



Scientific Medical Journal
Established in September 1999

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

2015, №1 (88)
(январь – февраль)

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

проф. **М.Н. АЛЕХИН** (Москва, Россия), проф. **Рышард АНДЖЕЯК** (Вроцлав, Польша),
чл.-корр. НАМН Украины, проф. **М.А. АНДРЕЙЧИН** (Тернополь),
проф. **О.Я. БАБАК** (Харьков), проф. **В.И. БАЧУРИН** (Запорожье),
проф. **Л.Н. БОЯРСКАЯ** (Запорожье), проф. **Маргус ВИИГИМАА** (Таллинн, Эстония),
д-р мед. н. **А.В. ВОЗНЫЙ** (Запорожье), проф. **В.В. ГЛАДЫШЕВ** (Запорожье),
проф. **М.Л. ГОЛОВАХА** (Запорожье), проф. **А.В. ГУБКА** (Запорожье),
проф. **Н.Г. ЗАВГОРОДНЯЯ** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. ЗАПОРОЖАН** (Одесса),
проф. **Луциуш ЗАПРУТКО** (Познань, Польша), проф. **Марек ЗЕНТЕК** (Вроцлав, Польша),
д-р фарм. н. **А.Г. КАПЛАУШЕНКО** (Запорожье), проф. **В.Н. КЛИМЕНКО** (Запорожье),
акад. НАМН Украины, проф. **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),
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 Министерства образования и науки Украины № 1081 от 29.09.2014 г.) и фармацевтических наук (приказ Министерства 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 №6 от 20.01.2015 г.

Подписан в печать 22.01.2015 г.

Формат 60x84/8.

Бумага мелованная.

Усл. печат. л. 6.

Тираж 200 экз. Зак. №1/15

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, 2015

Оригинальные исследования

Original researches

- Никоненко А. С., Никоненко А. А., Гавриленко Б. С., Лозовой А. И.**
Диагностика поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с помощью мультисрезовой компьютерной томографии
- Кисельов С. М.**
Гендерні особливості і прогностичне значення системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка
- Курята А. В., Гречаник М. М.**
Функциональное состояние эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от массы тела и влияния статиновой терапии
- Васильева Л. Л., Сапожниченко Л. В., Калашникова О. С., Дзяк В. Г., Пивоварова С. О.**
Структурно-функціональні характеристики міокарда в пацієнтів із різними формами фібриляції передсердь
- Сиволап В. Д., Лашкул Д. А.**
Факторы риска формирования почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза
- Федоров С. В., Ковальчук Л. Є.**
Кариологічні показники моноцитів/макрофагів у хворих на хронічну серцеву недостатність
- Нерянова Ю. Н.**
Прогнозирование течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли-альфа в первые сутки заболевания
- Завгородня Н. Г., Саржевський А. С.**
Результати факоемulsифікації катаракти, що ускладнена сублюксацією кришталика, залежно від способу встановлення кільця
- Денисова О. О.**
Оптимизация хирургического лечения оптической нейропатии у пациентов с близорукостью высокой степени
- Рязанов Д. Ю., Мамунчак О. В., Якунич А. Н., Смирнова Д. А.**
Способ радикального хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей
- Перцов И. В., Ивахненко Д. С.**
Відновні оперативні втручання при поєднаних травматичних ушкодженнях судин і нервів кінцівок
- Сікало Ю. К., Станіславчук М. А.**
Зв'язок рівнів мелатоніну та ФНП- α з особливостями сну у хворих на ревматоїдний артрит
- Бобрик Ю. В.**
Катамнестический анализ эффективности комплексной реабилитации пациентов с вертеброгенными дорсалгиями, радикулопатиями
- Марковский В. Д., Куприянова Л. С.**
Влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование внутренних органов плода
- Сюсюка В. Г.**
Оценка взаимовлияния симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния беременных
- Куля О. О.**
Грудне вигодовування і алергія
- Кузнецова О. Д., Недельська С. М.**
Інформативність анамнестичних даних у дітей із сезонними проявами грибкової алергії
- 4 Nykonenko A. S., Nykonenko A. A., Gavrilenko B. S., Lozovoi A. I.**
64-multislice computed tomography: detection of coronary artery disease in patients with ischemic heart disease
- 9 Kyselov S. M.**
Gender peculiarities and prognostic value of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with acute Q-wave left ventricle myocardial infarction
- 14 Kuryata O. V., Grechanyk M. M.**
Functional condition of vascular endothelium in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease, depending on weight and influence of statin therapy
- 20 Vasilyeva L. L., Sapozhnychenko L. V., Kalashnykova O. S., Dzyak V. G., Pyvovarova S. O.**
Structural and functional characteristics of myocardium in patients with different forms of atrial fibrillation
- 25 Syvolap V. D., Lashkul D. A.**
Risk factors of the renal dysfunction formation in patients with ischemic chronic heart failure
- 31 Fedorov S. V., Kovalchuk L. Ye.**
Monocytes/macrophages karyologic indices in patients with chronic heart failure
- 34 Neryanova Yu. N.**
Prognosis of peracute period of brain ischemic atherothrombotic stroke course on the ground of TNF- α serum levels detection in the first day of disease
- 38 Zavgorodnja N. G., Sarzhevskiy A. S.**
Results of phacoemulsification of cataract complicated by lens subluxation depending on the ring setting method
- 42 Denisova O. O.**
Optimization of the surgical treatment of optic neuropathy in patients with myopia high degree
- 47 Ryazanov D. Yu., Mamunchak O. V., Yakunich A. N., Smirnova D. A.**
Method for radical surgical treatment of lower limbs varicose disease
- 51 Pertsov I. V., Ivakhnenko D. S.**
Restorative surgery of combined injuries of neurovascular structures of limbs
- 55 Sikalo Yu. K., Stanislavchuk M. A.**
Correlation of melatonin and TNF- α levels with characteristics of sleep in patients with rheumatoid arthritis
- 59 Bobrik Yu. V.**
Catamnestic analysis of the effectiveness of complex rehabilitation of patients with vertebrogenic dorsalgia, radiculopathy
- 62 Markowski V. D., Kupriyanova L. S.**
Influence of the mother's endocrine pathology on the formation of the fetal internal organs
- 66 Syusyuka V. G.**
Estimation of the mutual influence of sympathoadrenal system and psychoemotional state of the pregnant women
- 70 Kulia O. O.**
Breast feeding and allergy
- 75 Kuznietsova O. D., Nedelska S. M.**
Informativeness of anamnestic data in children with seasonal symptoms of mold allergy

Курочкин М. Ю., Давыдова А. Г., Городкова Ю. В.
Эфферентные методы детоксикации и оценка эффективности интенсивной терапии у детей с бактериальными токсикозами

Резниченко Н. Ю.

Вплив недостатнього вживання овочів і фруктів на стан шкіри та загальний стан здоров'я чоловіків

Севальнев А. І., Шаравара Л. П., Черняк І. А.
Зниження впливу професійних ризиків на здоров'я працівників модернізованого металургійного підприємства

Шишкін М. А.

Патогістологічні та імуногістохімічні особливості прогресії хронічного вірусного гепатиту С

Вопросы фармации

Портная Е. П., Васюк С. А.

Спектрофотометрическое определение β-аланина по реакции с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфоокислоты

Носуленко І. С., Воскобойник А. Ю., Антупенко А. Н., Берест Г. Г., Коваленко С. І.

Методология поиска противоопухолевого действия (2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил)тионов с помощью QSAR и докинговых исследований

Обзоры

Михайловська Н. С., Шевченко І. О., Зеленина О. О.

Патогенетичний взаємозв'язок ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому

Макарова М. О., Лятурина О. В., Спакхі О. В.

Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія

79 *Kurochkin M. Yu., Davydova A. H., Horodkova Yu. V.*
Efferent detoxification methods and evaluation of the intensive therapy efficacy in children with bacterial toxemia

83 *Reznichenko N. Yu.*

The impact of insufficient consumption of vegetables and fruits on the skin condition and overall health of males

87 *Sevalnev A. I., Sharavara L. P., Cherniak I. A.*

Reducing the impact of professional risks on health of workers of modernized metallurgical concern

91 *Shishkin M. A.*

Pathohistological and immunohistochemical features of chronic hepatitis C progression

Problems of pharmacy

95 *Portna K. P., Vasyuk S. O.*

β-alanine spectrophotometric determination in reaction with sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid

99 *Nosulenko I. S., Voskoboynik O. Yu., Antypenko O. M., Berest G. G., Kovalenko S. I.*

Methodology for prediction of anticancer action of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazolin-6-yl)thiones via QSAR and docking studies

Review

105 *Mykhailovskaya N. S., Shevchenko I. O., Zelenina O. A.*

Pathogenetic relationship between coronary heart disease and osteopenic syndrome

111 *Makarova M. O., Liaturynska O. V., Spakhy O. V.*

Necrotizing enterocolitis. Roentgenologic, ultrasonic and laboratory methods of the examination, laparocentesis and laparoscopy

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.sjfactor.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-meditsinskii-zhurnal>



УДК 616.132.2-06:616.12-005.4]-073.756.8:004.382

А. С. Никоненко¹, А. А. Никоненко², Б. С. Гавриленко³, А. И. Лозовой³

Диагностика поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с помощью мультисрезовой компьютерной томографии

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования,²Запорожский государственный медицинский университет,³Медицинский центр «ЭнаМед», г. Запорожье**Ключевые слова:** томография сердца, диагностика, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, коронарная артерия.

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности во всем мире. Благодаря разработке и внедрению во врачебную практику мультиспиральных компьютерных томографов, выполняющих 64 и более срезов, появилась возможность проведения неинвазивных исследований коронарных артерий. Цель работы – выяснение диагностических возможностей 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа (Optima 660 (GE, США)) в верификации степени тяжести поражения коронарных артерий у больных с доказанной ишемической болезнью сердца. Изучили степень выраженности стенозов и кальциноза коронарных артерий, центральную гемодинамику. Проведен анализ результатов обследования 65 больных ишемической болезнью сердца, из которых у 30,8% в анамнезе был инфаркт миокарда. По данным 64-срезовой мультиспиральной компьютерной томографии установлено, что у 90,0% больных, перенесших инфаркт миокарда, и у 32,5% пациентов с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца имеют место стенозы коронарных артерий $\geq 50\%$. Это свидетельствует, что мультиспиральная компьютерная томография обладает достаточной специфичностью в диагностике окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий и может быть использована для скрининговых обследований у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь.

Діагностика ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою мультисрезової комп'ютерної томографії

О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, Б. С. Гавриленко, А. І. Лозовий

Нині смертність від серцево-судинних захворювань посідає провідні місця в структурі загальної смертності у світі. Завдяки розробці і запровадженню в лікарську практику мультиспиральних комп'ютерних томографів, що виконують 64 і більше зрізів, стало можливим здійснення неінвазивних досліджень коронарних артерій. Мета роботи полягала у з'ясуванні діагностичних можливостей 64-зрізового мультиспирального комп'ютерного томографа (Optima 660 (GE, США)) у верифікації ступеня тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця, що доведена. Вивчили ступінь вираженості стенозів і кальцинозу коронарних артерій, центральну гемодинаміку. Проаналізували результати обстеження 65 хворих на ішемічну хворобу серця, серед них 30,8% мали в анамнезі інфаркт міокарда. За даними 64-зрізової мультиспиральної комп'ютерної томографії визначили, що у 90,0% хворих, які мали інфаркт міокарда, й у 32,5% пацієнтів із клінічними проявами ішемічної хвороби серця визначають стенози коронарних артерій $\geq 50\%$. Це свідчить, що мультиспиральна комп'ютерна томографія характеризується достатньою специфічністю в діагностиці оклюзійно-стенотичних уражень коронарних артерій і може використовуватися для скринінгових обстежень у пацієнтів із можливою ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: томографія серця, діагностика, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, коронарна артерія.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 4–8

64-multislice computed tomography: detection of coronary artery disease in patients with ischemic heart disease

A. S. Nykonenko, A. A. Nykonenko, B. S. Gavrilenko, A. I. Lozovoi

At present time, the death rate from cardiovascular disease occupies leading position in the structure of total mortality worldwide. The opportunity to conduct non-invasive studies of the coronary arteries has appeared through the development and implementation of multislice computed tomography (MSCT) into medical practice, which carry 64 or more sections.

Aim. The purpose of this research is the identification of diagnostic capabilities of 64-slice MSCT in the verification of the severity of coronary artery lesions in patients with proven coronary artery disease.

Methods and results. The study has been conducted on a 64-slice CT scanner Optima 660 (GE, USA). The degree of stenosis and calcification of the coronary arteries and also central hemodynamics have been studied. The analysis of survey results of 65 patients with coronary heart disease (30.8% of patients had a history of myocardial infarction) has been carried out. The average age of patients in observation group was 60.2 ± 10.56 years. Male patients were dominated (75.4%). According to the 64-slice MSCT it has been found that coronary artery stenosis occurs $\geq 50\%$ in 90.0% of patients with myocardial infarction, and in 32.5% of patients with symptomatic coronary artery disease.

Conclusion. Therefore, MSCT has sufficient specificity in the diagnosis of occlusive and stenotic lesions of the coronary arteries, and can be used for screening patients with suspected coronary artery disease.

Key words: Cardiac Imaging Techniques, Coronary Artery Disease, Diagnosis, Myocardial Infarction, Coronary Vessels.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 4–8

В Украине смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 67%, а наиболее распространенной нозологией является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Бессимптомное и/или малосимптомное течение этого заболевания, особенно в дебюте, обуславливает сложность

своевременной его диагностики. В связи с этим в последние годы возрастает интерес к скрининговым исследованиям с помощью неинвазивных методик, в том числе мультиспиральной компьютерной томографии (коронарографии).

В 1990-х годах, наряду с инвазивной коронарной ангиогра-



фией, для визуализации коронарных артерий использовали электронно-лучевые томографы, которые, хотя и отличались высокой скоростью сканирования, были ограничены в получении ультратонких срезов (толщина срезов была не менее 1,5 мм). Этот недостаток негативно сказывался на качестве получаемых изображений [1].

В последние годы для изучения коронарных артерий применяют мультисрезовые компьютерные томографы (МСКТ), синхронизированные с ЭКГ. В первой публикации, посвященной исследованию коронарных артерий на МСКТ (2000), описаны возможности 4-срезового [2], позже (2003) – 16-срезового томографа [3]. В 2006 г. появились первые результаты исследований на 64-срезовых МСКТ [4], которые наиболее часто используются в Западной Европе и Северной Америке для скрининга поражений коронарных артерий.

Метод МСКТ обладает высоким временным (в пределах 165 мс) и пространственным разрешением (0,40–0,625 мм), что позволяет с высокой точностью оценивать состояние коронарных артерий и других структур сердца [5].

По данным различных авторов, чувствительность 64-срезового МСКТ в оценке состояния коронарных артерий колеблется от 82% до 99%. Показатель прогностического значения отрицательного результата (NPV) для МСКТ стремится к 100% [6], а это значит, что при отсутствии патологических изменений на срезах с высокой степенью достоверности возможно исключить коронарный стеноз.

В отличие от инвазивной коронарной ангиографии, МСКТ позволяет оценить состояние просвета коронарных артерий вплоть до ветвей 3 порядка, а также предоставить информацию об изменениях стенок венечных сосудов. В ходе сканирования возможно получить данные о работе левых отделов сердца, клапанного аппарата, магистральных сосудов, что позволяет проводить дифференциальную диагностику коронарных, кардиальных, а порой и экстракардиальных причин заболевания. Авторы [5] отмечают высокую ценность метода для оценки состояния шунтов и стентов.

Работа с полученными данными проводится на статических изображениях высокого качества. Постоянно совершенствуется программное обеспечение томографов, позволяющее осуществлять необходимые измерения и анализировать обнаруженные изменения.

В то же время метод имеет ряд ограничений. Факторами, снижающими точность исследования, остаются высокая частота сердечных сокращений (выше 65 уд/мин), нарушения сердечного ритма и ожирение. Естественно, больным с аллергией на йод исследование противопоказано, как, впрочем, и традиционная коронарография. Специальная подготовка к исследованию не требуется. Если частота сердечных сокращений выше 65 уд/мин, необходимо предварительное назначение бета-блокаторов.

Как правило, исследование с помощью 64-срезового МСКТ выполняется быстро. Собственно сканирование проводится за 5–10 секунд. Пациенты хорошо переносят процедуру.

Цель работы

Выяснение диагностических возможностей 64-срезового МСКТ в верификации степени тяжести поражения коронарных артерий у больных с доказанной ИБС.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 65 больных ИБС, из них мужчин – 49 (75,4%), женщин – 16 (24,6%). Средний возраст составил $60,20 \pm 10,56$ года (от 27 до 81 года). У 20 (30,8%) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 4 (6,1%) – острый коронарный синдром. У 42 (64,6%) больных диагностировано сочетание ИБС и гипертонической болезни.

Критерии включения в исследование: доказанная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Критерии исключения: аритмии любого генеза, аллергические реакции на йод-содержащие препараты, тяжелая хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Исследования выполнены на 64-срезовом спиральном компьютерном томографе Optima 660 (GE, США). Проведен анализ коронарных артерий, изучена сократительная функция левого желудочка. Всем больным исследование выполнено в плановом порядке после назначения комплексной терапии с включением бета-блокаторов с целью снижения ЧСС до 60 уд/мин и умеренного седирования (безрецептурные препараты). Перед исследованием использовали аэрозольную форму нитратов. Применяли стандартный протокол с ЭКГ синхронизацией: напряжение на рентгеновскую трубку составляло 120 kVp, сила тока – 440 mAs, скорость вращения трубки – 0,35 с. Толщина срезов – 0,625 мм с интервалом 0,625 мм. Поле зрения – от 17 до 20 см. Внутривенно через локтевую вену пациенту вводили 100 мл контрастного вещества (ультравист 370, Bayer, ФРГ) с последующим «болусом» в виде 50 мл физиологического раствора, скорость введения – 5 мл/с. Начало сканирования определяли с помощью автотрекинга, через 8 секунд после достижения 200 Нч плотности в восходящей аорте. Далее выполнена реконструкция с получением данных в фазах от 0% до 90% интервала R-R с промежутками в 10%. Работу с полученными изображениями проводили на рабочей станции AW Discovery с программным обеспечением Volume Share 5. На аксиальных срезах выполнена систолическая оценка функции левого желудочка (с помощью программного обеспечения рассчитывали показатели сократимости левого желудочка). Оценивали состояние межпредсердной и межжелудочковой перегородки, функции аортального клапана. Измеряли диаметр легочной артерии, корня аорты и нисходящего отдела грудной аорты. Оценивали состояние легочных артерий на предмет эмболии. С помощью программного обеспечения последовательно выполнили построение 3D моделей сердца, коронарных артерий, 2D-реконструкцию, оценили состояние стенки коронарной артерии, установили наличие стеноза, его степень, извитость артерии, анатомическое расположение, возможную интрамиокардиальную локализацию сосуда. Обнаруженные субинтимальные атеросклеротические бляшки оценивали как начальные признаки атеросклероза. Клинически значимыми стенозами считали сужения коронарных артерий более 50%. Кальциноз коронарных артерий классифицировали по двум критериям – умеренный и выраженный. Выраженным кальцинозом считали множественные участки кальциноза в 2 и более коронарных артериях.

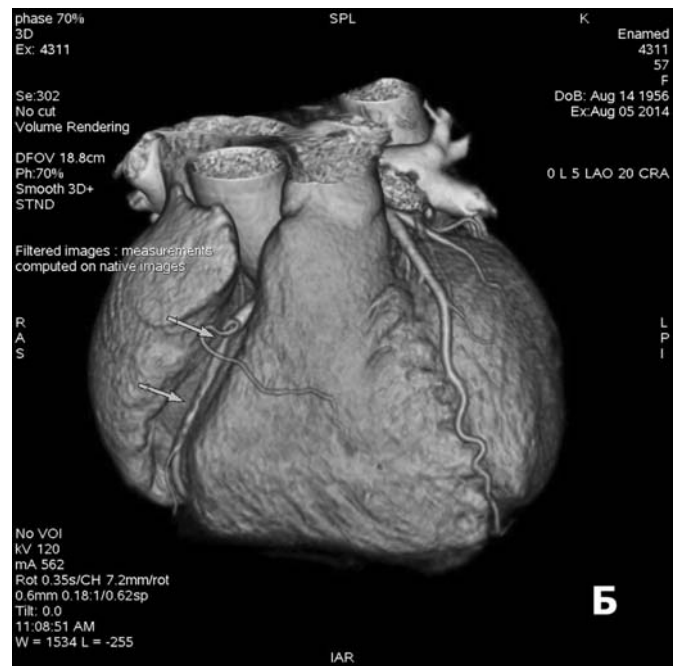
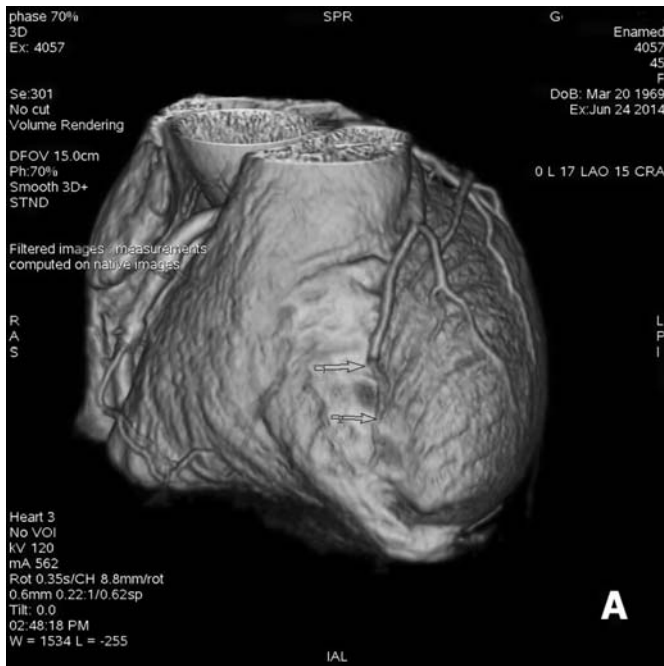


Рис. 1. 3D-реконструкция сердца и коронарных артерий. Стеноз передней межжелудочковой артерии (А), стеноз правой коронарной артерии (Б).

