental biological part

The study of synthesized compounds' effects on renal function has been carried out on outbred white rats weighing 129-197 g by the method of E. B. Berkhin[1]. Compounds have been administered at a dose of 1/10 LD₅₀. The amount of urine has been taken into account every hour for 4 h. The amount of urine which provided a control group of animals (they didn't receive the compounds) has been taken as 100%. Research and analysis of the experimental data have been performed in comparison

with standard diuretics - hydrochlorothiazide and furosemide. The results of experimental studies are presented in Table 1.

Results and discussion

In the IR spectra of the synthesized compounds asymmetric and symmetric accumulations of carboxyl group are present in the 1310-1375 cm⁻¹ and 1535-1630 cm⁻¹ wavenumbers' intervals and accumulations of carbonyl groups are in the 1708-1721 cm⁻¹. NMR spectra are characterized by the presence of 5 proton signals (multiplet) of the phenyl substituent at 6,86-7,65 ppm, the protons signals of hydroxyl radicals (singlet) at 12,68-12,79 ppm and the proton signals of methylene groups are at 3,32-5,40 ppm [4].

From the experimental results of the biological activity, we see that there is a dependency of the pharmacological action on the structure. The increasing of diuretic effect occurs with the movement from salts of inorganic bases to the salts with cation of organic nature.

The extension of substances' biological activity by obtaining new compounds is one of the main prospects for further researches. A special problem of the further study is the performance of chemical, analytical, pharmacological and technological research to create potential dosage forms from the most active compounds.

Conclusions

The 17 new compounds have been synthesized. Their structure has been confirmed by complex use of modern physical and chemical methods of analysis.

The studied derivatives of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids show diuretic activity.

The most pronounced diuretic effect has morpholin-4-ium 2-(5-(phenoxyethyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate which exceeds the result of a reference drug hydrochlorothiazide.

References

1. Berkhin, Ye. B. (1977) Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soyedineniy na funkciyu pochek [Methods for studying the effects of new chemical compounds on renal function]. *Khimiko-farmatsevtichnyi zhurnal*, 11(5), 3-11.
2. Denisenko, P. P. (1986) Problema farmakologicheskoy zashchity organizma pri dejstvii ekstremal'nykh faktorov [Problem pharmacological protection of the organism under the influence of extreme factors]. *Fiziologiya e'kstremal'nykh sostoyanij i individual'naya zashchita cheloveka*. Moscow. [in Russian].
3. Stefanov, O. V. (Ed) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv : Avitsena. [in Ukrainian].
4. Kazicyna, L. A., & Kupleckaya, N. B. (1971) *Primeneniye UF-, IR-, i YaMR-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, and NMR spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].
5. Kucheryavyj, Yu. M., & Kaplaushenko, A. G. (2014) Sintez, fiziko-khimichni vlastivosti 5-R-4-R₁-1H-1,2,4-triazol-3-tioniv [Synthesis, physical and chemical properties of 5-R-4-R₁-1H-1,2,4-triazol-3-thiones]. *Farmakom*, 1, 82-86. [in Ukrainian].
6. Hotsulia, A. S., Knysh, Ye. H., & Shevchenko, I. M. (2007) Syntez ta biolohichna aktyvnist solei ta esteriv 2-(5-R-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot [Synthesis and biological activity of the salts and esters of 2-(5-R-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazoles 3-iltio) acetic acid]. *Lekarstva – cheloveku. Sovremennye problemy sozdaniya, issledovaniya i aprobacii lekarstvennykh sredstv*; Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (pp. 25-26). Kharkiv. [in Ukrainian].
7. Kaplaushenko, A. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., et al. (2008) Syntez i hostra toksychnist solei 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-triazol-3-tio)-2-(karboksymetyltio)-karbonotioil)hidrazinoatsetatnykh kyslot [Synthesis and acute toxicity of 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-triazol-3-thio)-2-(carboxymethylthio)-carbonthionyl)hydrazinacetic acids and its salts]. *Aktualni pytannia farmats. ta med. nauky ta praktyky*; Proceedings of All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with international participation, (87-92). Zaporizhzhya. [in Ukrainian].

Information about authors:

Kucheryavyi Yu.N., senior laboratory assistant of the physical and colloidal department, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kucheryavyi@zsmu.zp.ua.