Обработка материала выполнена с использованием программы статистического анализа «STATISTICA 6,0» for Windows (StatSoft.Inc., США, лицензия №АХХR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

Все исследования проведены амбулаторно и не требовали госпитализации пациентов. Длительность исследования составила в среднем не более 15 минут. Обработка и трактовка специалистом полученных данных занимала от 30 до 55 минут на одно исследование, что обусловлено выполнением сложных 3D реконструкций, оценкой коронарного русла в

разных фазах (от 40 до 70 фаз) для достоверного установления степени стеноза коронарной артерии.

В результате анализа сократимости левого желудочка установлено увеличение конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объемов (КДО) левого желудочка (ЛЖ): КСО – $76,7 \pm 35,7$ мл (от 28,0 до 163,4 мл), КДО – $189,2 \pm 45,5$ мл (от 123 до 300 мл). Ударный объем составил $113,3 \pm 22,6$ мл (от 76 до 162 мл). Фракция выброса ЛЖ – $61,3 \pm 10,5\%$ (от 37,6 до 81,0%). Масса миокарда ЛЖ была в пределах нормы – $113,2 \pm 29,2$ г (от 70,2 до 200,0 г). Патологических токов крови через межпредсердную или межжелудоч-

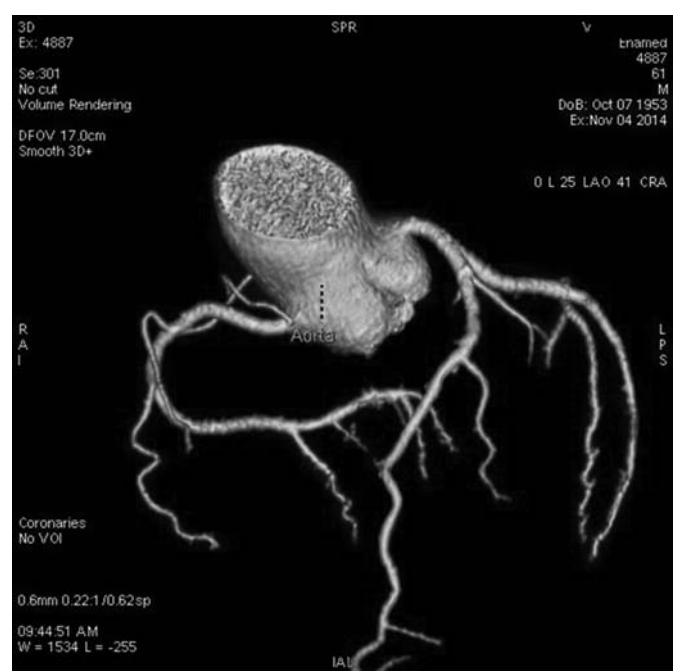
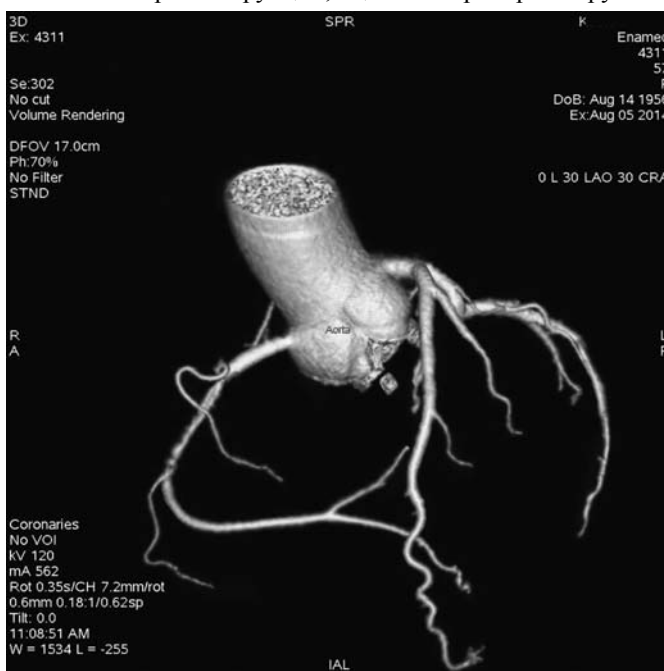


Рис. 2. 3D-реконструкция коронарных артерий.



ковую перегородку не обнаружили. В одном случае (1,5%) установлен субкритический стеноз аортального клапана, у 7 больных (10,8%) – кальциноз аортального клапана без видимого нарушения его функции. У двух больных (3,1%) имела место аневризма ЛЖ с пристеночным тромбом. Отмеченные изменения характерны для пациентов с ИБС. При анализе русла легочной артерии патологические изменения не обнаружены. Восходящий отдел аорты – 34,3±3,8 мм (от 24,2 до 42,0 мм), признаки расширения аорты установлены у 31,0% больных. Диаметр нисходящей аорты – 26,5±3,8 мм (от 21 до 37 мм).

Результаты анализа состояния коронарных артерий. В большинстве случаев тип кровоснабжения сердца левый – 39 (60,0%) больных. Для получения более достоверного результата анализ состояния коронарных артерий проводили по специально разработанной методике:

- визуализация венечных сосудов на 3D реконструкции сердца с коронарными артериями (рис. 1),
- чистая 3D реконструкция коронарных артерий (рис. 2),
- оценка процента стеноза путем анализа аксиальных и сагиттальных срезов в 2D режиме (free hand) и комбинированном режиме: lumen и curved format (рис. 3).

Это позволило выделить варианты строения коронарного русла: интрамиокардиальное расположение участка передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) – у 3 (4,6%) пациентов; атипичное строение правой коронарной артерии – у 1 (1,5%) больного.

Из 65 обследованных у 33 (50,8%) установлены клинически значимые стенозы более 50% просвета артерии, из них у 10 (6,5%) имело место сочетанное поражение правой и левой коронарной артерии. У 22 (33,8%) больных обнаружены стенозы менее 50%, у 7 (10,8%) пациентов – лишь начальные признаки атеросклеротического пора-

жения коронарных артерий. У 3 (4,6%) больных причиной стенокардии был не стенозирующий коронаросклероз, а интрамиокардиальное расположение коронарной артерии.

Согласно поставленной цели исследования выполнен анализ степени поражения коронарных артерий в зависимости от формы ИБС (табл. 1).

Таблица 1

Степень поражения коронарных артерий в зависимости от формы ИБС (n=65)

Показатель	Стеноз коронарной артерии		Кальциноз коронарных артерий		
	≥50%	≤50%	не выявлен	умеренный	выраженный
ИБС, стенокардия, (n=43)	14(32,5%)	29(67,4%)	16(37,2%)	14(32,5%)	13(30,2%)
ИБС, ПИКС, (n=22)	20(90,9%)	2(9,1%)	4(18,2%)	8(36,4%)	10(45,4%)

Группы больных со стенокардией (n=43) и перенесших инфаркт миокарда (n=22) не имели достоверных различий по возрасту. В группе больных с постинфарктным кардиосклерозом клинически значимые стенозы (≥50%) обнаружены у 90,9% больных, почти половина из них (45,4%) имели выраженный коронарный кальциноз. У пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС, но без инфаркта миокарда в анамнезе преобладали клинически незначимые стенозы (до 50%) – у 67,4%, при этом 16 (37,2%) больных не имели кальциноза коронарных артерий, умеренный коронарный кальциноз установлен у 14 (32,5%), выраженный коронарный кальциноз – у 13 (30,2%) Все больные перенесли исследование хорошо, осложнений не было.



Рис. 3. 2D-реконструкция. А – стеноз правой коронарной артерии, Б – окклюзия правой коронарной артерии.



Заключение

Проведенное МСКТ исследование 65 пациентов с различными клиническими формами ИБС во всех 100% случаях обнаружило поражение коронарных артерий. У пациентов с клиническими проявлениями ИБС в 32,5% случаев установлены стенозы коронарных артерий более 50%, в остальных – менее 50%. Коронарный кальциноз имели 70,0% больных.

Полученные данные позволяют утверждать, что даже после проведения скрининговой МСКТ речь идет о необходимости хирургической коррекции у каждого третьего (32,5%) больного ИБС и динамического наблюдения (МСКТ 1 раз в год) с коррекцией медикаментозной терапии у 67,4% пациентов с манифестной ИБС.

Клиника ИБС в 3 случаях была связана с интрамиокардиальным расположением коронарной артерии. Таким образом, на основании анализа степени поражения коронарных артерий по данным МСКТ возможно планирование хирургического лечения, частоты повторных неинвазив-

ных коронарографий, а также коррекция противосклеротической терапии.

Метод МСКТ – не только информативный, но и безопасный неинвазивный метод исследования коронарных артерий. Ему следует отдать предпочтение перед традиционной коронароангиографией при диагностике впервые диагностированной стенокардии, у лиц молодого возраста с клиникой стенокардии неустановленного генеза.

С нашей точки зрения, достоверность полученных результатов МСКТ коронарографии можно существенно повысить путем жесткого контроля ЧСС (желательный диапазон – 50–55 ударов в минуту), отбора больных без аритмии, умеренной седацией пациента за день до и во время исследования, четкого соблюдения рекомендованного протокола сканирования. Тщательная 3D реконструкция и анализ обнаруженных стенозов в 40–70 фазах позволит более точно установить степень стеноза. Анализ данных МСКТ должен выполняться с учетом клиники и анамнеза заболевания.

Список литературы

1. Ethan J. Halpern. Key Issues in Cardiac CT. In: Clinical Cardiac CT Anatomy and Function / Ethan J. Halpern. – New York ; Stuttgart : Thieme, 2011. – P. 1–2.
2. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience / B. Ohnesorge, T. Flohr, C. Becker et al. // Radiology. – 2000. – № 217. – P. 564–571.
3. Advances in cardiac imaging with 16-section CT systems / T.G. Flohr, U.J. Schoepf, A. Kuettner et al. // Acad Radiol. – 2003. – №10. – P. 386–401.
4. Coronary Angiography with 64-MDCT: Assessment of vessel visibility / H.K. Pannu, J.I. Jacobs, S. Lai, E.K. Fishman // AJR. – 2006. – №187. – P. 119–126.
5. Синицин В.Е. Компьютерно-томографическая ангиография: новое место в диагностике заболеваний сердца и коронарных артерий / В.Е. Синицин // Променева діагностика, променева терапія. – 2010. – № 3–4, – P. 23–27.
6. CT of coronary artery disease / G. Bastarrica, Y.S. Lee, W. Huda et al. // Radiology. – 2009. – № 253. – P. 317–338.

References

1. Ethan, J. Halpern. (2011). *Key Issues in Cardiac CT. In: Clinical Cardiac CT Anatomy and Function*. New York; Stuttgart: Thieme.
2. Ohnesorge, B., Flohr, T., Becker, C. Kopp, A. F., Schoepf, U. J., Baum, U., et al. (2000) Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology*, 217, 564–571. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv30564>.
3. Flohr, T. G., Schoepf, U. J., Kuettner, A., Halliburton, S., Bruder, H., Suess, C., et al. (2003). Advances in cardiac imaging with 16-section CT systems. *Acad Radiol*, 10, 386–401.
4. Pannu, H. K., Jacobs, J. E., Lai, S., & Fishman, E. K. (2006). Coronary CT Angiography with 64-MDCT: Assessment of vessel visibility. *AJR*, 187, 119–126.
5. Sinicin, V. E. (2010). Komp'yuterno-tomograficheskaya angiografiya: novoe mesto v diagnostike zabolevanij serdca i koronarnykh arterij [CT angiography: a new place in the diagnosis of diseases of the heart and coronary arteries]. *Promeneva diahnozytika, promeneva terapiia*, 3–4, 23–27. [in Ukrainian].
6. Bastarrica, G., Lee, Y. S., Huda W., et al. (2009). CT of coronary artery disease. *Radiology*, 253, 317–338.

Сведения об авторах:

Никоненко А.С., д. мед. н., профессор, ректор, Запорожская медицинская академия последипломного образования, академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины.

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

Гавриленко Б.С., к. мед. н., ассистент курса рентгенологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Лозовой А.И., врач-кардиолог высшей категории, главный врач медицинского центра «ЭнаМед».

Відомості про авторів:

Никоненко О.С., д. мед. н., професор, ректор, Запорізька медична академія післядипломної освіти, академік НАМН України, чл.-корр. НАН України.

Никоненко А.О., д. мед. н., доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: 00106@mail.ru.

Гавриленко Б.С., к. мед. н., асистент курсу рентгенології, Запорізький державний медичний університет.

Лозовий А.І., лікар-кардіолог вищої категорії, головний лікар медичного центру «ЕнаМед».

Information about authors:

Nykonenko A.S., MD, PhD, DSci, Professor, Chancellor of Zaporizhia Medical Academy of Post Graduate Education, Academician of NAMS of Ukraine, the Corresponding Member of NAS of Ukraine.

Nykonenko A.A., MD, PhD, DSci, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhia State Medical University.

E-mail: 00106@mail.ru.

Gavrilenko B.S., MD, PhD, Assistant of the radiology course, Zaporizhzhia State Medical University

Lozovoj A.I., Doctor of higher category with a specialization in cardiology, The chief medical officer of the medical center «EnaMed».

Поступила в редакцию 02.12.2014 г.



УДК 616-074:577.152.1[:616.127-005.8-031.82-055

С. М. Кисельов

Гендерні особливості і прогностичне значення системи матричних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка

*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** післяінфарктна аневризма, матрична металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїнази-1.

Матричні металопротеїнази відіграють ключову роль у післяінфарктному ремоделюванні серця. З метою вивчення гендерних і вікових особливостей матричних металопротеїназ та їх інгібіторів і визначення їхньої прогностичної значущості щодо формування аневрими лівого шлуночка у 76 хворих на Q-інфаркт міокарда імуноферментним методом вивчали сироватковий вміст ММП-9 і ТІМП-1 залежно від статі та віку. У першу добу захворювання виявили вищі концентрації ММП-9 і ТІМП-1 у жінок старшої вікової групи. На 10 добу захворювання за умови формування аневрими у чоловіків і жінок будь-якого віку відзначили збільшення сироваткового вмісту ММП-9 та зниження концентрації ТІМП-1. Це свідчить про потужний прогностичний потенціал ММП-9 і ТІМП-1 щодо формування післяінфарктної аневрими, особливо у жінок старшої вікової групи.

Гендерные особенности и прогностическое значение системы матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных острым Q-инфарктом миокарда левого желудочка

С. М. Киселев

Матричные металлопротеиназы играют ключевую роль в постинфарктном ремоделировании сердца. С целью изучить гендерные и возрастные особенности матричных металлопротеиназ и их ингибиторов и определить их прогностическую значимость в отношении формирования аневризмы левого желудочка у 76 больных Q-инфарктом миокарда иммуноферментным методом изучали сывороточный уровень ММП-9 и ТИМП-1 в зависимости от пола и возраста. В 1 сутки заболевания отмечены более высокие концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у женщин старшей возрастной группы. На 10 сутки заболевания при условии формирования аневризмы у мужчин и женщин любого возраста установлено увеличение сывороточного уровня ММП-9 и снижение концентрации ТИМП-1. Это свидетельствует о мощном прогностическом потенциале ММП-9 и ТИМП-1 в отношении формирования постинфарктной аневризмы, особенно у женщин старшей возрастной группы.

Ключевые слова: постинфарктная аневризма, матричная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 9–13*

Gender peculiarities and prognostic value of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with acute Q-wave left ventricle myocardial infarction

S. M. Kyselov

Matrix metalloproteinases play a key role in postinfarction remodeling of the heart.

The aim was to study gender and age peculiarities of matrix metalloproteinases and their inhibitors, and determine their prognostic value in post-infarction aneurysm of the left ventricle formation.

Methods and results. 76 patients with Q-wave myocardial infarction was studied by immunoassay analysis serum levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors depending on patients sex and age. On the 1st day of the disease higher concentrations of MMP-9 and TIMP-1 were determined in women of elder age group. On the 10th day of the disease, in case of aneurysm formation, as in men, as women of any age, increasing of MMP-9 and decreasing of TIMP-1 levels was determined.

Conclusion. Powerful prognostic potential of MMP-9 and TIMP-1 in post-infarction aneurysm formation was determined especially in women of elder age group.

Key words: Heart Aneurysm, Matrix Metalloproteinase-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 9–13*

Інфаркт міокарда (ІМ) залишається однією з провідних причин інвалідації та смертності населення в багатьох країнах світу та в Україні зокрема [3]. Формування аневрими лівого шлуночка (ЛШ), що ускладнює перебіг захворювання, значно знижує ефективність найсучасніших методів лікування та погіршує прогноз. Нині відомо, що значущу роль у формуванні аневрими ЛШ відіграє деструкція екстрацелюлярного матриксу, регуляція якого підконтрольна системі матричних металопротеїназ (ММП) та їх тканинних інгібіторів (ТІМП) [5]. Протягом експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що після ІМ експресія ММП-9 підвищується вже через декілька годин і чітко корелює з важкістю регіонарного вентрикулярного ремоделювання, фракцією викиду та розміром післяінфарктної дилатації порожнин ЛШ [6]. Активність ММП-9 регулюється

ся, зокрема, ендогенними інгібіторами, найбільш вивченим із них є тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (ТІМП-1). У дослідженні AteroGene виявлено, що ММП-9 і ТІМП-1 є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смерті в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і маркерами атеросклеротичного ураження коронарного русла. Дослідження LIPID підтвердило значення цих сполук як незалежних предикторів несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІМ [7].

Мета роботи

Вивчити гендерні та вікові особливості системи ММП-9/ТІМП-1 та визначити їхню прогностичну значущість щодо формування аневрими лівого шлуночка у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда.

**Пацієнти і методи дослідження**

Під спостереженням перебували 76 хворих (48 чоловіків і 28 жінок, середній вік – 68,3±6,2 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка, 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 призначали 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)». Критерії залучення у дослідження: гострий Q-інфаркт міокарда в перші 24 години після виникнення, вік старше за 18 років, синусовий ритм, підписана інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: серцева недостатність III–IV функціонального класу (NYHA), фракція вигнання ЛШ <30%, неконтрольована артеріальна гіпертензія, некомпенсований цукровий діабет, важкі захворювання печінки і нирок, онкологічні захворювання, інфекційні захворювання, перенесений протягом 3 місяців геморагічний інсульт або черепно-мозкова травма, швидкість клубочкової фільтрації <35 мл/хв/м², кардіогенний шок.

Після підписання інформованої згоди всім пацієнтам здійснили клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ, забір зразків крові в день госпіталізації, а також встановлення діагнозу гострий Q-інфаркт міокарда. Як кінцеву точку використовували формування аневризми ЛШ.

Після встановлення діагнозу у силіконові пробірки відбирали зразки крові для наступного визначення рівнів ММП-9 та ТІМП-1, центрифугували протягом 15 хвилин на швидкості 3000 об/хв. Потім сироватку крові заморожували і зберігали при температурі -28°C. Вміст ММП-9 та ТІМП-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов).

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc, США). Характер розподілу пере-

мінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика наведена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення (M±SD), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me (Q₂₅ – Q₇₅). Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна – Уїтні та Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при p<0,05. Для визначення прогностичного значення показників використовували мультиваріантний регресійний аналіз.

Результати та їх обговорення

У хворих на ІМ без аневризми ЛШ під час порівняння концентрації ММП-9 у першу добу (табл. 1) між групами чоловіків і жінок загалом та у молодших за 60 років суттєвої різниці не виявили; серед осіб віком старше за 60 років встановили переважання у жінок (на 23,4%, p=0,03). Порівнюючи концентрації ММП-9 у першу добу (табл. 1) у чоловіків між різними віковими групами вірогідних відмінностей не відзначили, а у жінок суттєво більшу концентрацію виявили у старших за 60 років (на 16,0%, p=0,04).

Аналізуючи концентрації ММП-9 на десяту добу у хворих на ІМ без аневризми ЛШ (табл. 1) між групами чоловіків і жінок загалом та молодшими за 60 років, суттєвої різниці не виявили; серед осіб віком понад 60 років відзначили переважання у жінок (на 13,5%, p=0,05). Порівнюючи концентрації ММП-9 на десяту добу (табл. 1) у чоловіків і жінок різних вікових груп, суттєвих відмінностей не встановили.

У хворих на ІМ без аневризми ЛШ при порівнянні концентрації ММП-9 на першу та десяту добу встановили її суттєве зниження як серед чоловіків у загальній групі (на 15,2%, p=0,03), молодших за 60 років (на 21,5%, p=0,01) та старших за 60 років (на 12,7%, p=0,05), так і серед жінок у загальній групі (на 10,9%, p=0,05), молодшими за 60 років (на 16,3%, p=0,03) та старшими за 60 років (на 19,8%, p=0,02).