Kaplaushenko A.G., doctor of pharmacy (since 2012), assistant professor (since 2012), head of the physical and colloidal department, Zaporizhzhia State Medical University.

Pruhlo E. S., candidate of pharmaceutical sciences, department of clinical pharmacy, pharmacotherapy and pharmacy management and economics of postgraduate education faculty, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 29.09.2014 г.



УДК 579.862.017.4:615.281.962

О. С. Воронкова¹, О. А. Сірокваша¹, Т. М. Шевченко¹, А. І. Вінніков¹, В. Є. Кудрявцева²

Чутливість плівкоутворюючих штамів стафілококів, котрі виділені з дихальних шляхів, до лікувальних препаратів бактеріофагів

¹Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара,²Інститут гастроентерології НАМН України, м. Дніпропетровськ

Ключові слова: стафілококи, біоплівкоутворення, фагочутливість, лікувальні препарати бактеріофагів.

Здатність бактерій до біоплівкоутворення може посилювати ряд їхніх властивостей, у тому числі стійкість до антибіотиків, що обумовлює потребу в пошуку альтернативних засобів лікування, серед яких перспективними є бактеріофаги. Для вивчення чутливості біоплівкоутворюючих штамів золотистого стафілокока до препаратів фагів вивчили 26 штамів, котрі здатні та нездатні до утворення біоплівки. Для досліджень використовували бактеріологічні методи та методи вивчення чутливості до фагів. Встановили, що біоплівки утворювали 16 (61,5%) штамів золотистого стафілокока, що досліджувались. Визначили, що понад 80% як плівко-, так і неплівкоутворюючих штамів були чутливі до фагів із препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококковий», до препарату «Інтестіфаг» чутливими були 56,3% плівкоутворюючих штамів і 70%, які не утворювали плівку, а це свідчить про можливість ефективного застосування фагів для терапії ускладнень, котрі викликані плівкоутворюючими штамми.

Чувствительность пленкообразующих штаммов стафилококков, выделенных из дыхательных путей, к лечебным препаратам бактериофагов

О. С. Воронкова, О. А. Сирокваша, Т. М. Шевченко, А. И. Винников, В. Е. Кудрявцева

Способность бактерий к пленкообразованию может усиливать ряд их свойств, в том числе устойчивость к антибиотикам, что приводит к необходимости поиска альтернативных средств, среди которых перспективными являются бактериофаги. Для изучения чувствительности биопленкообразующих штаммов золотистого стафилококка к лечебным препаратам фагов было исследовано 26 штаммов, способных и неспособных к пленкообразованию. Для исследований использовали бактериологические методы и методы определения чувствительности к фагам. Установлено, что биопленки образовывали 16 (61,5%) штаммов. Более 80% как пленко-, так и непленкообразующих штаммов были чувствительны к фагам препаратов «Пиобактериофаг» и «Бактериофаг стафилококковый», к препарату «Интестифаг» чувствительными были 56,3% пленкообразующих штаммов и 70% необразующих пленку, что свидетельствует о возможности эффективного применения фагов для терапии осложнений, вызванных пленкообразующими штаммами.

Ключевые слова: стафилококки, биопленкообразование, фагочувствительность, лечебные препараты бактериофагов.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 105–108

The sensitivity of film-forming strains of staphylococci, isolated from the respiratory tract, to bacteriophages drugs

O.S. Voronkova, O.A. Sirokvasha, T.M. Shevchenko, A.I. Vinnikov, V.YE. Kudryavtseva

Bacteria's ability to form a biofilm can enhance number of its pathogenic properties, for example resistance to antibiotics. That is why alternative preparations, such as bacteriophages need to be found.

The aim of research was to study the sensitivity of biofilm-forming or non-film-forming *Staphylococcus aureus* strains to medical phages drugs.

Methods and results. Methods of isolation and identification of bacteria and study of sensitivity to bacteriophages have been used. Ability to biofilm-formation have been shown for 16 (61.5 %) of the studied strains. More than 80% of whole strains are sensitive to phages of the drugs «Piobacteriophage» and «Staphylococcal bacteriophage», to drug «Intestiphage» 56.3% of film-forming strains are sensitive and there are 70% of non-film-forming strains.

Conclusion. Received data about phage drugs' effectiveness suggesting the possibility of effective application of phage therapy for lesions, caused by film-forming strains.