У хворих на ІМ з аневризмою ЛШ концентрація ММП-9 у першу добу (табл. 2) між групами чоловіків і жінок загалом та молодших за 60 років суттєвої різниці не виявили; у старших за 60 років відзначили переважання у жінок (на 12,7%, p=0,05). Порівнюючи концентрації ММП-9 у першу добу (табл. 2) у чоловіків і жінок різних вікових груп,

Таблиця 1

Порівняльний аналіз концентрації ММП-9 залежно від статі та віку хворих на ІМ без аневризми ЛШ

Термін	Чоловіки			Жінки			p
	Уся група (n=14), нг/мл	<60 років (n=6), нг/мл	>60 років (n=8), нг/мл	Уся група (n=11), нг/мл	<60 років (n=6), нг/мл	>60 років (n=5), нг/мл	
	1	2	3	4	5	6	
1 доба	98,5 (93,1; 106,4)	103,4 (98,3; 110,9)	96,2 (90,7; 104,9)	105,1 (96,2; 112,3)	102,3 (97,1; 105,9)	118,7 (108,3; 128,5)	p ₁₋₄ >0,05; p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₆ =0,03; p ₂₋₃ >0,05 p ₅₋₆ =0,04
10 доба	83,5* (77,2; 89,7)	81,2* (80,1; 86,2)	83,9* (79,5; 87,6)	93,6* (82,9; 98,8)	85,6* (80,4; 91,2)	95,2* (90,2; 101,4)	p ₁₋₄ >0,05; p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₆ =0,05; p ₂₋₃ >0,05 p ₅₋₆ >0,05

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



Таблиця 2

Порівняльний аналіз концентрації ММП-9 залежно від статі та віку хворих на ІМ з аневризмою ЛШ

Термін	Чоловіки			Жінки			p
	Уся група (n=34), нг/мл	<60 років (n=15), нг/мл	>60 років (n=19), нг/мл	Уся група (n=17), нг/мл	<60 років (n=6), нг/мл	>60 років (n=11), нг/мл	
	1	2	3	4	5	6	
1 доба	95,9 (91,2; 99,3)	91,5 (86,7; 94,9)	97,8 (93,1; 102,5)	103,1 (97,2; 110,4)	100,8 (91,9; 102,5)	110,2 (103,1; 118,2)	$p_{1-4}>0,05$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}=0,05$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
10 доба	108,7* (101,8; 112,3)	102,3* (100,1; 107,5)	110,6 (101,9; 117,5)	111,5 (102,5; 118,6)	108,6* (107,3; 116,4)	127,3* (120,9; 132,5)	$p_{1-4}>0,05$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}=0,04$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ ($p<0,05$).

вірогідних відмінностей не виявили.

Порівнюючи концентрації ММП-9 на десяту добу у хворих на ІМ з аневризмою ЛШ (табл. 2) між групами чоловіків і жінок загалом та у молодших за 60 років, суттєвої різниці не встановили, у старших за 60 років визначили переважання у жінок (на 15,1%, $p=0,04$). Аналізуючи концентрації ММП-9 на десяту добу (табл. 2) у чоловіків і жінок між різними віковими групами, суттєвих відмінностей не виявили.

Порівнюючи концентрації ММП-9 на першу та десяту добу у хворих на ІМ з аневризмою ЛШ, встановили суттєві підвищення в чоловіків у загальній групі (на 13,3%, $p=0,03$) та у молодших за 60 років (на 11,8%, $p=0,01$), у старших за 60 років відмінності не були вірогідними; у жінок у загальній групі виявили тенденцію до збільшення вмісту ММП-9, а вірогідне підвищення вмісту ММП-9 визначили у молодших за 60 років (на 7,7%, $p=0,05$) та у тих, кому за 60 років (на 15,5%, $p=0,05$).

Результати свідчать про активніше збільшення концентрації ММП-9 у хворих старших вікових груп. Це, можливо, пояснюється більшим обсягом атеросклеротичного ураження коронарного русла, що розвивається з віком [8]. Для жінок старших вікових груп притаманна більш бурхлива реакція збільшення вмісту ММП-9 при виникненні ІМ. Імовірно, це зумовлюється різким зменшенням впливу естрогенового фону в періоді постменопаузи [4] або збільшенням активності процесів системного запалення в осіб цієї вікової групи [6]. За даними деяких авторів, пригнічення вмісту ММП-9, яке виявили на десяту добу у хворих на ІМ без

аневризми ЛШ, відбувається під впливом медикаментозних препаратів [8]. Однак ми встановили, що за наявності аневризми ЛШ концентрація ММП-9 підвищується, що, можливо, пояснює більшу активність процесів дезінтеграції міжклітинного матриксу та призводить до формування аневризми ЛШ.

Аналізуючи концентрації ТІМП-1 у першу добу у хворих на ІМ без аневризми ЛШ (табл. 3) у загальних групах чоловіків і жінок, встановили переважання у жінок (на 7,4%, $p=0,03$), у молодших за 60 років суттєвої різниці не виявили, серед старших за 60 років концентрації ТІМП-1 також переважали у жінок (на 12,6%, $p=0,05$). Порівнюючи концентрації ТІМП-1 у першу добу (табл. 3) у чоловіків і жінок, між різними віковими групами суттєвих відмінностей не встановили.

У хворих на ІМ без аневризми ЛШ під час порівняння концентрації ТІМП-1 на десяту добу (табл. 3) між групами чоловіків і жінок загалом, молодших за 60 років і старших за 60 років суттєвої різниці не виявили. Аналізуючи концентрації ТІМП-1 на десяту добу (табл. 3) у чоловіків і жінок, між різними віковими групами суттєвих відмінностей також не виявили.

Збільшення концентрації ТІМП-1 у хворих на ІМ на десяту добу захворювання пояснюється передусім тим, що він є незалежним маркером несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІМ [7]. Крім того, підвищення ТІМП-1 зумовлене механізмом зворотного зв'язку, за яким він має контролювати активність ММП-9 [2].

Таблиця 3

Порівняльний аналіз концентрації ТІМП-1 залежно від статі та віку хворих на ІМ без аневризми ЛШ

Термін	Чоловіки			Жінки			p
	Уся група (n=14), пг/мл	<60 років (n=6), пг/мл	>60 років (n=8), пг/мл	Уся група (n=11), пг/мл	<60 років (n=6), пг/мл	>60 років (n=5), пг/мл	
	1	2	3	4	5	6	
1 доба	65345,1 (65168,5; 65570,3)	66281,9 (66510,3; 66392,8)	64121,5 (63446,2; 64541,7)	70183,2 (69987,5; 70312,1)	67512,3 (67401,1; 67637,5)	72236,8 (72042,6; 72503,4)	$p_{1-4}=0,03$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}=0,05$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
10 доба	96723,5* (96431,2; 97002,9)	97514,1* (97292,3; 97615,5)	98996,2* (98853,1; 99110,2)	99429,5* (99253,8; 99600,5)	99728,7* (99545,5; 99965,5)	94221,3* (94123,2; 94345,6)	$p_{1-4}>0,05$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}>0,04$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ ($p<0,05$).



Порівнюючи концентрації ТІМП-1 на першу та десятю добу у хворих на ІМ без аневризми ЛШ, визначили її суттєве підвищення як у чоловіків у загальній групі (на 47,9%, $p=0,001$), молодших за 60 років (на 47,1%, $p=0,003$) та старших за 60 років (на 54,3%, $p=0,005$), так і у жінок у загальній групі (на 41,6%, $p=0,01$), молодших за 60 років (на 47,7%, $p=0,008$) та старших за 60 років (на 30,4%, $p=0,004$).

У хворих на ІМ з аневризмою ЛШ під час аналізу концентрації ТІМП-1 у першу добу (табл. 4) між загальними групами чоловіків і жінок виявили переважання у жінок (на 10,4%, $p=0,05$), у молодших за 60 років і старших за 60 років суттєвої різниці не визначили. Порівнюючи концентрації ТІМП-1 у першу добу (табл. 4) у чоловіків і жінок, між різними віковими групами суттєвих відмінностей не встановили.

Порівнюючи концентрації ТІМП-1 на десятю добу у хворих на ІМ з аневризмою ЛШ (табл. 4) між групами чоловіків і жінок загалом та молодших за 60 років, суттєвої різниці не виявили, серед старших за 60 років концентрації ТІМП-1 переважали у жінок (на 11,2%, $p=0,05$). Під час порівняння концентрації ТІМП-1 на десятю добу (табл. 4) у чоловіків і жінок між різними віковими групами суттєвих відмінностей також не встановили.

У хворих на ІМ з аневризмою ЛШ під час порівняння концентрації ТІМП-1 на першу та десятю добу встановили її суттєве збільшення як у чоловіків у загальній групі (на

30,7%, $p=0,02$), у молодших за 60 років (на 24,5%, $p=0,009$) та старших за 60 років (на 35,8%, $p=0,01$), так і у жінок у загальній групі (на 9,8%, $p=0,05$), у молодших за 60 років (на 14,8%, $p=0,02$) та старших за 60 років (на 19,0%, $p=0,04$).

Збільшення концентрації ТІМП-1 на 10 добу ІМ зумовлене, найімовірніше, механізмом зворотного зв'язку, котрий спрямований на регулювання надмірної активності ММП-9. Це підтверджується більш вираженими змінами цих показників у хворих без аневризми ЛШ.

Вищі концентрації ММП-9 та ТІМП-1 у хворих з аневризмою ЛШ та відомості фахової літератури, що свідчать про щільний кореляційний зв'язок із несприятливими типами ремоделювання [6], дають можливість припустити наявність певного прогностичного потенціалу цих маркерів щодо формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ.

За результатами мультиваріантного аналізу (табл. 5), найбільшу прогностичну значущість щодо формування аневризми ЛШ рівень ММП-9 має у жінок будь-якого віку ($BP=2,37$; 95% ДІ=1,68–3,03; $p=0,04$), до 60 років ($BP=1,86$; 95% ДІ=1,42–2,23; $p=0,05$) і, особливо, старшої вікової групи ($BP=3,45$; 95% ДІ=2,56–4,72; $p=0,001$), а також у чоловіків після 60 років ($BP=1,98$; 95% ДІ=1,05–2,85; $p=0,05$). Прогностичне значення сироваткової концентрації ТІМП-1 також було суттєвішим у жінок ($BP=2,98$; 95% ДІ=1,86–3,75; $p=0,05$) віком як до 60 років ($BP=1,75$; 95% ДІ=1,12–2,27; $p=0,03$), так і після 60 років ($BP=1,75$; 95% ДІ=1,12–2,27; $p=0,03$).

Таблиця 4

Порівняльний аналіз концентрації ТІМП-1 залежно від статі та віку хворих на ІМ з аневризмою ЛШ

Термін	Чоловіки			Жінки			p
	Уся група (n=34), пг/мл	<60 років (n=15), пг/мл	>60 років (n=19), пг/мл	Уся група (n=17), пг/мл	<60 років (n=6), пг/мл	>60 років (n=11), пг/мл	
	1	2	3	4	5	6	
1 доба	65326,3 (65217,1; 65420,6)	69241,8 (69059,3; 69428,5)	64318,5 (64024,3; 64733,2)	72110,4 (71985,3; 72352,5)	72946,2 (72596,6; 73303,3)	65119,1 (64989,5; 65228,3)	$p_{1-4}=0,05$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
10 доба	85372,6 (85191,2; 85522,3)	86232,7 (86092,5; 86410,6)	87338,5 (87214,5; 87456,3)	79223,1 (79003,2; 79438,7)	83765,8 (83421,9; 83992,6)	77514,2 (77289,5; 77732,9)	$p_{1-4}>0,05$; $p_{2-5}>0,05$ $p_{3-6}=0,05$; $p_{2-3}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ ($p<0,05$).

Таблиця 5

Прогностичне значення показників ММП-9/ТІМП-1 за результатами мультиваріантного аналізу

Показник	Група	BP	95% ДІ	p
ММП-9	Всі чоловіки	1,63	0,94–1,87	0,06
	Чоловіки <60 років	1,42	0,87–2,34	0,09
	Чоловіки >60 років	1,98	1,05–2,85	0,05
	Всі жінки	2,37	1,68–3,03	0,04
	Жінки <60 років	1,86	1,42–2,23	0,05
	Жінки >60 років	3,45	2,56–4,72	0,001
ТІМП-1	Всі чоловіки	1,27	0,76–2,18	0,2
	Чоловіки <60 років	1,59	0,98–1,96	0,07
	Чоловіки >60 років	2,03	1,08–3,14	0,06
	Всі жінки	2,98	1,86–3,75	0,05
	Жінки <60 років	1,75	1,12–2,27	0,03
	Жінки >60 років	3,18	2,45–3,69	0,01

Примітки: BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал, p – критерій вірогідності відмінностей.



У нашому дослідженні вдалось виявити потужний прогностичний потенціал ММП-9 і ТІМП-1 щодо формування аневризми ЛШ після Q-інфаркту міокарда, особливо потужний у жінок старшої вікової групи. Результати збігаються з даними інших дослідників і вказують на можливість використання ММП-9 і ТІМП-1 як незалежних прогностичних маркерів несприятливого ремоделювання із формуванням аневризми ЛШ [1,6,7].

Висновки

У хворих на Q-інфаркт міокарда у першу добу захворю-

вання як із формуванням післяінфарктної аневризми, так і без неї встановили вищі концентрації ММП-9 і ТІМП-1 у жінок старшої вікової групи.

У хворих на Q-інфаркт міокарда на десяту добу захворювання за умови формування аневризми як серед чоловіків, так і серед жінок будь-якого віку визначили збільшення сироваткового вмісту ММП-9 та зниження концентрації ТІМП-1 на відміну від хворих без аневризми ЛШ.

Виявили потужний прогностичний потенціал ММП-9 і ТІМП-1 щодо формування аневризми ЛШ після Q-інфаркту міокарда, особливо у жінок старшої вікової групи.

Список літератури

1. Березин А.Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 100–103.
2. Рогова Л.Н. 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. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітико-статистичний посібник / під редакцією В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.
4. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women / K.K. Koh, J.Y. Ahn, M.H. Kang et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1423–1426.
5. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F.G. Spinale // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – №4. – P. 1285–1342.
6. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentations, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease / A. Tanindi, A. Sahinrslan, S. Elbeg, M. Cemri // *Open Crdiovasc Med. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 110–116.
7. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study / M.J. West, P.J. Nestel, A.C. Kirby et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 923–931.
8. Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men / P. Welsh, P.H. Whincup, O. Papacosta // *QJM.* – 2008. – Vol. 101. – P. 785–791.
1. Berezin, A. E., Samura, T. A. (2011) Prognosticheskij potencial markerov biomekhanicheskogo stressa u pacientov, perenesshikh Q-infarkt miokarda. Rezul'taty prognosticheskogo odnogodichnogo issledovaniya [Comparison of the prognostic potential of biomechanic stress markers - circulating stromelysin-1, matrix metalloproteinase-9 and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with acute Q-wave myocardial infarction. Results of cohort study]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 100–103. [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 [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (Review)]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 18(2), 86–89. [in Russian].
3. Kovalenko, V. M. & Kornatski, V. M. (Eds) (2014) Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-socialna i suspilno-politychna problema. Analityko-statystychnyi posibnyk [Cardiovascular system diseases as medicine-social and socio-political problem. Analytic-statistical textbook]. Kuiv [In Ukrainian].
4. Koh, K. K., Ahn, J. Y., Kang, M. H., Kim, D. S., Jin, D. K., Sohn, M. S., et al. (2001) Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.*, 88, 1423–1426. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02126-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02126-9).
5. Spinale, F. G. (2007) Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.*, 4(87), 1285–1342. doi: [10.1152/physrev.00012.2007](https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2007).
6. Tanindi, A., Sahinrslan, A., Elbeg, S., & Cemri, M. (2011) Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentations, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *Open Crdiovasc Med. J.*, 5, 110–116. doi: [10.2174/1874192401105010110](https://doi.org/10.2174/1874192401105010110).
7. West, M. J., Nestel, P. J., Kirby, A. C., Schnabel, R., Sullivan, D., Simes, R. J., et al. (2008) The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study. *Eur. Heart J.*, 29, 923–931. doi: [10.1093/eurheartj/ehn007](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn007).
8. Welsh, P., Whincup, P. H., Papacosta, O., Wannamethee, S. G., Lennon, L., Thomson, A., et al. (2008) Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men. *QJM*, 101, 785–791. doi: [10.1093/qjmed/hcn088](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn088).

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

Киселев С.М., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Information about author:

Kyselov S.M., MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцию 19.01.2015 г.



УДК [616.12–004.33:616.72–001.77:616–004.6]:[612.842:611.018.74]:616–052

А. В. Курята¹, М. М. Гречаник²**Функциональное состояния эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от массы тела и влияния статинотерапии**¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,²КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепропетровск**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелий сосудистый.

С целью оценить взаимосвязь функционального состояния эндотелия сосудов и массы тела у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и их динамику под влиянием статинотерапии обследовали 28 пациентов. У 20 больных определена эндотелийзависимая вазодилатация по результатам пробы с реактивной гиперемией и ее динамика в зависимости от индекса массы тела под влиянием статинотерапии. У 95% пациентов данной группы зафиксирована дисфункция эндотелия, которая ассоциировалась с избыточной массой тела. У больных ишемической болезнью сердца, неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением 1 степени на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг в течение 8 недель установлена более выраженная положительная динамика функции эндотелия (57%) в отличие от пациентов с избыточной массой тела (44%); кроме того, у них не отмечено повышение печеночных трансаминаз, требующих отмены препарата.

Функціональний стан ендотелію судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від маси тіла та впливу статинотерапії

О. В. Курята, М. М. Гречаник

З метою оцінки взаємозв'язку функціонального стану ендотелію судин і маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, а також їх динаміки під впливом статинотерапії обстежили 28 пацієнтів. У 20 хворих визначили ендотеліозалежну вазодилатацію за результатами проби з реактивною гіпертермією та її динаміку залежно від індексу маси тіла під впливом статинотерапії. У хворих на ішемічну хворобу серця, неалкогольну жирову хворобу печінки й ожиріння 1 ступеня під впливом терапії пітавастатином у дозі 2 мг протягом 8 тижнів виявили більш виражену позитивну динаміку функції ендотелію (57%) на відміну від хворих із надлишковою масою тіла (44%); крім того, у них не визначили підвищення печінкових трансаминаз, які потребували б відміни препарату.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендотелію судинний.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 14–19

Functional condition of vascular endothelium in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease, depending on weight and influence of statin therapy

O. V. Kuryata, M. M. Grechanyk

Aim. 28 Patients have been observed to examine correlation between functional condition of vascular endothelium, and weight in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease and also its dynamics under influence of statin therapy.

Methods and results. In 20 patients endothelium-dependent vasodilation (EDVD) has been detected based on reactive hyperemia and its dynamics depending on the body mass index under the influence of statin therapy.

Conclusion. In patients with ischemic heart disease, obesity and NAFLD first degree expressed positive dynamics on endothelial function (57%) in contrast to patients with overweight (44%) has been revealed during therapy with pitavastatin 2 mg for 8 weeks; besides an increase of hepatic transaminases has not been detected, which means that the abolition of the drug was not required.

Key words: Myocardial Ischemia, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Vascular Endothelium.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 14–19

Проблема профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) неизменно сохраняет свою актуальность, поскольку осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире. Однако рост заболеваемости гепатобилиарной системы в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы вызывает интерес у многих ученых в Украине и за рубежом. Особого внимания заслуживает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени; распространенность заболевания среди взрослого населения составляет 20–30% в Западной Европе, 15% – в странах Азии [1].

Одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия [2], которую диагностируют у 20–80% пациентов с НАЖБП. При этом печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии и одновременно является органом-мишенью, что приводит к развитию НАЖБП. В свою очередь, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) рассматривают как один из факторов субклинического атеросклероза, она лежит в основе развития сердечно-сосудистой патологии. По данным исследований, величина эндотелийзависимой вазодилатации была существенно снижена у больных с гистологически верифицированным стеатозом печени [3]. Доказана прямая зависимость между тяжестью НАЖБП, нарушением функции эндотелия



и сердечно-сосудистым риском. Известно, что индекс массы тела (ИМТ) – важный прогностический фактор выживания пациентов с ССЗ [4]. По результатам исследования Dionysos study, у пациентов с ожирением гистологически подтвержденный стеатоз печени диагностирован у 46% [5].

До настоящего времени не разработана стратификация факторов риска ССЗ при НАЖБП печени. По данным коронарографии тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС) коррелировала с проявлениями НАЖБП, но не с традиционными факторами риска [6].

В настоящее время вопросы медикаментозной коррекции и места различных групп препаратов в терапии атерогенной дислипидемии и ЭД у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП не решены. Вопрос использования статинов данной группой пациентов остается дискуссионным, учитывая риски гепатотоксичности.

На фармацевтическом рынке Украины зарегистрирован новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы IV поколения питавастатин под торговым названием Ливазо© (Recordati, Италия). Его отличие от других статинов в том, что он метаболизируется в гепатоцитах по системе цитохрома P450 (CYP) 2C9, а не всех CYP3A4 и образует неактивные метаболиты. Это снижает риски развития побочных эффектов его применения, особенно у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП [7].

Цель работы

Оценить взаимосвязь функционального состояния эндотелия сосудов и массы тела у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП и их динамику под влиянием статинотерапии.

Пациенты и методы исследования

Всего обследовали 28 пациентов. Первую группу составили 20 мужчин с документально подтвержденной ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) в сочетании с НАЖБП, возраст – от 46 до 67 лет (в среднем $55,00 \pm 6,05$ года); вторую группу – 8 пациентов с ИБС, но без НАЖБП, возраст – от 52 до 67 лет (в среднем – $58,8 \pm 5,1$ года).

Стенокардию напряжения II и III ФК диагностировали согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (ФК по NYHA) [8]. Клинико-диагностические мероприятия выполнены в соответствии с приказом МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. Критерии диагностики НАЖБП: избыточная масса тела, измерение окружности талии, биохимическое исследование крови, ультразвуковое сканирование печени [9].