Key words: Biofilm, Sensitivity and Specificity, Sensitivity to Bacteriophages, Drug Therapy.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 105–108

Мікрофлора є одним із численних захисних факторів організму, тому її склад дуже важливий для підтримання загального стану здоров'я людини. Водночас до складу мікрофлори входять і умовно-патогенні бактерії. Звичайно, вони існують як коменсали, однак здатні викликати ураження організму, особливо в осіб із послабленою функцією імунної системи [7, 9, 10]. У цьому зв'язку слід зазначити мікроорганізми, що здатні до утворення певних угруповань, які отримали назву «біоплівка». Остання відрізняється від поодиноких клітин низкою ознак. Насамперед є складнорегульованою системою з багатьох бактеріальних клітин одного чи декількох видів, що існують узгоджено за

рахунок системи міжклітинної комунікації, котра відома як «Quorum sensing». Єдина система регуляції біоплівки дає можливість модулювати її загальну фізіолого-біохімічну активність. Водночас метаболічні властивості різних клітин не є однаковими. Так, існують активні метаболічно клітини, що здійснюють синтетичні функції, а також клітини-персистери, метаболізм яких значно сповільнений. Однак усі клітини формують кластери, що оточені зовнішнім матриксом (зазвичай, полісахарид), який просякнутий каналами для транспортування води, кисню, поживних речовин. Періодично ряд клітин відривається і переміщується, даючи початок новому кластеру [15].



Біоплівка – це основний стан, у якому асоціації мікроорганізмів знаходяться у природних біоценозах. Крім того, утворення біоплівки має і велике клінічне значення. Здатність до утворення біоплівки показана для багатьох мікроорганізмів, але особливе значення, з нашої точки зору, слід приділити стафілококам, що здатні вражати практично всі тканини й органи людини. Одним з основних джерел стафілокока в організмі є носова порожнина. Частота назального носійства стафілококів коливається від 20 до 40%, а інколи – до 80%. Епідеміологічні дослідження засвідчують: 20% населення є резидентними носіями стафілококів, 70% – транзиторними і тільки у 10% стафілокок постійно не виявляється [9, 15]. Крім того, стафілококи посідають особливе місце у структурі внутрішньолікарняних захворювань, викликаючи ускладнення основного патологічного процесу, від якого лікується пацієнт [15].

Відмітною рисою стафілококів є й те, що інфекції, які ними викликаються, ускладнюються утворенням біоплівок, у складі котрих бактерії набувають посилення патогенетичних ознак, у тому числі і рівня резистентності до антибіотиків. Зростання резистентності є значним, іноді понад 500 разів у порівнянні із культурами, що не утворюють біоплівки [11, 14, 15]. Зростання дози антибіотику, що застосовується, є небезпечним для людини через різні побічні ефекти від вживання препаратів, тобто виникає необхідність пошуку альтернативних шляхів лікування інфекцій, які зумовлені плівкоутворюючими штамми [16, 17]. Однією з вірогідних альтернатив є використання бактеріофагів, що здійснюють специфічний вплив на бактерії, не завдаючи шкоди корисній флорі [11, 16].

Мета роботи

Дослідити чутливість до лікувальних препаратів бактеріофагів штамів золотистого стафілокока, які здатні та нездатні до утворення біоплівки, що виділені з верхніх дихальних шляхів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження чутливості до лікувальних препаратів бактеріофагів штамів стафілококів здійснили на базі лабораторії мікробіології та імунології НДІ гастроентерології НАМН України. Ідентифікацію виділених штамів проводили за ознаками, що наведені у визначнику бактерій Берджі [5].

Дослідили 26 зразків матеріалу з верхніх дихальних шляхів людини (ніс та зів). За умов виявлення при первинному мікроскопічному аналізі грампозитивних коків робили висів матеріалу штрихом на живильні середовища: сольовий агар, 5% кров'яний агар, цукровий бульйон і середовище для контролю стерильності. Інкубували при +37°C протягом 18–24 годин. При виявленні росту проводили відсів окремих колоній на жовтково-сольовий агар. З колоній, що зросли, відбирали матеріал для ідентифікації. Належними до роду *Staphylococcus* вважали бактерії, що давали ріст на середовищі Чистовича, ферментували глюкозу в анаеробних умовах з утворенням кислоти. Для встановлення належності до виду *S. aureus* проводили тест на виявлення плазмокоагулази та ферментацію маніту в анаеробних умовах з утворенням кислоти. За наявності плазмокоагулази та утворення кислоти з маніту при анаеробіозі штам вважали

належним до вказаного виду [3, 4, 6].