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациента, наличие ИБС, НАЖБП. Критерии исключения: инфаркт миокарда в анамнезе сроком до 6 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе сроком до 6 месяцев, сахарный диабет, острая сердечная недостаточность, ожирение 4 степени, наличие вирусного гепатита, желчекаменная болезнь, оперативные вмешательства на органах гепатобилиарной системы в анамнезе, прием любых статинов за 4 недели до исследования.

Исследование проведено в 2 этапа. На 1 этапе оценивали эндотелий зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) у 20 пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП (группа 1) в отличие от 8

пациентов с ИБС без НАЖБП (группа 2). Для более детального анализа пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от ИМТ: подгруппу 1-А составили больные с ожирением 1 степени ($n=7$) (ИМТ = от 30,0 до 34,9 кг/м²), подгруппу 1-Б – 8 с избыточной массой тела (ИМТ = от 25,0 до 29,9 кг/м²). На 2 этапе исследования пациентам с ИБС в сочетании с НАЖБП ($n=20$) назначен препарат питавастатин (Ливазо©, Recordati, Италия) в средней дозе 2 мг в сутки с целью коррекции атерогенной дислипидемии. Результат оценивали через 8 недель наблюдения (согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза), промежуточная точка – 10–12-й день от начала лечения с исследованием уровня печеночных трансаминаз, глюкозы, креатинина и мочевины в сыворотке крови для оценки безопасности использования питавастатина.

Стабильная стенокардия напряжения II ФК установлена у 7 (35 %) пациентов в группе 1 и у 6 (75%) в группе 2, III ФК – у 13 (65%) в группе 1 и у 2 (25%) в группе 2; 2 стадия артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление (САД) 140–159 мм рт.ст.) – у 12 (60%) в группе 1 и у 3 (37,5%) в группе 2, 3 стадия (САД выше 160 мм рт.ст.) – у 8 (40%) в группе 1 и у 5 (62,5%) в группе 2; острый инфаркт миокарда в анамнезе (более 6 месяцев) – у 4 (20%) в группе 1 и у 4 (50%) в группе 2; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе у 4 (20%) в группе 1 и у 1 (12,5%) в группе 2; курильщиками были 9 больных (45%) в группе 1 и 2 (25%) в группе 2.

Лечение антигипертензивными препаратами получали все пациенты в обеих группах, при этом 15 (75%) больных в группе 1 и 6 (87%) в группе 2 данную терапию получали постоянно, и 5 (25%) в группе 1 и 1 (13%) в группе 2 – периодически. Большая часть больных принимала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 19 (95%) в группе 1 и 8 (75%) в группе 2, сартаны использовал 1 (5%) пациент в группе 1 и 2 (25%) в группе 2, блокаторы кальциевых каналов – 15 (75%) больных в группе 1 и 4 (50%) в группе 2, бета-блокаторы – 4 (20%) в группе 1 и 2 (25%) в группе 2.

Всем пациентам определяли функциональное состояние эндотелия сосудов с помощью эходопплера на аппарате HD-7, Philips использованием конвексного датчика 5–2 МГц путем измерения ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией, описанной D. Celemajer [10]. Нормой считали прирост диаметра артерии $\geq 10\%$. ИМТ рассчитывали по стандартной формуле [4]. Дополнительно измеряли окружность талии, бедра и плеча. Клинико-лабораторные исследования проводили в соответствии с рекомендациями фирм-производителей диагностических тест-систем, опираясь на современные принципы лабораторных технологий [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), «Microsoft® Excel 2010» (Microsoft®). При анализе данных применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) при описании количественных признаков, качественных – в процентах. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна – Уитни. Для



сравнения показателей двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon test), для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение

При изучении функции эндотелия сосудов у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП (n=20) нарушение ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией установлено у 19 (90%) больных, а среди пациентов с ИБС без НАЖБП (n=8) – у 4 (50%). На начальном этапе исследования парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД<0) зарегистрирована у 2 (10%) больных в группе 1, снижение ЭЗВД – у 15 (75%) пациентов в группе 1 и у 4 (50%) – в группе 2. Средний показатель ЭЗВД в группе 1 составил $4,94 \pm 4,3\%$ и был достоверно ниже ($p=0,04$), чем в группе 2 ($29,3 \pm 3,4\%$) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп по показателям пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Группа 1 (ИБС+НАЖБП) (n=20)	Группа 2 ИБС (n=8)	p
d1, см	$0,48 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,03$	$p=0,05^*$
d2, см	$0,49 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,03$	$p=0,26$
V1, см/с	67 ± 13	$72,8 \pm 18,3$	$p=0,56$
V2, см/с	$97,2 \pm 12,4$	$96,6 \pm 13,6$	$p=0,32$
ЭЗВД, %	$4,94 \pm 4,3$	$9,3 \pm 3,4$	$p=0,04^*$

Примечания: d1 – диаметр плечевой артерии в начале исследования, d2 – диаметр плечевой артерии в конце исследования, V1 – скорость кровотока по плечевой артерии в начале исследования, V2 – скорость кровотока по плечевой артерии в конце исследования, p – достоверность между показателями 1 и 2 группы по U-критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$), * – достоверность между показателями двух групп ($p < 0,05$).

Анализируя основные клинические характеристики в группе 1, установлены достоверно более высокие средние показатели ИМТ, веса, окружности плеча, окружности бедра, окружности талии в сравнении с показателями в группе 2 ($p < 0,05$). При анализе биохимических показателей группа 1 достоверно отличалась по среднему уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (табл. 2).

В группе больных ИБС в сочетании с НАЖБП установлена ассоциация ЭЗВД с уровнем АСТ ($r=0,50$, $p < 0,05$), ГГТ ($r=0,519$, $p < 0,05$); показатель d1 прямо коррелировал с ЛПОНП ($r=0,73$, $p < 0,05$), окружностью плеча ($r=0,703$, $p < 0,05$), d2 ($r=0,88$, $p < 0,05$), обратно – с уровнем АЛТ ($r=-0,52$, $p < 0,05$); d2 коррелировал с уровнем ХС ($r=-0,50$, $p < 0,05$), ЛПНП ($r=-0,65$, $p < 0,05$), ЛПОНП ($r=0,61$, $p < 0,05$), в отличие от группы пациентов с ИБС, но без НАЖБП.

У пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП отмечены достоверно более высокие показатели САД, при этом уровень САД коррелировал с уровнем ЛПВП ($r=0,53$, $p < 0,05$), билирубина ($r=-0,52$, $p < 0,05$ и ДАД ($r=0,78$, $p < 0,05$), а ДАД – с уровнем ГГТ ($r=0,60$, $p < 0,05$), ИМТ ($r=0,48$, $p < 0,05$) в сравнении с группой 2.

Результаты исследований показали, что ИМТ – важный прогностический фактор выживания пациентов при ССЗ. В соответствии с дизайном исследования группу пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП, как уже было указано, разделили на 2 подгруппы. В подгруппе 1-А отмечены достоверно более высокие уровни САД, АЛТ, АСТ, ГГТ, мочевой кислоты, ТГ, ЛПОНП и достоверно более низкий уровень ЛПВП (табл. 3). Установлено, что именно у пациентов с ожирением 1 степени избыточная масса тела ассоциировалась с ЭЗВД ($r=0,63$, $p < 0,05$), уровнем АСТ ($r=0,509$, $p < 0,05$) и ЛПВП ($r=0,519$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП в сравнении с пациентами с ИБС без НАЖБП

Показатель, единицы измерения	Группа 1 (ИБС+НАЖБП), n=20	Группа 2 ИБС без НАЖБП, n=8	p
Средний возраст, лет	$55,8 \pm 6,05$	$58,8 \pm 5,1$	$p=0,23$
САД, мм рт.ст	$149,2 \pm 9,3$	$137,0 \pm 6,9$	$p=0,05$
ДАД, мм рт.ст	$94,5 \pm 8,03$	$94,3 \pm 9,9$	$p=0,2$
ИМТ, кг/м ²	$31,7 \pm 5,01$	$27,1 \pm 2,5$	$p=0,02^*$
Вес, кг	$98,5 \pm 16,14$	$80,7 \pm 9,7$	$p=0,04^*$
Окружность плеча, см	$32,4 \pm 9,6$	$29,6 \pm 2,5$	$p=0,02^*$
Окружность талии, см	$107 \pm 10,2$	$99,12 \pm 7,3$	$p=0,04^*$
Окружность бедра, см	$55,2 \pm 2,5$	$49,2 \pm 1,8$	$p=0,03^*$
АЛТ, ммоль/л	$32,3 \pm 11,6$	$21,0 \pm 7,6$	$p=0,03^*$
АСТ, ммоль/л	$23,7 \pm 5,25$	$20,1 \pm 8,01$	$p=0,06$
Билирубин прямой, ммоль/л	$3,68 \pm 1,36$	$3,51 \pm 1,04$	$P=0,83$
Билирубин, ммоль/л	$11,37 \pm 3,56$	$11,6 \pm 3,94$	$p=0,79$
ГГТ, ммоль/л	$60,5 \pm 9,06$	$28,0 \pm 4,3$	$p=0,03^*$
ТГ, ммоль/л	$2,46 \pm 0,64$	$1,6 \pm 0,96$	$p=0,008^*$
ОХС, ммоль/л	$5,97 \pm 1,08$	$5,35 \pm 0,88$	$P=0,11$
ЛПВП, ммоль/л	$1,07 \pm 0,22$	$1,08 \pm 0,13$	$p=0,60$
ЛПНП, ммоль/л	$3,79 \pm 1,05$	$4,03 \pm 0,85$	$p=0,88$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,93 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,18$	$p=0,001^*$

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – достоверность между показателями 1 и 2 групп по U-критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$), * – достоверность между показателями двух групп ($p < 0,05$).



Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП в зависимости от ИМТ

Показатель	Подгруппа 1-А, ожирение 1 степени, n=7	Подгруппа 1-Б, избыточная масса тела, n=8	Контрольная группа (ИБС без НАЖБП), n=8
Средний возраст, лет	53,7±5,4	57,2±7,4	55,8±6,05
САД, мм.рт.ст	164,1±11,1 ^{1*}	143,1±5,3 [*]	137,0±6,9
ДАД, мм.рт.ст	90±15,27	80±17,1	94,3±9,9
ИМТ, кг/м ²	31,8±0,73 ^{1*}	27,4±1,4	27,1±2,5
Вес, кг	105±13,05 ^{1*}	86,0±8,1	80,7±9,7
Окружность плеча, см	35±3,2	32,5±1,67	29,6±2,5
Окружность талии, см	111±10,2 ^{1*}	98,6±5,7	99,12±7,3
Окружность бедра, см	58,2±4,02 [*]	51±1,4	49,2±1,8
АЛТ, ммоль/л	36,2±11,9 ^{1*}	27,2±13,2	21,0±7,6
АСТ, ммоль/л	25,0±4,01 [*]	21,2±6,3	20,1±8,01
ГГТ, ммоль/л	60,5±9,06 ^{1*}	47±3,7 [*]	28,0±4,4
ЩФ, ммоль/л	76±21,4	68±22,02	60,5±12,8
Мочевина, ммоль/л	5,1±0,79	5,0±1,07	5,83±1,3
Мочевая кислота, ммоль/л	411,47±69,8 ^{1*}	374±66,8	335±23,2
Креатинин, ммоль/л	93±13,2	96±9,2	89,5±6,3
ТГ, ммоль/л	3,7±0,4 ^{1*}	2,4±0,60 [*]	1,6±0,96
ОХС, ммоль/л	5,7±1,14	6,54±1,1	5,5±0,88
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,17 ¹	1,16±0,24	1,08±0,13
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,08	4,62±1,09	4,03±0,85
ЛПОНП, ммоль/л	0,98±0,27 [*]	0,93±0,19 [*]	0,53±0,18
ЭЗВД, %	5,5±4,3 [*]	5,5±1,82 [*]	9,3±3,4

Примечания: ¹ – p<0,05 в сравнении с группой 1-Б; * – p<0,05 в сравнении с группой без гепатоза.

Не вызывает сомнения необходимость использования статинов у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП для коррекции дислипидемии. Известно, что статины обладают рядом плейотропных эффектов, в том числе влияют на уровень ЭЗВД, который является важным показателем риска сердечно-сосудистых осложнений. На втором этапе исследования 18 пациентам с ИБС в сочетании с НАЖБП был назначен препарат питавастатин в среднесуточной дозе 2 мг на период 8 недель.

Анализируя результаты всей группы (n=20), у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП на фоне лечения питавастатином в дозе 2 мг в течение 8 недель лечения обнаружено достоверное снижение уровня ОХС с 5,97±1,08 до 4,86±1,29 ммоль/л (на 18,5%, p<0,05), средней концентрации ТГ с 2,46±0,64 до 1,55±0,66 ммоль/л (на 36,9%, p<0,05), уровня ХС ЛПОНП с 0,93±0,21 до 0,61±0,26 ммоль/л (на 34,4%, p<0,05). Отмечено достоверное увеличение уровня ХС ЛПВП с 1,07±0,22 до 1,13±0,18 ммоль/л (на 5,6%) (p<0,05) (рис. 1). У 8 (40%) пациентов удалось достичь снижения уровня ОХС менее 4,5 ммоль/л, у 8 (40%) – ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л; у 12 (60%) больных установлено снижение уровня ТГ менее 1,7 ммоль/л. В группе 1-А и 1-Б наблюдали достоверное снижение ТАГ, ХС ЛПОНП (рис. 1), в группе 1-А – повышение уровня ХС ЛПВП.

При анализе результатов в подгруппах 1-А и 1-Б зафиксировано снижение показателей ОХС на 20,7% (p<0,05) в группе 1-А и на 15,9% (p<0,05) в подгруппе 1-Б, ТГ – на 54% и 41% (p<0,05), ХС ЛПОНП – на 44,8% и 40,8% (p<0,05) соответственно. Уровень ХС ЛПВП достоверно увеличился с 0,92±0,17 до 1,06±0,09 ммоль/л (на 13,2%) (p<0,05) в подгруппе 1-А.

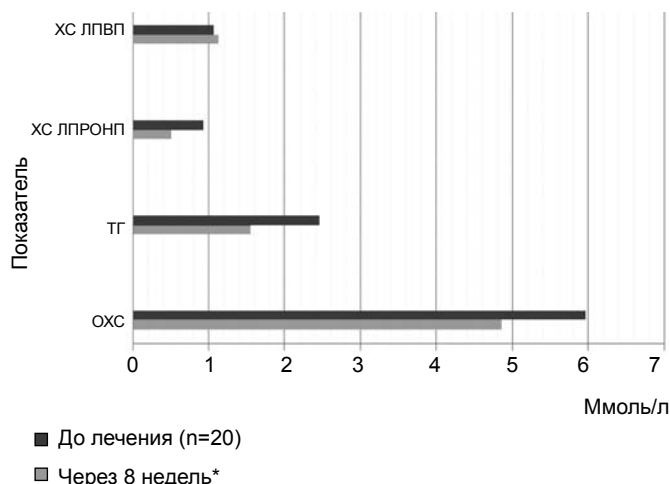


Рис. 1. Динамика изменения уровня показателей ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП на фоне приема препарата питавастатин в течение 8 недель в средней дозе 2 мг у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП.

Примечания: * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона p<0,05.

При оценке ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП через 8 недель на фоне приема препарата питавастатина в дозе 2 мг 1 раз в день патологическая вазоконстрикция купирована у всех больных, при этом у 8 (45%) пациентов достигнута нормализация функции эндотелия. Во всей группе пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП (n=20) отмечено достоверное улучшение показателя ЭЗВД с 5,8±9,5% до 9,5±2,7% (на 39%) (p=0,0005) (рис. 2).

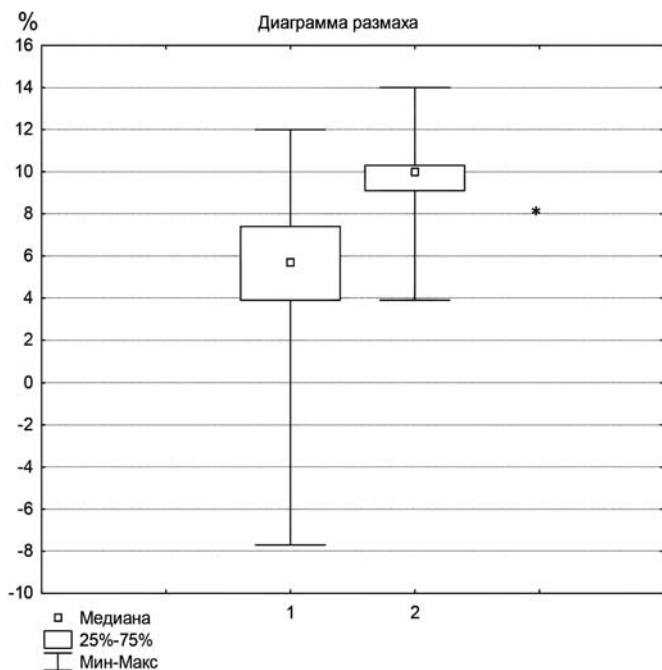


Рис. 2. Динамика показателей ЭЗВД на фоне приема препарата питавастатин в течение 8 недель в средней дозе 2 мг у пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП (n=20).

Примечания: 1 – показатель до лечения; 2 – показатель через 8 недель; * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона (p<0,05).

В подгруппе 1-А (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) (рис. 3) зарегистрирована более выраженная положительная динамика по результатам ЭЗВД – с 5,3±4,3% до 11,07±1,96% (на 52%) (p<0,05) в сравнении с подгруппой 1-Б (ИМТ – от 25,0 до 29,9 кг/м²) – с 5,5±1,82% до 8,7±2,61% (на 36%) (p<0,05).

Следовательно, проблема эффективности, безопасности и переносимости статинов, особенно у пациентов с патологией печени, остается наиболее актуальной. В нашем исследовании предложена средняя доза препарата ввиду наличия НАЖБП и риска побочных эффектов. Достоверное повышение уровня печеночных трансаминаз и креатинина не установили.

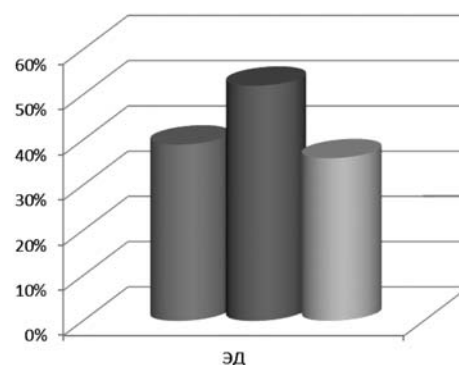


Рис. 3. Динамика изменения показателей ЭД на фоне лечения, в %.
Примечания: * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона p<0,05.

Следует отметить: более выраженную положительную динамику на функцию эндотелия наблюдали у пациентов с ожирением 1 степени на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг в течение 8 недель в отличие от пациентов с избыточной массой тела, что, возможно, требует дальнейшего исследования в плане оценки эффективности более длительного приема препарата питавастатин у данной категории больных.

Выводы

1. У 95% пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП обнаружена дисфункция эндотелия, при этом у 10% отмечена патологическая вазоконстрикция.

2. При ИБС в сочетании с НАЖБП и ожирением 1 степени (ИМТ – 30,0–34,9 кг/м²) на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг установлена более выраженная положительная динамика на функцию эндотелия (на 52%) в отличие от пациентов с ИМТ 25–29,9 кг/м² (39%, 36% соответственно), при этом избыточная масса тела ассоциировалась с ЭЗВД.

3. У всей группы больных ИБС в сочетании с НАЖБП на фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг зарегистрировано снижение показателей ТГ (36,9%), ХС ЛПОНП (34,4%), ОХС (18,5%), а также повышение уровня ХС ЛПВП (5,6%).

4. У пациентов с ИБС в сочетании с НАЖБП на фоне приема питавастатина в дозе 2 мг в течение 8 недель не отмечено значимого повышения АЛТ, АСТ, креатинина, которые требовали коррекции дозы или отмены препарата.

Список литературы

- Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino et al. // Japn. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 39. – P. 789–803.
- Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Belentani, G. Saccoccio, F. Masutti et al. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.
- Bugianesi E. Hepatic and cardiac steatosis: Are they coupled? / E. Bugianesi, A. Gastaldelli // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8. – P. 663–670.
- The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease / K.H. Mak, D.L. Bhatt, M. Shao et al. // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – №7. – P. 857–865.
- Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – №5. – P. 1387–1391.
- Sun L. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity / L. Sun, S.Z. Lü // Chinese. Med J. – 2011. – Vol. 124(6). – P. 867–872.
- Дзяк Г.В. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Г.В. Дзяк, К.Ю. Егоров, Э.Л. Колесник // Медичні перспективи. – 2013. – №4. – С. 36–44.
- Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // Canadian Journal of Cardiology. – 2002. – Vol. 18. – №4. – P. 439–442.
- Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study / S. Bellentani, G. Pozzato, G. Saccoccio, et al. // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 874–880.
- Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? / D.S. Celermajer // J. Am. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 30. – P. 325–333.
- Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Ру-



- ководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
12. 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**
- Bellentani, S., Scaglioli, F. & Marino, M. (2011). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Japn. Pharmacol. Ther.*, 39, 789–803.
 - Belentani, S., Saccoccio, G., Masutti, F., Crocè, L. S., Brandi, G., Sasso, F., et al. (2000). Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 132, 112–117.
 - Bugianesi, E. & Gastaldelli, A. (2012). Hepatic and cardiac steatosis: Are they coupled? *Heart Fail. Clin*, 8, 663–670. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.010.
 - Mak, K., Bhatt, D., Shao, M., Haffner, S. M., Hamm, C. W., Hankey, G. J., et al. (2009). The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *Eur. Heart J.* 30 (7), 857–865. doi: 10.1093/eurheartj/ehp037.
 - Bedogni, G., Miglioli, L., Masutti, F., Castiglione, A., Crocè, L. S., Tiribelli, C., & Bellentani, S. (2007). Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*, 46(5), 1387–1391.
 - Sun, L., & Lü, S. Z. (2011). Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chinese. Med. J.*, 124(6), 867–872.
 - Dzyak, G. V., Egorov, K. Yu., & Kolesnik, E. L. (2013) Pitavastatin – novyj inhibitor GMG-KoA-reduktazy: osobennosti klinicheskoy farmakologii i perspektivy primeneniya pri lechenii serdechno-sosudistykh zabolevanij [Pitavastatin – a new inhibitor of the HMG-CoA reductase: peculiarities of clinical pharmacology and perspectives of its usage in treatment of cardiovascular diseases]. *Medychni perspektivy*, 4, 36–44. [in Ukraine].
 - Campeau, L. (2002). Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Canadian Journal of Cardiology*, 18(4), 439–442.
 - Bellentani, S., Pozzat, G., Saccoccio, G., Crovatto, M., Crocè, L. S., Mazzoran, L., et al. (1999). Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut.*, 44, 874–880.
 - Celermajer, D. S. (2007). Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? *J. Am. Coll. Cardiology*, 30, 325–333.
 - 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].
 - Lakin, G. F. (1990) *Biometriya [Biometrics]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].