Для визначення здатності до формування біоплівки чисту культуру виділеного штаму висівали в лунки імунологічного планшета у кількості не менше ніж 10^5 КУО/мл. Планшет інкубували при +37°C протягом 3 діб. Якщо в цей період формувалася біоплівка – поверхневий чи придонний ріст у лунці, що давав плівку, яка при видаленні середовища осідала на стінках, то штам вважали плівкоутворюючим. На один 96-лунковий імунологічний планшет засівали по 3 комірочки для кожного штаму. Відповідь про здатність до плівкоутворення вважали позитивною, коли принаймні в одній лунці із трьох формувалася плівка протягом 72 годин.

Для визначення чутливості до лікувальних препаратів бактеріофагів використовували «Піобактеріофаг полівалентний» (Секстафаг), «Інтести-фаг» і «Бактеріофаг стафілококовий рідкий» (НВП «Мікроген», РФ). Для дослідів використовували 3–6-годинні бульйонні культури, які висівали «газоном». Чашку поділяли на три сектори і на підсушену поверхню посіву (30–40 хв у термостаті) наносили краплями фагові препарати. Після того, як рідина вбиралася в середовище, чашки закривали і перевертали дотори дном і ставили в термостат при 37°C на 18–24 год. Повна відсутність росту культури в місці потрапляння краплі фільтрату (активний бактеріофаг) або поява в цій ділянці дрібних стерильних пляшок (бактеріофаг слабкої активності) свідчили про чутливість до фагів [8]. Чутливість до бактеріофагів визначали на підставі усереднення даних трьох експериментів.

Результати та їх обговорення

За наслідками вивчення морфологічних, тинкторіальних, культуральних і фізіолого-біохімічних ознак як золотистий стафілокок ідентифікували 26 штамів, що виділені з верхніх дихальних шляхів (ніс та зів) 26 осіб. Вивчення здатності до плівкоутворення цих штамів показало: 16 (61,5%) штамів утворювали біоплівку, інші 10 (38,5%) – ні.

Відомо, що стафілококи є чинниками багатьох ускладнень та інфекційних уражень у людини. Так, частота їх виявлення за умов різних типів патології становить від 15 до 80%. При цьому більшість випадків виявлення стафілококів при певних типах інфекції збігається зі здатністю до утворення біоплівки. Особливо це стосується інфекційних уражень ранових поверхонь, коли частка плівкоутворюючих штамів стафілококів може сягати 50–65%, також здатність до плівкоутворення виявляють серед штамів стафілококів, що виділені при ринітах, із зубної пляшки, катетерів, імплантів, при ендокардитах тощо [15]. Отже, отримані нами дані про те, що понад 60% штамів були здатні до утворення біоплівки, погоджуються з відомими даними.

З численних досліджень відомо, що резистентні до антибіотиків штами бактерій сьогодні поширені як у лікарняних закладах, так і поза ними [9], що обумовлює значні складнощі при антибіотикотерапії хворих. Проблема також ускладнюється тим, що у складі біоплівки бактерії набувають підвищених ознак стійкості [10]. Так, показник МПК для антибіотика може зростати у 100–1000 разів, тобто лікування стає неможливим через непридатність відповідних доз препарату для терапії людини. Це значить, що



виникає потреба в пошуку альтернативних заходів боротьби із плівкоутворюючими штамми, і в цьому сенсі увагу привертають бактеріофаги [14]. Останні володіють специфічністю дії проти окремих бактерій навіть до штамового рівня, вважаються безпечними для людини та її сапрофітної мікрофлори, а також у бактерій до них не виникає стійкості [13]. Зважаючи на це, здійснили дослідження з вивчення чутливості виділених плівкоутворюючих штамів до відомих лікувальних препаратів бактеріофагів.

Встановили, що всі виділені штами золотистого стафілокока мали чутливість до фагів із будь-якого із застосованих лікувальних препаратів (Піобактеріофаг, Інтестіфаг і Бактеріофаг стафілококовий рідкий). Деякі штами виявляли чутливість до всіх препаратів, інші – до окремих (рис. 1).