Сведения об авторах:

Курята А.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии № 1 и профпатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Гречаник М.М., врач-терапевт, КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», E-mail: plomami@mail.ru.

Відомості про авторів:

Курята О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. госпітальної терапії № 1 і профпатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Гречаник М.М., лікар-терапевт, КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», E-mail: plomami@mail.ru.

Information about authors:

Kuryata O.V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Hospital therapy № 1 and occupational diseases, State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy».

Grechanyk M.M., Internist, Dnipropetrovsk Mechnicov Hospital, Ukraine, E-mail: plomami@mail.ru.

Поступила в редакцию 16.01.2015 г.



УДК 616.125-008.313:616.127:57.012

Л. І. Васильєва¹, Л. В. Сапожниченко¹, О. С. Калашникова¹, В. Г. Дзяк¹, С. О. Пивоварова²**Структурно-функціональні характеристики міокарда
в пацієнтів із різними формами фібриляції передсердь**¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України,²КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР**Ключові слова:** фібриляція передсердь, передсердя, аритмія.

Фібриляція передсердь – найбільш поширена форма аритмії у клінічній практиці. Фібриляція передсердь прогресує з часом: пароксизми аритмії стають тривалішими, пароксизмальна форма трансформується у персистоючу, яка, у свою чергу, з часом стає рефрактерною до фармакологічної, електричної кардіоверсії та трансформується в постійну форму фібриляції передсердь. З метою вивчення особливостей ремоделювання міокарда у пацієнтів із персистоючою та постійною формою фібриляції передсердь неклапанного генезу обстежили 233 пацієнти. Вивчили ехокардіографічні показники, які характеризують функцію лівого та правого передсердь. Виявили, що пацієнти з персистоючою та постійною формами фібриляції передсердь характеризуються ремоделюванням обох передсердь. У пацієнтів із постійною формою фібриляції менш виражене ремоделювання передсердь у порівнянні з пацієнтами з персистоючою формою фібриляції передсердь та рецидивом аритмії.

**Структурно-функциональные характеристики миокарда у пациентов с разными формами
фибрилляции предсердий**

Л. И. Васильева, Л. В. Сапожниченко, О. С. Калашникова, В. Г. Дзяк, С. А. Пивоварова

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма сердца в клинической практике. Фибрилляция предсердий прогрессирует со временем: пароксизмы аритмии становятся более продолжительными, пароксизмальная форма трансформируется в персистирующую, которая, в свою очередь, со временем становится рефрактерной к фармакологической и электрической кардиоверсии и трансформируется в постоянную форму фибрилляции предсердий. С целью изучения особенностей ремоделювания миокарда у пациентов с персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий неклапанного происхождения обследовали 233 пациента. Изучили эхокардиографические показатели, которые характеризуют функцию левого и правого предсердий. Установлено, что пациенты с персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий характеризуются ремоделюванием обоих предсердий. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий менее выражено ремоделювание предсердий в сравнении с пациентами с персистирующей формой фибрилляции предсердий и рецидивом аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предсердия, аритмия.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 20–24

Structural and functional characteristics of myocard in patients with different forms of atrial fibrillation

L. I. Vasilyeva, L. V. Sapozhnychenko, O. S. Kalashnykova, V. G. Dzyak, S. O. Pyvovarova

Aim. To study structural and functional characteristics of myocard in patients with different forms of atrial fibrillation. Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia in clinical practice. Atrial fibrillation is a progressive disease: the duration of paroxysms increases over time and paroxysmal atrial fibrillation transforms to persistent, the last one becomes refractory to pharmacological and electrical cardioversion in time and transforms to permanent. So assessment of myocardial remodeling in patients with persistent and permanent atrial fibrillation is very actual.

Methods and results. According to the aim of the study 133 patients with persistent atrial fibrillation and 100 patients with permanent atrial fibrillation were included into the study. Echocardiographic parameters of left and right atria function were studied.

Conclusion. It was found that patients with persistent and permanent atrial fibrillation are characterized with both left and right atrias remodeling. Remodeling of the atrias is less pronounced in patients with permanent atrial fibrillation in comparison with persistent atrial fibrillation patients and arrhythmia recurrence.

Key words: Atrial Fibrillation, Heart Atria, Arrhythmia.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 20–24

Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширена форма тахіаритмії [1–3,5], яку реєструють у загальній популяції в 0,4% випадків, в осіб віком понад 65 років – у 6,2% чоловіків і в 4,8% жінок [2,5]. За даними популяційного обстеження, стандартизовані статеві-вікові показники поширеності ФП у міській популяції України становлять 2,7% серед чоловіків і 2,1% серед жінок [2,3].

Відомо, що ФП із часом прогресує: пароксизми аритмії стають тривалішими, пароксизмальна форма трансформується у персистоючу, яка, в свою чергу, з часом стає рефрактерною до фармакологічної та електричної кардіоверсії і трансформується в постійну форму ФП [6,10,12]. Це пояснюється процесом ремоделювання серцево-судинної

системи при ФП. При цьому спочатку виникає електричне ремоделювання, що полягає в нейрогуморально опосередкованому порушенні клітинного іонотранспорту та спричиняє порушення скорочувальної функції. Паралельно відбувається структурне ремоделювання, яке призводить до дилатації порожнин передсердь, легеневих вен, змін геометричної характеристики порожнин серця [4], що надалі призводить до прогресування аритмії. За даними фахової літератури, стратифікація ризику ФП за ехокардіографічними показниками обмежена, в основному, розмірами лівого передсердя (ЛП), при цьому мало уваги приділяється вивченню структурного ремоделювання правого передсердя (ПП). Добре відоме співіснування ФП та істмус-залежного



тріпотіння передсердь (ТП) та можливість рецидиву ФП після конкурентної істмус абляції та ізоляції легеневих вен. Це означає, що ремоделювання при ФП відбувається й у ПП і не тільки фокуси легеневих вен у ПП призводять до рецидиву аритмії [7,9]. У роботі Мун та співавт. об'єм ПП, що оцінений за даними комп'ютерної томографії, був незалежним предиктором рецидиву ФП протягом року після успішної радіочастотної абляції ФП [8].

Є докази можливого зворотного ремоделювання: після відновлення синусового ритму методом катетерної абляції автори [11] спостерігали зменшення ЛП і відновлення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ).

Мета роботи

Вивчення особливостей ремоделювання міокарда в пацієнтів із персистою та постійною формою ФП неклапанного генезу.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучили 233 пацієнти з неклапанною ФП, серед них у 133 (57,0%) осіб була персистою форма ФП із тривалістю останнього епізоду ФП $6,5 \pm 0,6$ місяця та тривалістю анамнезу аритмії $3,5 \pm 0,4$ року; у 100 хворих – постійна форма ФП з тривалістю аритмологічного анамнезу $3,98 \pm 0,37$ року. Серед обстежених переважали чоловіки – 160 (68,6%). Середній вік пацієнтів становив ($M \pm m$) $62,1 \pm 0,8$ року. ФП діагностували на основі таких захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС) та ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ). Основне захворювання у 19 (8,2%) пацієнтів – ІХС, у 214 (91,8%) – ІХС у поєднанні із ГХ. Серед хворих на ІХС у 40 (17,2%) пацієнтів визначили стабільну стенокардію напруження ІІ–ІІІ функціональних класів (ФК). Інфаркт міокарда в анамнезі мали 32 (13,7%) особи. Середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) становило $139,8 \pm 1,8$ мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) – $89,0 \pm 1,1$ мм рт. ст. 77 (33,0%) чоловіків відзначали, що курять, а 17 (7,3%) вживали алкоголь. Обтяжений сімейний анамнез щодо ФП був у 11 (4,7%) хворих. Вираженість симптомів аритмії за шкалою EHRA відповідала ІІ ФК у 144 (61,8%) хворого, ІІІ ФК – у 75 (32,2%) осіб. Слід відзначити, що 19 пацієнтів, які мали ІІ ФК за шкалою EHRA, суб'єктивно не відчували порушень ритму, перебіг епізодів ФП був малосимптомним. Єдиний симптом, що пов'язаний із ФП, – це незначне посилення задишки та зниження толерантності до фізичних навантажень, початок і кінець епізоду аритмії ці хворі не могли чітко описати, тому за початок епізоду аритмії у них брали середину відповідного тижня. Тахісистоличну форму ФП діагностували у 72 (54,1%) хворих, у решти – нормосистоличну форму ФП. Відзначимо, що в пацієнтів із персистою формою ФП частота шлуночкових скорочень (ЧШС) наведена на момент включення у дослідження. Середній індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле становив $30,9 \pm 0,4$ кг/м². За класифікацією NYHA І ФК хронічної серцевої недостатності (ХСН) визначили у 17 (7,3%), ІІ ФК – у 158 (67,8%), ІІІ ФК – у 58 (24,9%) хворих.

Пацієнтів із персистою формою ФП направляли в КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» для виконання електричної кардіоверсії. Пацієнтів із постійною формою ФП обстежили

та лікували на кафедрі госпітальної терапії №2 ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України». Їм призначали антиаритмічну терапію згідно з рекомендаціями ESC 2012 із ведення пацієнтів із ФП.

При стратифікації ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc ризик ≥ 2 балів виявили у 166 (71,2%) пацієнтів. Помірний ризик ТЕУ – у 52 (22,3%) пацієнтів. Без факторів ризику ТЕУ за шкалою CHA₂DS₂-VASc були 15 (6,5%) осіб. За шкалою геморагічних ускладнень HAS-BLED 0 балів визначили у 106 (45,5%) пацієнтів, 1 бал – у 93 (39,9%), 2 бали – у 34 (14,6%) осіб.

Діагноз інфаркт міокарда або ІХС, стабільна стенокардія, ГХ встановили на підставі критеріїв ВООЗ. Верифікацію діагнозу ФП здійснили згідно з рекомендаціями робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів. На підставі рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012) визначали стадію та функціональний клас ХСН.

У дослідження не залучили пацієнтів з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, інсультом або минаючими порушеннями мозкового кровообігу тривалістю менше ніж 6 місяців, епізодами тривалої шлуночкової тахікардії або фібриляцією шлуночків протягом останніх 2 місяців. Крім того, із дослідження виключили хворих із кардіоміопатією, вадами серця, порушенням функції щитовидної залози (гіпертиреоз), констриктивним перикардитом, легневим серцем, пацієнтів із супутньою печінковою, нирковою і легеневою недостатністю, з онкологічними, інфекційними й ендокринними (гіпотиреоз, цукровий діабет важкого ступеня) і психічними захворюваннями, а також осіб, які страждають на алкоголізм, споживають наркотики.

Здійснюючи трансторакальну ехокардіографію з верхівкового доступу в чотирикамерній позиції, вимірювали площу та об'єм ЛП/ПП у кінці систоли та діастоли ЛШ, кінцевосистоличний (КСО), кінцеводіастолічний (КДО) об'єм ЛШ. Визначали фракцію викиду (ФВ) ЛШ і передсердь за Teichholz та кондуктний об'єм (КО) ЛП. З лівого парастернального доступу у В- і М-режимах вимірювали кінцеводіастолічний розмір (КДР) і кінцевосистоличний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу.

Результати статистично опрацювали використовуючи пакет програм Statistica v.6.1®. Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартного відхилення (s), стандартної помилки середньої (m). Вірогідність відмінностей середніх величин оцінювали за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA з попарним порівнянням за критерієм Дункана (Duncan test), відносних величин – за критерієм χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнтів поділили на групи залежно від форми ФП: перша – 133 пацієнти з персистою формою ФП, друга – 100 пацієнтів із постійною формою ФП. Групи зіставні за статтю, тривалістю анамнезу ФП.

Середній вік пацієнтів із постійною формою ФП був ві-

рогідно більшим у порівнянні з пацієнтами з персистуючою ФП (63,9±0,9 проти 60,3±0,9; $p < 0,05$). Частота ІХС була однаковою, але в пацієнтів другої групи частіше спостерігали поєднання ІХС із ГХ (95,0% проти 86,5%; $p < 0,05$). Групи не відрізнялись за такими клінічними характеристиками, як ФК ХСН, кількість осіб зі стабільною стенокардією II–III ФК, інфаркт міокарда в анамнезі, діагностований ЦД. Середній рівень систолічного та діастолічного АТ, кількість пацієнтів, які повідомили про паління та надмірне споживання алкоголю, не відрізнялись у пацієнтів із різними формами ФП, однак середнє значення ІМТ за Кетле було більшим у групі пацієнтів із персистуючою формою ФП (31,9±0,5 проти 29,9±0,4; $p < 0,05$). Тахісистолю шлуночків виявили у 104 (78,2) пацієнтів із персистуючою ФП та у 48 (48,0) хворих із постійною формою ФП ($p < 0,05$) (табл. 1).

За ризиком ТЕУ за шкалою CHA2DS2-VASc і ризиком

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із різними формами ФП, абс (%)

Показник	Пацієнти з персистуючою ФП, n=133	Пацієнти з постійною ФП, n=100	p
Чоловіки/жінки	95/38 (71,4/28,6)	65/35 (65,0/35,0)	н/д
Вік, роки	60,3±0,9	63,9±0,9	<0,05
Тривалість аритмії, роки	3,5±0,4	3,9±0,4	н/д
Основне захворювання серця:			
ІХС	14 (10,5)	5 (5,0)	н/д
ІХС у поєднанні з ГХ	115 (86,5)	95 (95,0)	<0,05
ІХС: стабільна стенокардія	24 (18,0)	16 (16,0)	н/д
Інфаркт міокарда в анамнезі	18 (13,5)	14 (14,0)	н/д
ХСН, функціональний клас за NYHA			
I	7 (5,3)	10 (10,0)	н/д
II	95 (71,4)	63 (63,0)	н/д
III	31 (23,3)	27 (27,0)	н/д
Тахісистоля	104 (78,2)	48 (48,0)	<0,001
САТ, мм рт. ст.	140,3±1,8	139,3 ± 1,7	н/д
ДАТ, мм рт. ст.	90,2±1,1	87,8 ± 1,2	н/д
ІМТ, кг/м ²	31,9±0,5	29,9 ± 0,4	<0,05
Паління	41 (30,8)	36 (36,0)	н/д
Зловживання алкоголем	9 (6,8)	8 (8,0)	н/д
Обтяжений анамнез ФП	7 (5,3)	4 (4,0)	н/д
ЦД	15 (11,3)	9 (9,0)	н/д
ТЕУ в анамнезі	15 (11,3)	8 (8,0)	н/д
Судинна патологія	32 (24,1)	21 (21,0)	н/д

геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED групи вірогідно не відрізнялись (табл. 2)

Вивчаючи ехокардіографічні показники, що характеризують функцію ЛП, у групі пацієнтів із персистуючою формою ФП виявили вірогідно більшу площу ЛП у діастолу (22,2±0,4 проти 20,6±0,6; $p < 0,05$), об'єм ЛП у систолу і діастолу шлуночків (97,8±2,3 проти 75,5±2,6 та 71,3±1,9 проти 57,7±2,3; $p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами з постійною формою ФП, при цьому в останніх спостерігали збільшення ВКО ЛП (0,80±0,02 проти 0,60±0,02; $p < 0,001$). ФВ ЛП була меншою у другій групі пацієнтів, але цей по-

Таблиця 2

Ризик ТЕУ та геморагічних ускладнень у пацієнтів із різними формами ФП, абс (%)

Показник	Пацієнти з персистуючою ФП, n=133	Пацієнти з постійною ФП, n=100	p
CHA2DS2-VASc			
CHA2DS2-VASc 0 балів	10 (7,5)	5 (5,0)	н/д
CHA2DS2-VASc 1 бал	32 (24,1)	20 (20,0)	н/д
CHA2DS2-VASc ≥2 балів	91 (68,4)	75 (75,0)	н/д
HAS-BLED			
HAS-BLED 0 балів	63 (47,4)	43 (43,0)	н/д
HAS-BLED 1 бал	52 (39,1)	41 (41,0)	н/д
HAS-BLED 2 бали	18 (13,5)	16 (16,0)	н/д

казник не досяг статистичної вірогідності (24,5±1,2 проти 27,0±0,9; $p < 0,1$) (табл.3).

Групи пацієнтів відрізнялись за об'ємом ПП у систолу

Таблиця 3

Показники структурно-функціонального стану передсердь у пацієнтів із різними формами фібриляції передсердь

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з персистуючою ФП, n=133	Пацієнти з постійною ФП, n=100	P
Ss ЛП, см ²	27,2±0,4	25,9±1,9	н/д
Sd ЛП, см ²	22,2±0,4	20,6±0,6	<0,05
Vs ЛП, мл	97,8±2,3	75,5±2,6	<0,001
Vd ЛП, мл	71,3±1,9	57,7±2,3	<0,001
УО ЛП, мл	26,5±1,2	18,0±1,1	<0,001
ФВ ЛП, %	27,0±0,9	24,5±1,2	<0,1
СiВ ЛП, ум.од.	0,2±0,03	0,20±0,01	н/д
КО ЛП, мл	52,8±1,7	50,3±2,5	н/д
ВКО ЛП, мл	0,6±0,02	0,8±0,02	<0,001
Ss ПП, см ²	21,1±0,3	21,0±0,6	н/д
Sd ПП, см ²	17,0±0,3	16,2±0,5	н/д
Vs ПП, мл	71,2±1,8	59,8±1,9	<0,001
Vd ПП, мл	50,9±1,4	43,4±1,5	<0,001
УО ПП, мл	20,3±1,1	16,2±1,1	н/д
ФВ ПП, %	26,7±1,2	25,3±1,4	н/д
СiВ ПП, ум.од.	0,20±0,05	0,2±0,01	н/д

Таблиця 4

Показники структурно-функціонального стану передсердь у пацієнтів із різними формами фібриляції передсердь

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з персистуючою ФП, n=133	Пацієнти з постійною ФП, n=100	p
КДР, см	5,4±0,05	5,30±0,08	н/д
КСР, см	3,7±0,06	3,70±0,08	н/д
КДО, мл	142,9±3,4	139,4±4,9	н/д
КСО, мл	63,6±2,6	60,8±3,4	н/д
УО, мл	79,3±1,5	78,9±2,2	н/д
ТЗС (д), см	1,1±0,01	1,20±0,02	н/д
ТМШП (д), см	1,3±0,02	1,40±0,02	<0,001
ФВ, %	57,2±0,9	58,1±1,1	н/д
ММ ЛШ, г	319,9±7,6	341,1±12,1	н/д
іММ ЛШ, г/м ²	152,4±3,0	170,3±6,1	<0,05



та діастолу шлуночків, що були більшими у хворих на персистою форму ФП ($71,2 \pm 1,8$ проти $59,8 \pm 1,9$ та $50,9 \pm 1,4$ проти $43,4 \pm 1,5$; $p < 0,001$) (табл. 3)

За показниками, які характеризують функцію ЛШ, групи не відрізнялись, крім іММ ЛШ ($170,3 \pm 6,1$ см проти $152,4 \pm 3,0$ см, $p < 0,05$) та ТМШП ЛШ ($1,40 \pm 0,02$ проти $1,30 \pm 0,02$; $p < 0,001$), які були більшими у пацієнтів із постійною формою ФП (табл. 4).

Висновки

1. Пацієнти із персистою та постійною формами ФП характеризуються ремоделюванням як лівого, так і правого передсердя.

2. У пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь менше виражене ремоделювання передсердь у порівнянні з пацієнтами з персистою формою і рецидивом аритмії.

Список літератури

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий / М.С. Кушаковский. – СПб. : Фоллиант, 1999. – 176 с.
2. Срібна О.В. Епідеміологічний аналіз поширеності фібриляції передсердь у міській неорганізованій популяції / О.В. Срібна // Здоров'я України. – 2005. – № 21. – С. 16.
3. Шуба О.В. Вивчення поширеності та оцінка факторів виникнення різних форм фібриляції-тріпотіння передсердь в неорганізованій міській популяції за даними клініко-епідеміологічного дослідження / О.В. Шуба // Галицький лікарський вісник. – 2005. – №2. – С. 59–62.
4. Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // *Cardiovasc Res.* – 2002. – №54. – P. 230–246.
5. Chung S.S. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation clinical implications / S.S. Chung, J.L. Blackshear, W. Shen // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2001. – Vol. 37. – P. 371–378.
6. Fuster V. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / V. Fuster, L. E. Ryden, D. S. Cannom // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 257–354.
7. Evaluation of the cavotricuspid isthmus and right atrium by multidetector row computed tomography in patients with common atrial flutter / S. Komatsu, Y. Okuyama, Y. Omori et al. // *Heart Vessels.* – 2005. – №20. – P. 264–270.
8. Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation / J. Moon, Y. J. Hong, J. Shim // *Circ J.* – 2012. – №76. – P. 860–867.
9. Electrophysiologic and anatomical characteristics of the right atrial posterior wall in patients with and without atrial flutter: Analysis by intracardiac echocardiography / Y. Okumura, I. Watanabe, S. Ashino, et al. // *Circ J.* – 2007. – №71. – P. 636–642.
10. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins: On the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans / T. Rostock, D. Steven, B. Lutomsky, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – №51. – P. 2153–2160.
11. Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? / T. Erdei, M. Denes, A. Kardos, et al. // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2012. – №10. – P.11.
12. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats / M. Wijffels, C. Kirchhof, R. Dorland, et al. // *Circulation.* – 1995. – №92. – P. 1954–1968.

References

1. Kushakovskij, M. S (1999). *Fibrillyaciya predserdij [Atrial fibrillation]*. Saint Petersburg: Foliant. [in Russian].
2. Sribna, O. V. (2005) Epidemiologichnyi analiz poshyrenosti fibrilyatsii peredserd u miskii neorhanizovanii populiatsii [Epidemiological analysis of atrial fibrillation prevalence in city unorganized population]. *Zdorovia Ukrainy*, 21, 16. [in Ukrainian].
3. Shuba, O. V.(2005) Vyvchennia poshyrenosti ta otsinka faktoriv vynyknennia riznykh form fibrilyatsii-tripotinnia peredserd v neorhanizovanii miskii populiatsii za danymy kliniko-epidemiologichnoho doslidzhennia [Prevalence and risk factors of different types of atrial fibrillation in unjrganized city population according to clinic and epidemiological]. *Halytskyi likarskyi visnyk*; 2, 59–62. [in Ukrainian].
4. Allessie, M, Ausma, J, & Schotten, U. (2002) Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54, 230–246.
5. Chung, S. S., Blackshear, J. L., & Shen W. (2001) Epidemiology and natural history of atrial fibrillation clinical implications. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 37, 371–378.
6. Fuster, V., Ryden, L. E., & Cannom, D. S. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114, 257–354.
7. Komatsu, S., Okuyama, Y., Omori, Y., Oka, T., Mizuno, H., & Honda, T. (2005) Evaluation of the cavotricuspid isthmus and right atrium by multidetector row computed tomography in patients with common atrial flutter. *Heart Vessels*, 20, 264–270.
8. Moon J, Hong Y. J, Shim J, Hwang H. J, Kim, J. Y, Pak, H. N, et al. (2012) Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Circ J*, 76, 860–867.
9. Okumura, Y., Watanabe, I, Ashino, S., Kofune, M., Ohkubo, K., & Takagi, Y. (2007) Electrophysiologic and anatomical characteristics of the right atrial posterior wall in patients with and without atrial flutter: Analysis by intracardiac echocardiography. *Circ J*, 71, 636–642.
10. Rostock, T., Steven, D., Lutomsky, B, et al. (2008) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins: On the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2153–2160.



11. Erdei, T., Denes, M., Kardos, A., et al. (2012) Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovascular Ultrasound*, 10,11.
12. Wijffels, M., Kirchof, C., & Dorland, R. (195) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954–1968.

Відомості про авторів:

Васильєва Л.І., к. мед. н., доцент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, E-mail: oksana.dma@gmail.com.

Сапожниченко Л.В., к. мед. н., асистент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Калашникова О.С., к. мед. н., асистент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Дзяк В.Г., к. мед. н., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Пивоварова С.О., лікар функціональної діагностики КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР.

Сведения об авторах:

Васильева Л.И., к. мед. н., доцент каф. госпитальной терапии №2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, E-mail: oksana.dma@gmail.com.

Сапожниченко Л.В., к. мед. н., ассистент каф. госпитальной терапии №2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Калашникова О.С., к. мед. н., ассистент каф. госпитальной терапии №2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Дзяк В.Г., к. мед. н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Пивоварова С.А., врач функциональной диагностики КУ «Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии» ДОР.

Information about authors:

Vasilyeva L.I., MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy №2, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy» of Health Ministry of Ukraine, E-mail: oksana.dma@gmail.com.

Sapozhnychenko L.V., MD, PhD, Assistant of Department of Hospital Therapy №2, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy» of Health Ministry of Ukraine.

Kalashnykova O.S., MD, PhD, Assistant of Department of Hospital Therapy №2, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy» of Health Ministry of Ukraine.

Dzyak V.G., MD, PhD, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy» of Health Ministry of Ukraine.

Поступила в редакцию 25.11.2014 г.



УДК 616.12-008.46:616-005.4]-06:616.61

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

Фактори ризику формування ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, фактори ризику, ниркова дисфункція.

З метою вивчення поширеності деяких факторів ризику розвитку ниркової дисфункції у 344 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу проаналізували клінічні, анамнестичні, лабораторні та інструментальні показники. Встановили, що ниркова дисфункція супроводжується групою традиційних (вік, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, ожиріння, гіпертрофія лівого шлуночка) та нетрадиційних факторів ризику (гіперурикемія, фібриляція передсердь, фракція викиду лівого шлуночка, індекс об'єму лівого передсердя, цистатин С), роль яких збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Це свідчить про тісний взаємозв'язок між традиційними та нетрадиційними факторами ризику, що зумовлюють розвиток кардіоренальних ускладнень.

Факторы риска формирования почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза

В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул

С целью изучения распространенности некоторых факторов риска развития почечной дисфункции у 344 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза проанализированы клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные показатели. Установлено, что почечная дисфункция сопровождается группой традиционных (возраст, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ожирение, гипертрофия левого желудочка) и нетрадиционных факторов риска (гиперурикемия, фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка, индекс объема левого предсердия, цистатин С), роль которых возрастает с понижением скорости клубочковой фильтрации. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между традиционными и нетрадиционными факторами риска, которые способствуют развитию кардиоренальных осложнений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, факторы риска, почечная дисфункция.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 25–30

Risk factors of the renal dysfunction formation in patients with ischemic chronic heart failure

V. D. Syvolap, D. A. Lashkul

The aim was to study prevalence of some risk factors of the renal dysfunction.

Methods and results. 344 patients with ischemic chronic heart failure were included. Clinical, medical history, laboratory and instrumental data were analyzed. It was established that renal dysfunction is accompanied by traditional (age, hyperlipidemia, hypertension, myocardial infarction, obesity, left ventricular hypertrophy) and non-traditional risk factors (hyperuricemia, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, left atrial volume index, cystatin C) whose role increases with a decrease in glomerular filtration rate.

Conclusion. This shows the close relationship between traditional and non-traditional risk factors that contribute to the development of cardio-renal complications.

Key words: Heart Failure, Risk Factors, Renal Dysfunction.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 25–30

Щільний функціональний взаємозв'язок серцево-судинної та сечовивідної системи зумовлює велику увагу до функціонального стану нирок при різних серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). Більшість факторів ризику (ФР) розвитку серцево-судинної патології є спільними з факторами ризику ниркової недостатності, а певні терапевтичні заходи здатні сповільнити прогресування як порушень серцево-судинної системи, так і функції нирок [1]. У численних дослідженнях доведено, що ниркова дисфункція (НД) – незалежний предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності [2]. Слід відзначити, що на відміну від загальної популяції серцево-судинних хворих, у яких найбільш актуальною проблемою є гострий коронарний синдром та інші серцево-судинні катастрофи, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) спостерігають диспропорцію серцево-судинних ускладнень на користь хронічної серцевої недостатності (ХСН). НД асоційована з вищими рівнями летальності, а також частоти рецидивів ішемії міокарда, повторного інфаркту міокарда, інсульту,

серйозних геморагічних ускладнень, гострої серцевої недостатності, фібриляції передсердь (ФП) і шлуночків [3]. Навіть слабка і помірно виражена НД є значущим незалежним предиктором ризику внутрішньолікарняної смерті та розвитку геморагічних ускладнень у хворих на ССЗ, але чим більш значуще порушення функції нирок, тим вищий ризик ускладнень.

На жаль, більшість публікацій, що присвячені проблемам ведення пацієнтів із ХСН, не стосуються особливостей лікування хворих із супутньою нирковою дисфункцією. Нині існують поодинокі та суперечливі публікації щодо поширеності факторів ризику ХХН у хворих на ХСН [4].

Мета роботи

Вивчити поширеність деяких факторів ризику розвитку ниркової дисфункції у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.

Пацієнти і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій і серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр



серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Дослідження виконали відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Від усіх учасників дослідження отримали письмову інформовану згоду.

Обстежили 344 хворих (286 чоловіків і 58 жінок) на ХСН ішемічного генезу, середній вік – 59 [52–66] років. ХСН діагностували й оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [5].

Етіологією ХСН у 298 (86,6%) хворих було поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії, у 46 (13,4%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 1 функціонального класу (ФК) діагностували у 10 (2,9%), 2 ФК – у 107 (31,1%) хворих, 3 ФК – у 208 (60,5%), 4 ФК – у 19 (5,5%) пацієнтів. Інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі виявили у 245 (71,2%) хворих. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою 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 чи без ознак пошкодження нирок, що відповідає дефініції хронічна хвороба нирок [6]. 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) її зниженням.

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті «VIVID 3 Expert» («General Electric», США) за стандартною методикою з визначенням систолічної та діастолічної функцій.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та заберігали при -70°C до виконання аналізів. Вміст NT-proBNP, ЦисС визначали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словацька Республіка), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали ферментним методом, а рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідевальд (1972): $ХС\ ЛПНЩ = 3 - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (М), 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 й 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

В обстежених встановили поглиблення ниркової дисфункції зі збільшенням віку (табл. 1). Число пацієнтів старше за 60 років також збільшувалось із посиленням НД. Середня ШКФ у хворих на ХСН віком до 60 років становила $79,5 \pm 25,4$ мл/хв/1,73 м², у старших за 60 років – $61,1 \pm 22,6$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,01$). Середній вік хворих, у яких ШКФ була меншою ніж 60 мл/хв/1,73 м², дорівнював $66,1 \pm 8,1$ року, ШКФ більше 60 мл/хв/1,73 м² – $58,7 \pm 10,1$ року ($p < 0,01$). Виявили пряму кореляцію між віком і креатиніном ($r = 0,22$; $p < 0,001$), зворотну – між віком і ШКФ ($r = -0,34$; $p < 0,0001$).

До дослідження залучили 245 (71,2%) хворих, які в анамнезі мали ІМ. Середня ШКФ у хворих за наявності в анамнезі ІМ становила $77,2 \pm 17,1$ мл/хв/1,73 м² (33 пацієнти із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м², що становить 13,5% від загальної кількості осіб з ІМ), а у пацієнтів без ІМ в анамнезі – $82,9 \pm 17,4$ мл/хв/1,73 м² (10 (10,1%) осіб із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м²), різниця статистично вірогідна ($p = 0,006$). У групах осіб із НД у порівнянні з нормальною нирковою функцією вірогідно частіше відзначали ІМ в анамнезі ($p = 0,04$).

Серед досліджених виявили 71 (20,6%) особу з ФП. Середня ШКФ у хворих із ФП становила $68,8 \pm 13,6$ мл/хв/1,73 м² (кількість пацієнтів із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² – 18 (25,4%)), а у хворих без ФП – $81,5 \pm 17,3$ мл/хв/1,73 м² (число пацієнтів із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² – 25 (9,2%)), різниця статистично вірогідна ($p = 0,0002$). Слід відзначити, що зі зниженням ШКФ у групах збільшувалась частка хворих із ФП (від 9,3% при нормальній функції нирок до 41,9% при помірній НД, $p = 0,0001$).

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед хворих на ХСН становила 86,6%. Наявність АГ у порівнянні з групою без АГ в анамнезі у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціювалась із вищим середньодобовим САТ ($121,5 \pm 17,1$ проти $109,3 \pm 15,3$ мм рт.ст., $p = 0,03$), ДАТ ($70,5 \pm 10,3$ проти $63,7 \pm 4,9$ мм рт.ст., $p = 0,04$). У хворих із наявністю в анамнезі АГ середня ШКФ становила $78,5 \pm 17,5$ мл/хв/1,73 м² (число пацієнтів із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² – 38 (12,8%)), а у хворих без АГ в анамнезі – $80,9 \pm 16,7$ мл/хв/1,73 м² (число пацієнтів із ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² – 5 (10,9%)). Зниження ШКФ у групах асоціювалось зі збільшенням частки пацієнтів, які мали в анамнезі АГ (від 82,7% при нормальній функції нирок і до 88,4% при помірній НД).



Характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу

Показник, одиниці вимірювання	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	30–59 (n=43)	60–89 (n=226)	≥90 (n=75)	
Демографічні та анамнестичні дані				
Вік, роки	65 [57–72]	59 [53–66]	55 [49–64]	0,0001
Чоловіки, n (%)	37 (86,0)	189 (83,6)	60 (80,0)	p ₁₋₂ =0,69; p ₁₋₃ =0,41; p ₂₋₃ =0,47
АГ, n (%)	38 (88,4)	198 (87,6)	62 (82,7)	p ₁₋₂ =0,89; p ₁₋₃ =0,41; p ₂₋₃ =0,28
ІМ в анамнезі, n (%)	33 (76,7)	166 (73,5)	46 (61,3)	p ₁₋₂ =0,65; p ₁₋₃ =0,08; p ₂₋₃ =0,04
Фібриляція передсердь, n (%)	18 (41,9)	46 (20,4)	7 (9,3)	p ₁₋₂ =0,002; p ₁₋₃ =0,0001; p ₂₋₃ =0,03
Цукровий діабет, n (%)	14 (32,6)	39 (17,3)	9 (12,0)	p ₁₋₂ =0,02; p ₁₋₃ =0,006; p ₂₋₃ =0,28
Гіперліпідемія, n (%)	36 (83,7)	177 (78,3)	59 (78,7)	p ₁₋₂ =0,42; p ₁₋₃ =0,51; p ₂₋₃ =0,95
Ожиріння, n (%)	23 (53,5)	108 (47,8)	35 (46,7)	p ₁₋₂ =0,49; p ₁₋₃ =0,48; p ₂₋₃ =0,86
ФВ<45%, n (%)	20 (46,5)	91 (40,3)	15 (20,0)	p ₁₋₂ =0,44; p ₁₋₃ =0,002; p ₂₋₃ =0,002
ІМТ, кг/м ²	30,7 [28,1–34,6]	30,1 [26,2–33,3]	29,7 [25,1–33,1]	0,33
Клініко-лабораторні дані				
ФК ХСН I–II, n (%)	1+8 (20,9)	6+67 (32,7)	3+31 (46,7)	p ₁₋₂ =0,14 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ =0,04
ФК ХСН III–IV, n (%)	28+6 (79,1)	143+9 (67,3)	36+4 (53,3)	
САТ24, мм рт.ст.	116 [104–136]	117 [108–127]	116 [111–132]	0,73
ДАТ24, мм рт.ст.	68 [60–74]	69 [64–76]	68 [63–74]	0,71
ЧСС24, уд/хв	59 [57–64]	62 [55–68]	61 [57–65]	0,63
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	52 [48–58]	75 [69–82]	101 [95–110]	0,0001
Креатинін, ммоль/л	126 [116–137]	95 [89–100]	73 [68–79]	0,0001
Сечова кислота, ммоль/мл	0,27 [0,24–0,31]	0,26 [0,19–0,31]	0,19 [0,17–0,21]	0,003
Анемія, n (%)	9 (20,9)	17 (7,5)	6 (8,0)	p ₁₋₂ =0,006; p ₁₋₃ =0,04; p ₂₋₃ =0,89
Цистатин С, нг/мл	841 [641–1052]	664 [524–937]	580 [472–656]	0,04
NT-proBNP, нг/мл	564 [338–1056]	392 [79–798]	235 [26–392]	0,8
Структурно-функціональні показники серця				
ЮЛП, см ³ /м ²	46 [37–57]	51 [40–65]	41 [33–54]	0,35
ГЛШ, n (%)	35+5 (93,0)	158+35 (85,4)	45+13 (77,3)	p ₁₋₂ =0,18; p ₁₋₃ =0,028; p ₂₋₃ =0,11
ФВ, %	45 [36–57]	50 [38–60]	60 [46–65]	0,001
E/E _{ann}	9,1 [6,5–10,9]	8,5 [6,3–10,2]	7,2 [5,9–10,4]	0,56

Серед усіх хворих на ХСН 269 (78,2%) осіб мали індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 25,0$ кг/м², із них 166 (61,7%) осіб з ожирінням; 3 (0,9%) хворих мали знижений ІМТ. Достовірних відмінностей між групами з різною ШКФ за кількістю пацієнтів із підвищеним ІМТ не виявили. Привертає увагу факт, що середня ШКФ у хворих із нормальною масою тіла становила $81,2 \pm 19,7$ мл/хв/1,73м², із підвищеною – $78,4 \pm 16,8$ мл/хв/1,73м², з ожирінням – $78,3 \pm 17,2$ мл/хв/1,73м² (p=0,53). ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73м² визначили у 6 (10,5 %) хворих із нормальною масою тіла, у 12 (11,6%) із підвищеною масою тіла й у 23 (13,9%) пацієнтів з ожирінням. Не встановили статистично значущої кореляційної залежності між ІМТ і ШКФ.

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) менше ніж 1,8 ммоль/л у крові виявили лише у 36 (11,7%), менше ніж 2,5 ммоль/л – у 102 (33,1%) хворих на ХСН у групі загалом, середній показник дорівнював $3,1 \pm 1,2$ ммоль/л.

Ознаки помірної ниркової дисфункції встановили у 5,6% хворих із нормальним рівнем ЛПНЩ та у 13,2% хворих із рівнем ЛПНЩ вище ніж 1,8 ммоль/л (p=0,18). Середній рівень креатиніну у хворих із підвищеним рівнем ЛПНЩ у крові становив $94,7 \pm 18,5$ ммоль/л, із нормальним – $89,6 \pm 14,8$ ммоль/л (p=0,11). Визначили слабку позитивну кореляцію між ЛПНЩ і рівнем сироваткового креатиніну (r=0,36; p=0,04), САТ (r=0,21; p=0,029).

Рівень сечової кислоти (СК) у крові підвищується зі зниженням ШКФ від $0,19 [0,17–0,21]$ ммоль/мл при збереженій нирковій функції до $0,27 [0,24–0,31]$ ммоль/мл при помірній нирковій дисфункції (p=0,003), при цьому в усіх хворих відсутній подагричний анамнез. Вірогідних відмінностей числа хворих із гіперурикемією між ФК ХСН не визначили. Концентрація СК у крові корелювала із NT-proBNP (r=0,85, p=0,03), ШКФ (r=-0,39; p=0,006).

Серед пацієнтів із ХСН ішемічного генезу та нормальною



функцією нирок виявили анемію у 8% випадків, за наявності легкої НД анемію зареєстрували у 7,5%, при помірному зниженні ШКФ анемічний синдром зафіксували у 20,9% пацієнтів ($p=0,04$).

Аналізуючи вміст NT-proBNP, виявили тенденцію до збільшення у хворих із проявами НД. Більш показовим був маркер ураження нирок цистатин С, що вірогідно збільшувався у хворих на НД у порівнянні з хворими на ішемічну ХСН із нормальною функцією нирок (на 12,7% та 31%; $p=0,04$ відповідно). Виявили кореляційні зв'язки між NT-proBNP і ШКФ ($r=-0,29$; $p=0,018$), цистатином С ($r=0,37$; $p=0,018$), ФВ ($r=-0,41$; $p=0,001$); цитатину С із віком ($r=0,38$; $p=0,001$), ШКФ ($r=-0,31$; $p=0,005$), ІОЛП ($r=0,54$; $p=0,001$), ІММЛШ ($r=0,31$; $p=0,006$).

Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) виявили у 77,3% хворих із нормальною функцією нирок, зі зниженням ШКФ реєстрували збільшення кількості хворих із ГЛШ до 93% при помірній НД ($p=0,28$). Оцінюючи глобальну скоротливу здатність ЛШ, встановили, що при нормальній нирковій функції у 20% випадків відбувається зниження фракції викиду ЛШ менше ніж 45%, при легкій НД – в 40,3%, при помірній НД – в 46,5% ($p=0,002$). Середній показник фракції викиду ЛШ у групі з помірною нирковою дисфункцією був суттєво нижчим у порівнянні з легкою дисфункцією і нормальною функцією нирок (на 10% та 25%, $p=0,001$ відповідно). Інший показник ремоделювання та один із факторів ризику – індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП), мав тенденцію до збільшення у хворих із помірною та легкою НД у порівнянні з особами з нормальною нирковою функцією (на 10,9% та 19,6%, $p=0,35$ відповідно). E/E_{ann} є одним із показників, що віддзеркалює кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку. Так, зі зниженням ниркової функції встановлена тенденція до підвищення співвідношення E/E_{ann} ($p=0,56$). Виявили такі кореляційні взаємозв'язки: між ІОЛП і САТ ($r=0,32$; $p=0,02$), між ІММЛШ і ШКФ ($r=-0,21$; $p=0,001$), між ФВ і креатиніном ($r=-0,22$; $p=0,001$), ЧСС ($r=-0,22$; $p=0,04$), між E/E_{ann} і віком ($r=0,26$; $p=0,001$), САТ ($r=0,32$; $p=0,007$).