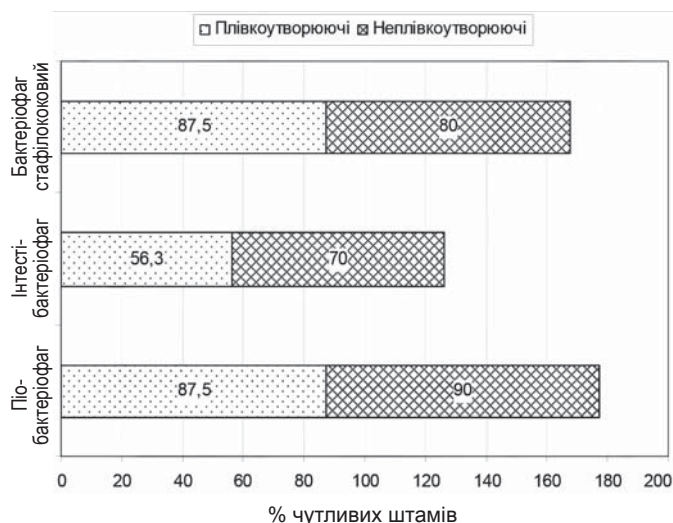


Рис. 1. Частка чутливих до лікувальних препаратів фагів штамів золотистого стафілокока, що здатні та нездатні до утворення біоплівки.

Значної різниці між чутливістю до фагів із лікувальних препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококовий» серед плівко- та неплівкоутворюючих штамів не виявили. Майже 80-90% штамів були чутливими до них. Виняток становив препарат «Інтестіфаг»: серед плівкоутворюючих ізолятів чутливими були 56,3%, в той час як показник для неплівкоутворюючих штамів становив 70%.

Характер лізису варіював для фагів із різних препаратів. Так, зливний лізис відзначали для 61,5% штамів золотистого стафілокока. Інші штами показували ріст бактеріальних колоній у місці нанесення плями фагового препарату. Зливний лізис переважно був характерний для неутворюючих плівку штамів (80%). У групі плівкоутворюючих штамів зливний лізис зафіксували для 50% штамів.

Відсутність 100% ефекту чутливості є типовим явищем для фаготерапії, адже рецептори на поверхні бактеріальної клітини та рецептори фагів є варіативними структурами. При використанні моновалентних фагів ефект зазвичай не сягає 15% для штамів бактерій, котрі отримані з різних джерел. Саме тому на сучасному етапі досліджень рекомендується [11] використання «фагових коктейлів», до складу яких входять різні бактеріофаги. Така змішана система дає можливість при використанні фагів досягти більшої ефективності дії. Слід відзначити, що одним з недоліків

фагів, із-за якого вони поступилися антибіотикам, є висока специфічність до клітини господаря. Так, вірус здатен знищити лише чутливі штами, а тому при діагностичній помилці (неправильне визначення збудника) або при нечутливості штаму бактерії до цього вірусу можливі невдачі терапії. У цьому сенсі антибіотики широкого спектра дії мають значні переваги над бактеріофагами, бо знищують усі мікроорганізми, у тому числі і збудника ураження [16]. Водночас серед бактерій зараз швидко поширюється резистентність до антибіотиків [13], а введення нових препаратів у клініку стає дедалі більш обмеженим через їхню високу токсичність, низьку ефективність, потребу у великих дозах тощо. Так, із 2000 р. і дотепер у клінічну практику введено всього 20 нових препаратів [17]. З цих міркувань використання «фагових коктейлів» може вирішити питання вузького спектра дії вірусів бактерій і наблизити ефективність фагових препаратів до антибіотиків. Дослідження ефективності застосування «фагових коктейлів» [11] засвідчило, що, використовуючи їх для терапії інфекцій у тварин, відбувається вірогідне зниження летальності. Крім того, фаги виявляються ефективними і проти біоплівок навіть антибіотикорезистентних мікроорганізмів, що надає їм додаткових переваг перед застосуванням антибіотиків [12].