Суттєвий вплив на розвиток і прогресування ХХН у тій чи іншій популяції може чинити ціла низка факторів. Однак найцікавіше, що багато факторів, які асоціюються з розвитком НД, одночасно є традиційними серцево-судинними ФР. З іншого боку, результати численних досліджень вказують, що кардіоваскулярні ризики, які в кардіології прийнято вважати нетрадиційними (анемія, хронічне запалення, гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стрес, гіперурикемія, натрійуретичні фактори різного походження) асоціюються, а, найімовірніше, причинно зумовлені прогресуючою НД [7]. У «концептуальній моделі» хронічної хвороби нирок NKF і KDIGO зроблена спроба класифікувати ФР [6]. Виділили ФР, що підвищують сприйнятливості ниркової паренхіми до ушкодження агентами, ФР ініціації пошкодження ниркової тканини, ФР прогресування ниркового пошкодження та ФР термінальної ниркової недостатності, котрі мають значення для питань профілактики у хворих. Утім чітко розмежувати їх неможливо. Тому з позицій практики розрізняють ФР,

що не модифікуються і модифікуються; визначають також фактори розвитку та фактори прогресування ХХН. Хоча і в цьому випадку чітко диференціювати фактори розвитку від факторів прогресування не вважаємо можливим.

Загальновізвано, що одним із провідних ФР ХХН є похилий вік, що пов'язано як з віковими інволютивними змінами ниркової тканини, а це призводить до поступового зниження її функції, так і з тим, що у старших за 60 років частіше спостерігають пізні стадії різних хронічних нефропатій [8]. У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збільшенням віку підвищується ФК. У пацієнтів старше за 60 років спостерігають вірогідно нижчі значення ШКФ, а також вищі рівні креатиніну сироватки.

Останніми роками встановили, що ожиріння є незалежним ФР і передбачає розвиток термінальної ниркової недостатності в загальній популяції [9]. При ожирінні розвивається специфічна нефропатія – особлива форма фокально-сегментарного гломерулосклерозу, в патогенезі якого вирішальне значення мають медіатори, що пов'язані адипоцитами, наприклад, лептин, α -фактор некрозу пухлини [9]. З'явилися відомості, що особи з надмірною масою тіла мають більшу тривалість життя, і цей факт отримав назву «парадокс ожиріння» [10]. У нашому дослідженні виявили тенденцію до підвищення ІМТ у хворих із легкою та помірною нирковою дисфункцією в порівнянні з нормальною функцією. При збільшенні ФК ХСН зменшується кількість пацієнтів із нормальним ІМТ. Так, від I ФК до II ФК збільшується кількість пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням, далі при поглибленні ФК ХСН зменшується число пацієнтів з ожирінням, з'являються хворі зі зниженим ІМТ. Результати свідчать про несприятливий вплив на функцію нирок не тільки підвищеного, але й зниженого ІМТ у пацієнтів із ХСН.

Відомо, що артеріальна гіпертонія характерна для хворих на ХХН, і її частота збільшується зі зниженням функції нирок. Отже, в термінальній стадії АТ підвищений практично в усіх хворих [11]. Патогенетичний внесок АГ у формування ГЛШ пов'язаний із тим, що вона призводить до збільшення післянавантаження на міокард. У нашому дослідженні встановили тенденцію до збільшення кількості осіб з АГ в анамнезі з прогресуванням НД. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці у середньодобових показниках САТ і ДАТ між групами, ми встановили кореляційні зв'язки між САТ і ЛПНЩ, ІОЛП, E/E_{ann} . Кількість пацієнтів із ГЛШ при помірній НД вірогідно більша, ніж при нормальній нирковій функції.

Іншим відомим фактором, корекція якого при ХХН може призводити до зворотного розвитку ГЛШ, вважають нефрогенну анемію. Ренальна анемія може виникати на ранніх стадіях ХХН. Нині доведено: вона викликає серйозні структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи, крайнім проявом якої є анемічний кардіоренальний синдром [12]. Ми зафіксували істотне збільшення пацієнтів з анемією саме при зниженні ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73м².

Дисліпопротеїдемія також пов'язана з більшою частотою виявлення ХХН у загальній популяції населення [13].



Першочерговою мішенню надлишку атерогенних фракцій холестерину є ендотелій ниркових клубочків, а також мезангіоцити й епітеліоцити проксимальних каналців. Дисліпідемія зумовлює атеросклеротичне ураження ниркових судин і безпосередньо ниркової тканини з формуванням т.зв. ліпопротеїдної гломерулопатії [14]. У нашому дослідженні лише у 36 (11,7%) хворих рівень ЛПНЩ був у межах цільового. Ознаки помірної ниркової дисфункції виявили у 5,6% хворих із нормальним рівнем ЛПНЩ та у 13,2% хворих із рівнем ЛПНЩ вище ніж 1,8 ммоль/л. З I по II ФК відбувається збільшення як числа хворих із підвищенням, так і середніх значень ЛПНЩ. Серед пацієнтів з III–IV ФК відзначили зменшення кількості хворих із підвищеним рівнем ЛПНЩ і середніх значень, що можна пояснити зниженням синтезу холестерину в печінці [13]. У хворих із підвищенням ЛПНЩ частіше виявляли ШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73м². Крім того, підвищення рівня ЛПНЩ супроводжувалось підвищенням рівня сироваткового креатиніну.

Гіперурикемія є одним із найбільш поширених у популяції факторів ризику ХХН [15]. Основна мішень для шкідливої дії СК та її солей – структура ниркової тубулоінтерстицію.

В індукції процесів запалення і фіброзу тубулоінтерстицію при уратному дисметаболізмі істотне значення мають депресія локально-ниркових механізмів фібринолізу, збільшення експресії реніну юктагломерулярними клітинами під дією СК, що супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [16]. У хворих на ХСН ішемічного генезу за наявності гіперурикемії відзначають вищі рівні ШКФ. Виявили прямий зв'язок між рівнем СК, концентрацією NT-proBNP і ШКФ.

Висновки

У хворих на ХСН ішемічного генезу ниркова дисфункція супроводжується групою традиційних (вік, гіперліпідемія, АГ, ІМ, ожиріння, ГЛШ) і нетрадиційних факторів ризику (гіперурикемія, фібриляція передсердь, фракція викиду ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя, цистатин С), роль яких збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні проспективного впливу відзначених факторів на прогресування ниркової дисфункції у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Список літератури

1. Waldum B. The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know / B. Waldum, I. Os // *Cardiology*. – 2013. – Vol. 126. – P. 175–186.
2. Johnston N. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease / N. Johnston, H. Dargie, A. Jardine // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 1080–1088.
3. Multicentre Prospective Evaluation of the Impact of Renal Insufficiency on In-hospital and Long-term Mortality of Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction / C. Li, D. Hu, X. Shi et al. // *Chin. Med. J.* – 2015. – Vol. 128(1). – P.1–6.
4. Camer D. Comment on: Risk Factors for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated with Bardoxolone Methyl / D. Camer, X.F. Huang // *J. Card. Fail.* – 2014. – Dec 4.
5. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // *Серцева недостатність*. – 2012. – №3. – С. 60–96.
6. 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.
7. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes / A. Saito, R. Kaseda, M. Hosojima et al. // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 1–9.
8. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management / M. Mallappallil, E.A. Friedman, B.G. Delano et al. // *Clin. Pract. (Lond)*. – 2014. – Vol. 11(5). – P. 525–535.
9. Snyder S. Obesity-related kidney disease / S. Snyder, G.A. Turner, A. Turner // *Prim. Care*. – 2014. – Vol. 41(4). – P. 875–893.
10. Lundberg G.D. Is there a relationship between waist circumference and mortality? / G.D. Lundberg // *Heart*. – 2008. – Vol. 10(8). – P. 202.
11. Pirkle J.L. Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment / J.L. Pirkle, B.I. Freedman // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2013. – Vol. 65(1). – P. 37–50.
12. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study / S. Gv, S. Pk, A. Herur et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8(4). – BC04-6.

13. Campese V.M. Dyslipidemia and progression of kidney disease: role of lipid-lowering drugs / V.M. Campese // *Clin Exp Nephrol.* – 2014. – Vol. 18(2). – P. 291–295.
14. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte – cellular cholesterol-mediated glomerular injury / S. Merscher, C.E. Pedigo, A.J. Mendez // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2014. – Vol. 5.
15. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population / H.Y. Chang, C.W. Tung, P.H. Lee et al. // *Am J Med Sci.* – 2010. – Vol. 339(6). – P. 509–515.
16. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? / K. Nashar, L.F. Fried // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 19(6). – P. 386–391.

References

1. Waldum, B., & Os, I. (2013). The Cardiorenal Syndrome: What the Cardiologist Needs to Know. *Cardiology*, 126(3), 175–186. doi:10.1159/000353261.
2. Johnston, N., Dargie, H., & Jardine, A. (2008). Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart*, 94(8), 1080–1088. doi:10.1136/hrt.2007.136739.
3. Ma, C., Shi, X., Song, L., Yang, J., Hu, D., Li, C., & Li, L. (2015). A Multicentre Prospective Evaluation of the Impact of Renal Insufficiency on In-hospital and Long-term Mortality of Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J*, 128(1), 1. doi:10.4103/0366-6999.147330.
4. Camer, D., & Huang, X. (2014). Comment on: Risk Factors for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated with Bardoxolone Methyl. *Journal Of Cardiac Failure*. doi:10.1016/j.cardfail.2014.11.012.
5. 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].
6. (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.



7. Saito, A., Kaseda, R., Hosojima, M., & Sato, H. (2011). Proximal Tubule Cell Hypothesis for Cardiorenal Syndrome in Diabetes. *International Journal Of Nephrology*, 2011, 1-9. doi:10.4061/2011/957164.
8. Mallappallil, M., Friedman, E., Delano, B., McFarlane, S., & Salifu, M. (2014). Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical Practice*, 11(5), 525–535. doi:10.2217/cpr.14.46.
9. Snyder, S., Turner, G., & Turner, A. (2014). Obesity-related Kidney Disease. *Primary Care: Clinics In Office Practice*, 41(4), 875–893. doi:10.1016/j.pop.2014.08.008.
10. Lundberg, G. D. (2008). Is there a relationship between waist circumference and mortality? *Heart*, 10(8), 202.
11. Pirkle, J. L., & Freedman, B. I. (2013). Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. *Minerva Urol Nefrol*. 65(1), 37–50.
12. Gv, S., Pk, S., Herur, A., Chinagudi, S, Patil, S. S, Ankad, R. B., & Badami, S. V. (2014). Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Diagn. Res*, 8(4), BC04-6. doi:10.7860/jcdr/2014/8966.4202.
13. Campese, V. (2014). Dyslipidemia and progression of kidney disease: role of lipid-lowering drugs. *Clinical And Experimental Nephrology*, 18(2), 291–295. doi:10.1007/s10157-014-0934-9.
14. Merscher, S., Pedigo, C. E., & Mendez, A. J. (2014). Metabolism, Energetics, and Lipid Biology in the Podocyte Cellular Cholesterol-Mediated Glomerular Injury. *Front. Endocrinol.*, 5. doi:10.3389/fendo.2014.00169.
15. Chang, H., Tung, C., Lee, P., Lei, C., Hsu, Y., & Chang, H. et al. (2010). Hyperuricemia as an Independent Risk Factor of Chronic Kidney Disease in Middle-Aged and Elderly Population. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 1. doi:10.1097/maj.0b013e3181db6e16.
16. Nashar, K., & Fried, L. (2012). Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor?. *Advances In Chronic Kidney Disease*, 19(6), 386–391. doi:10.1053/j.ackd.2012.05.004.

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.

Сведения об авторах:

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

Information about authors:

Syvolap V.D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University.
Lashkul D.A., MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: lashkul79@mail.ru.

Поступила в редакцию 19.01.2015 г.



УДК 616.12-008.1+616.079.3

С. В. Федоров, Л. Е. Ковальчук

Каріологічні показники моноцитів/макрофагів у хворих на хронічну серцеву недостатність ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ключові слова: серцева недостатність, цитогенетичний аналіз, моноцити, макрофаги.

Протягом останніх років активно вивчають роль генетичних факторів у становленні синдрому хронічної серцевої недостатності. З метою оцінювання цитогенетичного статусу пацієнтів із серцевою недостатністю ішемічного генезу шляхом виконання каріологічного аналізу моноцитів/макрофагів обстежили 24 хворих і 12 практично здорових осіб (група контролю). Якщо діагностована серцева недостатність, то частіше відзначали наявність міжядерних містків, перинуклеарної вакуолізації, вакуолізації та конденсації ядерного хроматину в моноцитах/макрофагах у порівнянні з групою контролю. Це свідчить, що при серцевій недостатності ішемічного генезу відбуваються зміни каріологічних показників моноцитів/макрофагів, які характеризуються одночасною активацією процесів проліферації та початкових ознак апоптозу/некрозу цих клітин.

Каріологические показатели моноцитов/макрофагов у больных хронической сердечной недостаточностью

С. В. Федоров, Л. Е. Ковальчук

В последнее время активно изучается роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. С целью изучения цитогенетического статуса больных сердечной недостаточностью ишемического генеза обследовали 24 больных и 12 практически здоровых людей (группа контроля), у которых проводили каріологический анализ моноцитов/макрофагов. При сердечной недостаточности чаще отмечали наличие междуядерных мостиков, перинуклеарной вакуолизации, вакуолизации и конденсации ядерного хроматина в моноцитах/макрофагах в сравнении с группой контроля. Это свидетельствует, что при сердечной недостаточности ишемического генеза происходят изменения каріологических показателей моноцитов/макрофагов, которые характеризуются одновременной активацией процессов пролиферации и начальных признаков апоптоза/некроза данных клеток.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, цитогенетический анализ, моноциты, макрофаги.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 31–33

Monocytes/macrophages karyologic indices in patients with chronic heart failure

S. V. Fedorov, L. Ye. Kovalchuk

Genetic factors impact in chronic heart failure (HF) development is discussed during last decades. The aim was to evaluate cytogenetic status of patients with ischemic HF with karyologic analyzes of monocytes/macrophages.

Methods and results. 24 patients and 12 practically healthy persons (control group) were included into the study. Internuclear bridges, perinuclear vacuolization, vacuolization and nuclear chromatin condensation were detected more frequent in patients with HF than in control. Conclusion. This indicates proliferation activation and is initial signs of apoptosis/necrosis in observed cells.

Key words: Heart Failure, Cytogenetic Analysis, Monocytes, Macrophages

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 31–33

Серцева недостатність (СН) – прогресивний мульти-системний розлад, який запускається первинним ушкодженням чи погіршенням функціонування міокарда (зокрема припиненням вільного кровотоку чи посиленням навантаженням внаслідок гіпертензії) [1]. Згідно з даними Європейського кардіологічного товариства (ESC), щонайменше 15 млн населення континенту страждає на СН [2]. У США цей показник сягає 6 млн [3]. У розвинутих країнах світу СН зумовлює 5% ургентних госпіталізацій, 10% зайнятості ліжка, 2% від загальних витрат на охорону здоров'я, переважно на покриття направлень до стаціонару [4]. 17–45% пацієнтів, які госпіталізовані з приводу СН, помирають упродовж року після направлень до стаціонару, більшість – протягом 5 років [5].

Сучасна концепція патогенезу СН на основі взаємодоповнення акумулює різноманітні теорії (нейрогуморальна, запальна, «кардіопатії перевантаження» тощо) та пояснює єдиний механізм розвитку та прогресування синдрому. Ґрунтуючись на результатах фундаментальних досліджень у галузі молекулярної біології та генетики, сформована

також концепція фенотипової модуляції, що означає здатність клітин змінювати фенотип і функцію в межах однієї тканини [1]. При СН трапляється зміна експресії генів, які відповідають за контрактильну функцію кардіоміоцитів (ген ангіотензинперетворювального ферменту, ген дистрофіну, ген актину тощо) [6]. Обидва варіанти СН залежать від двох регульованих біологічних детермінант: несприятливих наслідків адаптаційних процесів (наприклад, гіпертрофія, дилатація лівого шлуночка) та фіброзу. Розвиток систолічної дисфункції зумовлюють зміна генів важких ланцюгів міозину, зміна експресії генів білків, які забезпечують переміщення кальцію в кардіоміоцитах, порушення експресії генів аденілатциклази, депресія активації генів, які кодують β 1-адренергічні та M2-мускаринові рецептори [7]. Відкриті понад 30 генів, котрі зумовлюють гіпертрофію міокарда (гени білків саркомерів, факторів росту тощо) та кардіофіброз [7].

Одним із різновидів оцінювання цитогенетичного статусу людини є каріологічний тест. У низці робіт описане виконання каріологічного аналізу експлікативних клітин чи



лімфоцитів [8,9], але в доступній нам фаховій літературі не виявили відомостей про використання цього методу під час дослідження моноцитів/макрофагів.

Мета роботи

Дослідити цитогенетичний статус хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу шляхом здійснення каріологічного аналізу моноцитів/макрофагів.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 24 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). До контрольної групи ввійшли 12 практично здорових осіб, які репрезентативні за віком і статтю.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації (щодо наукових досліджень із залученням людей) і рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) [10]. Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписали інформовану згоду.

Моноцити/макрофаги виділяли з периферійної крові за методом Н. Recalde [11]. Чистота суспензії моноцитів (89–96%) підтверджена імунофлуоресцентним методом із використанням моноклональних анти-CD14 антитіл (Daco, Glostrup, Данія). Життєздатність клітин у суспензії підтверджена тестом із трипановим синім і становила 89–93%. Після фіксації мазків із суміші цих клітин у рідині Карнуа протягом 5–10 хв виконали фарбування ацето-орсеїном [12] у власній модифікації.

Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою мікроскопа Laboval-4 (Carl Zeiss, Jena, ФРН) зі збільшенням 40×15 та програмного забезпечення оптико-електронного комплексу Метаскан-2. Визначали 4 групи каріологічних показників: цитогенетичні (мікроядра, протрузії, мости у двоядерній клітині, ядра атипової форми); проліферації (двоядерні клітини з ізольованими чи здвоєними ядрами); ранньої деструкції ядра (перинуклеарні вакуолі, вакуолізація ядра, конденсація хроматину); пізньої стадії деструкції ядра (каріопікноз, каріорексис, каріолізис) [8]. Частоту виявлення каріологічних змін обчислювали щодо ядер незмінених клітин.

Статистичний аналіз здійснили 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) та похибку середнього (m); при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану та 25–75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Для порівняння параметричних даних застосовували метод t-критерію Стьюдента для залежних чи незалежних величин. При порівнянні непараметричних даних застосовували U-критерій Манна – Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – T-критерій Вілкоксона. Здійснювали лінійний

регресійний аналіз. Відмінність вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Обчислювали співвідношення виявлення ушкоджених ядер і неушкоджених («нормальних») клітин (табл. 1). Серед цитогенетичних каріологічних показників атипові ядра частіше ідентифікували у пацієнтів із СН, але ця різниця не була вірогідною ($p > 0,05$). Різного ступеня протрузія ядер була більше притаманною для практично здорових осіб, її виявляли частіше в 6,6 раза ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Основні каріологічні показники моноцитів/макрофагів у хворих на СН

Ознака Me [LQ; UQ]	Хворі із СН, n=24	Контрольна група, n=12
Протрузія ядра	0,005 [0; 0,022]**	0,033 [0,012; 0,038]
Атипове ядро	0,149 [0,100; 0,189]	0,076 [0,067; 0,148]
Перинуклеарна вакуолізація	0,104 [0,094; 0,159]**	0,029 [0,025; 0,062]
Вакуолізація	0,352 [0,259; 0,670]*	0,20 [0,141; 0,308]
Конденсація хроматину	0,783 [0,692; 1,524]**	0,592 [0,495; 0,594]
Здвоєні ядра	0 [0; 0,036]	0 [0; 0,017]
Містки	0,190 [0,099; 0,379]*	0,048 [0,035; 0,133]

Примітки: вірогідність різниці між показниками: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Вважається, що протрузії виникають внаслідок різних механізмів: брунькування інтерфазних ядер, «вибухання» в інтерфазному ядрі довгих плечей маркерних дицентричних хромосом, розриву в анафазі мітозу хромосомних чи хроматидних містків тощо [13].

Здвоєні ядра як ознака проліферації однаково рідко траплялись в обох групах обстежених ($p > 0,05$). Натомість містки у двоядерних моноцитах/макрофагах частіше траплялися за умов наявності СН – у 3,96 раза в порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Збільшення частоти появи двоядерних клітин і міжядерних містків свідчить про інтенсифікацію процесів клітинної проліферації, що спрямована на утворення нових клітин замість загинувших. Такі процеси спостерігають при токсичних впливах, запаленні, пухлинах тощо [14].

Початкові ознаки апоптозу/некрозу моноцитів/макрофагів виявили у хворих на СН. Зокрема, у цих осіб у порівнянні з групою контролю в 3,57 раза частіше виявляли перинуклеарну вакуолізацію ядер ($p < 0,01$); в 1,76 раза – вакуолізацію ядер ($p < 0,05$); в 1,32 раза – конденсацію хроматину ($p < 0,01$).

На нашу думку, висока частота виявлення вакуолізації ядер моноцитів/макрофагів, конденсації ядерного хроматину є свідченням посилення процесів фізіологічної (апоптоз) чи патологічної (некроз) загибелі цього типу імунокомпетентних клітин при прогресуванні атеросклерозу та синдрому СН. Фактори, що запускають процеси клітинної смерті: дисбаланс системи цитокінів у бік зростання прозапальних білків, підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів, велика кількості окислених ліпопротеїдів у плазмі крові тощо.



Висновки

Отже, при серцевій недостатності ішемічного генезу відбуваються зміни каріологічних показників моноцитів/макрофагів, що характеризуються одночасною активацією процесів проліферації та початкових ознак апоптозу/некрозу цих клітин.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні взаємних зв'язків між каріологічними показниками моноцитів/макрофагів і величиною змін гемодинамічних параметрів при серцевій недостатності.