Застосування бактеріофагів, до яких проявляють високу чутливість як плівко-, так і неплівкоутворюючі штами золотистих стафілококів, може стати ефективним напрямом терапії на сучасному етапі з огляду на значне поширення серед бактерій стійкості до антибіотиків, що потребує пошуку альтернативних засобів лікування [1, 2].

Висновки

1. Визначили, що здатністю до утворення біоплівки володіли 16 (61,5%) штамів золотистого стафілокока, які були виділені з верхніх дихальних шляхів 26 осіб.

2. Встановили, що до фагів із лікувальних препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококовий» серед плівко- та неплівкоутворюючих штамів чутливими були 80–90% штамів. До препарату «Інтесті-бактеріофаг» чутливими були 56,3% плівкоутворюючих штамів і 70% неплівкоутворюючих.

Зважаючи на те, що відбувається постійна зміна антигенної структури бактерій і зростає резистентність до антибіотиків, необхідним стає комплексне дослідження препаратів фагів та антибіотиків, що володіли б синергічною дією, котра дасть можливість збільшити ефективність терапії уражень, що зумовлені різними збудниками, у тому числі і здатними до утворення біоплівки.

Перспективи подальших наукових досліджень. Ураження, що зумовлені здатними до плівкоутворення бактеріями, часто характеризуються складнощами лікування через набуття мікроорганізмами підвищеного рівня стійкості до антибіотиків, а це потребує пошуку альтернативних засобів лікування, серед яких можна виділити бактеріофаги. У перспективі потрібні дослідження чутливості ізолятів різних бактерій до лікувальних препаратів фагів та пошук серед вірусів цієї групи нових штамів, котрі були б ефективними проти найбільш значущих патогенів.



Список літератури

1. Акимкин В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбева, В.Ф. Колков // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 48–54.
2. Асланов Б.И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Б.И. Асланов, Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – №5. – С. 72–77.
3. Волков И.И. Совершенствование микробиологической диагностики стафилококковых инфекций и экологические аспекты их возбудителей : автореф. дис. на соиск. науч. степени к.мед.н.: специальность 03.00.07 «Микробиология» / И.И. Волков. – СПб., 1999. – 16с.
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535. [действует от 22.04.1985р.]. – М. : МОЗ СССР, 1985. – 65с.
5. Определитель бактерий Берджи : пер. с англ. : в 2 т. / под ред. Дж. Холла, Н. Криля, П. Синта и др. – М. : Мир, 1997. – Т. 1 – 430 с.; Т. 2 – 368 с.
6. Робертс М.К. Диагностика стафилококковых инфекций / М.К. Робертс. – М. : Мир, 2005. – 98с.
7. Савчук Т.Д. Стафилококковые инфекции / Т.Д. Савчук. – М. : Медицина, 2003. – 188 с.
8. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов / под ред. С.Г. Дзагурова, Ф.Ф. Резепова. – М. : Медицина, 1995. – 116 с.
9. Bacteriophage therapy against staphylococci / J. Klem, D. Dömötör, G.Schneider et al. // Acta microbiologica et immunologica Hungarica. – 2013. – Vol. 60(4). – P. 411–422.
10. Bacteriophage therapy for staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care / A.K. Seth, M.R. Geringer, K. T. Nguyen et al. // Plastic and reconstructive surgery. – 2013. – Vol. 131(2). – P. 225–234.
11. Chan B.K. Phage cocktails and the future of phage therapy / B.K. Chan, S.T. Abedon, C. Loc-Carrillo // Future Microbiol. – 2013. – Vol. 8(6). – P. 769–783.
12. Hosseinidoust Z. Formation of biofilms under phage predation: considerations concerning a biofilm increase / Z. Hosseinidoust, N. Tufenkji, T.G.M. van de Ven // Biofouling. – 2013. – Vol. 29(4). – P. 457–468.
13. Lloyd D.H. Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects / D.H. Lloyd // Veterinary Dermatology. – 2012. – Vol. 23(4). – P. 299–304.
14. Potera C. Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance / C. Potera // Environ Health Perspect. – 2013. – Vol. 121(2). – P. a48–a53.
15. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease / N.K. Archer, M.J. Mazaitis, W. Costerton et al. // Virulence. – 2011. – Vol. 2(5). – P. 445–459.
16. Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy / A. Sulakvelidze, Z. Alavidze, G. Morris // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2001. – Vol. 45(3)p. – P. 649–659.
17. Ziemska J. New perspectives on antibacterial drug research / J. Ziemska, A. Rajnisz, J. Solecka // Cent. Eur. J. Biol. – 2013. – Vol. 8(10). – P. 943–957.

References

1. Akimkin, V. G., Darbeeva, O. S., Kolkov, V. F. (2010) Bacteriophage: istoricheskie i sovremennye aspekty ikh primeneniya: opyt i perspektivy [Bacteriophages: historical and contemporary aspects of their application: experience and prospects]. *Klinicheskaya praktika*, 4, 48–54 [in Russian].
2. Aslanov, B. I., Jafaev, R. H., Zueva, L. P. (2003) Puti racional'nogo ispol'zovaniya sinegnojnykh bakteriofagov v lechebnoj i protivoe'pidemicheskoy praktike [Ways rational use of pseudomonas bacteriophages in medical practice and anti]. *Zhurnal mikrobiologii, e'pidemiologii i immunobiologii*, 5, 72–77 [in Russian].
3. Volkov, I. I. (1999) *Sovershenstvovanie mikirobiologicheskoy diagnostiki stafilokokkovykh infekcij i e'kologicheskie aspekty ikh vozбудitelej* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Improving the microbiological diagnosis of staphylococcal infections and environmental aspects of their originators]. (Extended abstract of candidate's thesis). Saint Petersburg. [in Russian].
4. (1985) *Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij* [On the Unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions]. Moscow: MOZ SSSR [in Russian].
5. Holt, J., Krill, N., & Sint P. (Eds) (1997) *Opredelitel' bakterij Berdzhii* [Determinant bacteria Bergey]. Moscow: Mir. [in Russian].
6. Roberts, M. K. (2005) *Diagnostika stafilokokkovykh infekcij* [Diagnosis of staphylococcal infections]. Moscow: Mir. [in Russian].
7. Savchuk, T. D. (2003) *Stafilokokkovye infekcii* [Staphylococcal infections]. Moscow: Medicina. [in Russian].
8. Dzagurov, S. G., & Rezepov, F. F. (Eds) (1995) *Spravochnik po primeniyu bakterijnykh i virusnykh preparatov* [Guide for the application of bacterial and viral agents]. Moscow: Medicina. [in Russian].
9. Klem, J., Dömötör, D., Schneider, G., et al. (2013) Bacteriophage therapy against staphylococci. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.*, 60(4), 411–422. doi: 10.1556/AMicr.60.2013.4.3.
10. Seth, A. K., Geringer, M. R., Nguyen, K. T., et al. (2013) Bacteriophage therapy for staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. *Plastic and reconstructive surgery*, 131(2), 225–234. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
11. Chan, B. K., Abedon, S. T., Loc-Carrillo, C. (2013) Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol.*, 8(6), 769–783. doi: 10.2217/fmb.13.47.
12. Hosseinidoust, Z., Tufenkji N., van de Ven, T.G.M. Formation of biofilms under phage predation: considerations concerning a biofilm increase. *Biofouling.*, 29(4), 457–468. doi: 10.1080/08927014.2013.779370.
13. Lloyd, D. H. (2012) Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects. *Veterinary Dermatology.*, 23(4), 299–304. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01042.x.
14. Potera, C. (2013) Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance. *Environ Health Perspect.*, 121(2), a48–a53.
15. Archer, N. K., Mazaitis, M. J., Costerton, W., et al. (2011) Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease. *Virulence.*, 2(5), 445–459. doi: 10.4161/viru.2.5.17724.
16. Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, G. (2001) Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.*, 45(3), 649–659.
17. Ziemska, J., Rajnisz, A., Solecka, J. (2013) New perspectives on antibacterial drug research. *Cent. Eur. J. Biol.*, 8(10), 943–957. doi:10.2478/s11535-013-0209-6.

Відомості про авторів:

Воронкова О. С., к. біол. н., доцент каф. мікробіології, вірусології та біотехнології, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет, E-mail: voronkova_olga@inbox.ru.

Сірокваша О. А., к. мед. н., доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Шевченко Т. М., д. біол. н., доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Вінніков А. І., д. біол. н., професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та біотехнології, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Кудрявцева В. С., к. біол. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторії мікробіології та імунології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Поступила в редакцію 30.10.2014 г.