Список літератури

1. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение действующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Вечерский и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С. 71–80.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. Mc Murrey, S. Adamopoulos, S. Anker et al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
3. Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. e6–e245.
4. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HNF registries / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarov, J. Butler et al. // Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 1123–1133.
5. Blair J.E. Heart failure in North America / J.E. Blair, M. Huffman, S.J. Shah // Curr. Cardiol. Rev. – 2013. – Vol. 9. – P. 128–146.
6. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure / A.P. Pilbrow, B.R. Palmer, C.M. Frampton et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 322–327.
7. Fatkin D. Genetics and disease of ventricular muscle / D. Fatkin, C. Seidman, J. Seidman // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2014. – Vol. 4. – P. 23–32.
8. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра каріологических показателей при оценке цитологического статуса человека / Л.П. Сычева // Медицинская генетика. – 2007. – №11. – С. 3–11.
9. Юрченко В.В. Цитогенетические нарушения в эпителии щеки человека при экспозиции генотоксикантами / В.В. Юрченко // Токсикологический вестник. – 2005. – №6. – С. 14–21.
10. European Medicines Agency. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (PMP/ICH/135/95). – London : European Medicines Agency, 2002. – 46 p.
11. Recalde H.R. A simple method of obtaining monocytes in suspension / H.R. Recalde // J. Immunol. Meth. – 1984. – Vol. 69. – P. 71–77.
12. Лечение рака молочной железы с учетом показателя «половой хроматин»: методические рекомендации. – К. : АН УССР, 1974. – 22 с.
13. Control of cell nucleus shapes via micropillar patterns / Z. Pan, C. Yan, R. Peng et al. // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33. – P. 1730–1735.
14. Китаева Л.В. Цитогенетические нарушения в слизистой оболочке фундального отдела желудка у пациентов с хроническим гастритом / Л.В. Китаева // Экологическая генетика. – 2010. – Т. 8. – №1. – С. 36–41.
15. Kalyuzhin, V. V., Teplyakov, A. T., Vecherskij, Yu. Yu. (2007). Patogenez khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: izmenenie dejstvuyushej paradigmy. [The pathogenesis of chronic heart failure: the change of current paradigm. *Bulleten' sibirskoj mediciny*, 4, 71–80. [in Russian].
16. 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.
17. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., et al. (2013). Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6–e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
18. Ambrosy, A. P., Fonarov, G. C., Butler, J., Chioncel, O., Greene, S. J., Vaduganathan, M., et al. (2014). The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HNF registries. *Am. Coll. Cardiol.*, 63, 1123–1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
19. Blair, J. E., Huffman, M., Shah, S. J. (2013). Heart failure in North America. *Curr. Cardiol. Rev.*, 9, 128–146. doi: 10.2174/1573403X11309020006.
20. Pilbrow, A. P., Palmer, B. R., Frampton, C. M., Yandle, T. G., Troughton, R. W., Campbell, E., et al. (2007). Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *Hypertension*, 49, 322–327.
21. Fatkin, D., Seidman, C., & Seidman, J. (2014). Genetics and disease of ventricular muscle. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 4, 23–32. doi: 10.1101/cshperspect.a021063.
22. Sycheva, L. P. (2007). Biologicheskoe znachenie, kriterii opredeleniya i predely var'irovaniya polnogo spektra kariologicheskikh pokazatelej pri ocenke citologicheskogo statusa cheloveka [Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full range of caryological indicators at evaluating of human cytological status]. *Medicinskaya genetika*, 11, 3–11. [in Russian].
23. Yurchenko, V. V. (2005). Citogeneticheskie narusheniya v epitelii scheki cheloveka pri ekspozicii genotoksikantami [Cytogenetic abnormalities in the epithelium of the human cheek upon exposure genotoxicants]. *Toksikologicheskij vestnik*, 6, 14–21. [in Russian].
24. (2002). *European Medicines Agency (2002). ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (PMP/ICH/135/95)*. London: European Medicines Agency.
25. Recalde, H. R. (1984). A simple method of obtaining monocytes in suspension. *J. Immunol. Meth.*, 69, 71–77. doi: 10.1016/0022-1759(84)90278-3.
26. (1974) *Lechenie raka molochnoh zhelezi s uchetom pokazatelya "polovoj khromatin"* [The treatment of breast cancer with indicator "sex chromatin"]. Kyiv [in Ukrainian].
27. Pan, Z., Yan, C., Peng, R., Zhao, Y., He, Y., & Ding, J. (2012). Control of cell nucleus shapes via micropillar patterns. *Biomaterials*, 33, 1730–1735. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.023.
28. Kitaeva, L. V. (2010). Citogeneticheskie narusheniya v slizistoj obolochke fundal'nogo otдела zheludka u pacientov s khronicheskim gastritom [Cytogenetic abnormalities in fundic mucosa of the stomach in patients with chronic gastritis]. *E'kologicheskaya genetika*, 1, 36–41. [in Russian].

Відомості про авторів:

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

Ковальчук Л.Є., д. мед. н., професор, зав. каф. медичної біології та генетики, Івано-Франківський національний медичний університет.

Сведения об авторах:

Федоров С.В., к. мед. н., доцент каф. терапии и семейной медицины последилового образования, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, E-mail: serfed@i.ua.

Ковальчук Л.Е., д. мед. н., профессор, зав. каф. мед. биологии и генетики, Ивано-Франковский национальный медицинский университет.

Information about authors:

Fedorov S.V., MD, PhD, Assoc. Professor of Therapy and Family Medicine Department of Postgraduate Education of SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», E-mail: serfed@i.ua.

Kovalchuk L.Ye., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Medical Biology and Genetics Department of SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University».

Поступила в редакцию 12.01.2015 г.



УДК 616.831-005.1-036.1:616.13-005.6:616-006-002.4-074

Ю. Н. Нерянова

Прогнозирование течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли-альфа в первые сутки заболевания

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инсульт, фактор некроза опухоли, прогноз.

С целью оптимизации прогнозирования течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α в первые сутки заболевания выполнили комплексное динамическое клинико-параклиническое исследование 78 пациентов. Установлено, что развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) в 1 сутки заболевания. Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли- α в 1 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта коррелирует со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,57$; $p<0,05$), значением балла по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта ($R=0,55$; $p<0,05$), а также течением острейшего периода заболевания ($p<0,05$). Разработана математическая модель для прогнозирования течения острейшего периода заболевания мозгового ишемического атеротромботического инсульта, которая характеризуется показателем точности $>85\%$.

Прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту на підставі визначення сироваткового рівня фактора некрозу пухлин-альфа в першу добу захворювання

Ю. М. Нерянова

З метою оптимізації прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту на підставі визначення сироваткового рівня фактора некрозу пухлини- α в першу добу захворювання здійснили комплексне динамічне клініко-параклінічне дослідження 78 пацієнтів. Виявили, що розвиток мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту супроводжується підвищенням сироваткового рівня фактора некрозу пухлини- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) на 1 добу захворювання. Сироваткова концентрація фактора некрозу пухлини- α на 1 добу мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту корелює зі значенням сумарного бала за шкалою інсульту NIH в дебюті захворювання ($R=0,67$; $p<0,05$), значенням бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту ($R=0,69$; $p<0,05$), а також перебігом найгострішого періоду захворювання ($p<0,05$). Розробили математичну модель для прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту, що характеризується показником точності $>85\%$.

Ключові слова: інсульт, фактор некрозу пухлини, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 34–37

Prognosis of peracute period of brain ischemic atherotrombotic stroke course on the ground of TNF- α serum levels detection in the first day of disease

Yu. N. Neryanova

Aim. The results of investigation of 78 patients in acute period of brain ischemic atherotrombotic stroke are given in the article.

Methods and results. It was revealed that development of brain ischemic atherotrombotic stroke is accompanied with elevation of TNF- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) in the first day of disease. Serum concentration of TNF- α during first 24 hours of brain ischemic atherotrombotic stroke onset correlates with summary ball on NIH scale in the onset of stroke ($R=0,67$; $p<0,05$), modified Rankin's scale ball on 21st day ($R=0,69$; $p<0,05$) and course of the disease.

Conclusion. Mathematic model of peracute period of brain ischemic atherotrombotic stroke course prognosis was designed, which was based on TNF- α serum levels detection on the first day of stroke onset. It is characterized with accuracy of 87.2%.

Key words: Stroke, Tumor Necrosis Factors, Prognosis.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 34–37

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой ишемический атеротромботический инсульт (МИАИ), – занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира, что позволяет считать их проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости [7].

Идентификация пациентов с высоким риском прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ представляется одним из наиболее перспективных направлений решения указанной проблемы, так как позволяет своевременно оптимизировать лечебные мероприятия

у данного контингента больных для снижения уровней смертности и инвалидизации. Это обосновывает целесообразность дальнейших исследований, направленных на определение информативных параметров, ассоциированных с состоянием церебральных структур [5].

Целесообразным считаем исследование сывороточного уровня провоспалительных цитокинов в первые сутки МИАИ, которые тесно интегрированы с повреждением мозговой ткани в условиях острой церебральной ишемии [1–4,6,8].

В доступной специализированной литературе не обнаружены унифицированные критерии прогнозирования течения



острейшего периода МИАИ на основании определения концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови больных в первые сутки заболевания.

Цель работы

Оптимизация прогнозирования течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α в первые сутки заболевания.

Пациенты и методы исследования

Для достижения цели в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе Запорожского ангионеврологического центра проведено комплексное динамическое клиничко-параклиническое исследование 78 пациентов (34 (43,6%) мужчины и 44 (56,4%) женщины, средний возраст – $62,2 \pm 1,0$ года) в остром периоде мозгового ишемического инсульта, которые находились на лечении в отделении острых нарушений мозгового кровообращения КУ «б городская клиническая больница» г. Запорожья. Диагноз мозгового ишемического инсульта устанавливали 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 г.

Критерии включения:

- мужчины или женщины в возрасте от 40 до 75 лет с впервые возникшим мозговым ишемическим инсультом, подтвержденным по результатам клиничко-компьютерно-томографического исследования;
- атеротромботический подтип мозгового ишемического инсульта (МИИ) согласно критериям Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST);
- госпитализация – в первые 24 часа от дебюта заболевания;
- значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIH) в первые сутки заболевания ≤ 20 ;
- подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения;
- транзиторная ишемическая атака;
- геморрагическая трансформация инфаркта мозга;
- сочетанный инсульт;
- декомпенсированная соматическая патология;
- онкологическая патология.

Всем больным на 1, 7, 14 и 21 сутки оценивали уровень неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIH). Исход острого периода заболевания оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (МШР).

В первые сутки заболевания в сыворотке крови определяли уровень ФНО- α . Исследования проведены методом иммуноферментного анализа в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета (начальник – д. мед. н., профессор А.В. Абрамов).

В соответствии с целью работы была сформулирована первичная конечная точка – прогрессирующее течение МИАИ в острейшем периоде заболевания. Его верифицировали, когда значение суммарного балла по шкале инсульта NIH на 5 сутки заболевания превышало значение аналогичного показателя в дебюте заболевания.

Контрольную группу составили 12 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы достоверно не отличались по возрасту и полу пациентов.

Статистическую обработку полученных результатов выполнили с использованием программы SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых величин провели тест Шапиро – Уилка. Описательную статистику представили в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины. Для установления различий по исследуемому признаку для двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. Нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий отклоняли при значении $p < 0,05$. Взаимосвязь количественных признаков изучили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для разработки критериев прогнозирования применили бинарную логистическую регрессию. Определение площади под характеристической операционной кривой (AUC), а также значение уравнения бинарной логистической регрессии с оптимальным соотношением параметров чувствительности (Se) и специфичности (Sp) верифицировали с помощью ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Церебральный атеросклероз зафиксирован у 115 (100%), артериальная гипертензия – у 76 (97,4%) пациентов.

В первые сутки МИИ обнаружена статистически значимая элевация сывороточного уровня ФНО- α . В группе больных МИИ среднее значение концентрации ФНО- α в сыворотке крови составило $15,66 \pm 1,66$ пг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 4,2 раза ($\Delta\% = 419,8$; $p < 0,05$) (рис. 1).

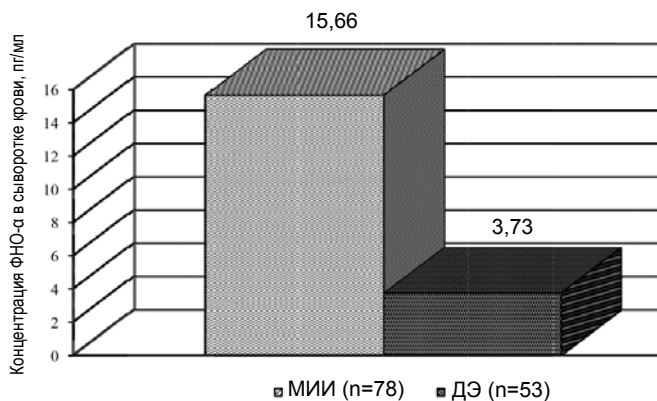


Рис. 1. Содержание ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл) больных в первые сутки МИАИ в сравнении с контрольной группой.



Определено, что пациенты с МИАИ, у которых в острейшем периоде зарегистрировано увеличение суммарного балла по шкале инсульта NIH, в первые сутки заболевания характеризовались достоверно более высоким содержанием в сыворотке крови ФНО-α (18,24±2,11 пг/мл против 9,08±0,75 пг/мл в группе пациентов без прогрессии неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ, $p < 0,05$) (рис. 2).



Рис. 2. Содержание ФНО-α в сыворотке крови (пг/мл) больных в первые сутки МИАИ в сопоставлении с течением острейшего периода заболевания.

На основании корреляционного анализа установлено, что содержание ФНО-α в сыворотке крови в первые сутки МИАИ ассоциировано со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,67$; $p < 0,05$), а также значением балла по МШР на 21 сутки МИАИ ($R=0,69$; $p < 0,05$).

Результаты позволяют обоснованно предполагать наличие данного параметра в спектре предикторов течения острейшего периода МИАИ.

В ходе исследования разработано уравнение бинарной логистической регрессии для прогнозирования течения острейшего периода МИАИ:

$$\beta = -3,81 + 0,326 * C_{\text{ФНО-}\alpha}$$

где -3,81 – арифметическая константа (β);

$C_{\text{ФНО-}\alpha}$ – концентрация ФНО-α в сыворотке крови в первые сутки МИАИ.

Вероятность прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ (P_1) рассчитывается по формуле: $P_1 = 1 / (1 + \text{EXP}(-\beta))$; вероятность стабильного тече-

ния острейшего периода МИАИ (P_2) – по формуле: $P_2 = 1 - P_1$. Так, у больного с исходным уровнем ФНО-α 5 пг/мл в первые сутки МИАИ вероятность прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде заболевания не превышает 0,1, а при сывороточной концентрации ФНО-α 18 пг/мл – выше почти в 9 раз и составляет 0,88.

На основании ROC-анализа установлено, что значение $\beta \geq 0,102$ является предиктором прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ ($Se=85,9\%$, $Sp=89,8\%$). Точность прогнозирования для полученной математической модели составила 87,2% (Hosmerand Lemeshow Goodness of Fit Test $p > 0,05$; $AUC=0,872$).

По данным специализированной литературы, избыточное высвобождение ФНО-α приводит к повышению проницаемости капилляров, повреждению эндотелия сосудов и активации внутрисосудистого тромбообразования, что, по нашему мнению, и обуславливает прогрессирующее течение острейшего периода МИАИ у пациентов с исходно высокой сывороточной концентрацией ФНО-α [1–4].

Целесообразно использование разработанной математической модели в рутинной клинической практике для идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ, а также принятия обоснованного решения о целесообразности включения ингибиторов ФНО-α в структуру комплексных лечебных мероприятий у этих больных.

Выводы

1. Развитие мозгового ишемического атеротромботического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня ФНО-α ($\Delta\%=419,8$; $p < 0,05$) в первые сутки заболевания.

2. Сывороточная концентрация ФНО-α в первые сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта коррелирует со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,67$; $p < 0,05$), значением балла по МШР на 21 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта ($R=0,69$; $p < 0,05$), а также течением острейшего периода заболевания ($p < 0,05$).

3. Разработана математическая модель для прогнозирования течения острейшего периода заболевания мозгового ишемического атеротромботического инсульта, которая основана на определении сывороточной концентрации ФНО-α в первые сутки заболевания и характеризуется показателями чувствительности, специфичности и точности прогнозирования $>85\%$.

Список литературы

1. Atherogenesis: Interplay between Cholesterol, Inflammation and Coagulation / P. Fraunberger, Y. Wang, F. Blessing et al. // Herz. – 2005. – Vol. 30. – № 8. – P. 723–732.
2. Barone F.C. Therapeutic potential of anti-inflammatory drugs in focal stroke / F.C. Barone, A.A. Parsons // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2000. – Vol. 10. – P. 2281–2306.
3. Focal cerebral ischemia in the TNF-α-transgenic rat / L. Pettigrew, S. MarkKindy, S. Scheff, et al. // J. Neuroinflammation. – 2008. – Vol. 5. – P. 47–51.
4. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarc-

- tions: a potential therapeutic target / M. Castellanos, J. Castillo, M.M. Garcia, et al. // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – №4. – P. 982–987.
5. 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.
6. Libby P. Cytokines regulate genes involved in atherogenesis / P. Libby, Z.S. Galis // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1995. – Vol. 748. – P. 158–168.
7. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.



8. S-100b after coronary artery bypass surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome / H. Jonsson, P. Johnsson, C. Ailing et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 2202–2208.
4. Castellanos, M., Castillo, J., Garcia, M. M., et al. (2002). Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* Vol., 33(4), 982–987.
5. Gilhus, N. E., Barnes, M. R., & Brainin, M. (2011). *European Handbook of Neurological Management*.
6. Libby, P., & Galis, Z. S. (1995). Cytokines regulate genes involved in atherogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol., 748, 158–168.
7. 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.
8. Jonsson, H., Johnsson, P., Ailing, C., et al. (1999). S-100b after coronary artery bypass surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann. Thorac. Surg.* Vol., 68, 2202–2208. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00851-6.

Сведения об авторе:

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

Відомості про автора:

Нерянова Ю.М., к. мед. н., доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Information about author:

Neryanova Yu.N., MD, PhD, Associate Professor of Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Поступила в редакцию 31.10.2014 г.



УДК 617.741-004.1-06:617.741-001.6]-089.87-74-089.168

Н. Г. Завгородня, А. С. Саржевський

Результати факоемюльсифікації катаракти, що ускладнена сублюксацією кришталика, залежно від способу встановлення кільця Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: факоемюльсифікація катаракти, сублюксація кришталика, інтраопераційні, постопераційні ускладнення.

Видалення катаракти, що ускладнена патологією зв'язкового апарату кришталика, залишається однією з актуальних проблем мікрохірургії ока. З метою підвищення ефективності хірургії катаракти, що ускладнена сублюксацією кришталика, обстежили 91 пацієнта (93 ока). Здійснили порівняльний аналіз частоти та структури інтра- та післяопераційних ускладнень, а також функціональних результатів хірургічного лікування залежно від способу встановлення кільця. Виявили, що запропонований спосіб імплантації капсульного кільця дає можливість скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі на 2,6 дня, знизити кількість ускладнень на 28,43%, а також уникнути таких тяжких операційних ускладнень, як випадіння склоподібного тіла, дислокація фрагментів кришталика у склоподібне тіло, відрив капсульного мішка.

Результаты факоэмульсификации катаракты, осложненной сублюксацией хрусталика, в зависимости от способа установки кольца

Н. Г. Завгородня, А. С. Саржевский

Удаление катаракты, осложненной патологией связочного аппарата хрусталика, остается одной из актуальных проблем микрохирургии глаза. С целью повышения эффективности хирургии катаракты, осложненной сублюксацией хрусталика, обследовали 91 пациента (93 глаза). Провели сравнительный анализ частоты и структуры интра- и послеоперационных осложнений, а также функциональных результатов хирургического лечения больных в зависимости от способа установки кольца. Обнаружено, что предложенный способ установки капсульного кольца позволяет сократить длительность пребывания больных в стационаре на 2,6 дня, снизить количество осложнений на 28,43%, а также избежать таких тяжелых операционных осложнений, как выпадение стекловидного тела, дислокация фрагментов хрусталика в стекловидное тело, отрыв капсульного мешка.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, сублюксація кристаліка, інтраопераційні, постопераційні ускладнення.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 38–41

Results of phacoemulsification of cataract complicated by lens subluxation depending on the ring setting method

N.G. Zavgornija, A.S. Sarzhevskiy

Actuality. Cataract extraction complicated by zonular weakness remains one of the urgent problems of eye microsurgery.

Aim. To increase the efficiency of cataract surgery complicated by lens subluxation through comparative analysis of frequency and structure of intra- and postoperative complications, as well as the functional results of surgical treatment of patients depending on the ring setting method. Methods and results. 91 patients (93 eyes) were examined, who were operated on complicated cataract, and were divided into 2 groups depending on the method of ring setting.

Conclusion. It was established that the offered method of implant capsular ring gives the opportunity to reduce the length of patients' treatment by 2,6 day, to decrease of 28,43% for complications, and also to avoid such heavy operating complications, as a vitreous prolapse, displacement of the eye lens fragments in a vitreous body, dug up capsule bag.

Key words: Phacoemulsification, Cataract, Lens Subluxation, Postoperative, Intraoperative Complication.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 38–41

Катаракта – важлива проблема теоретичної та практичної офтальмології, що пов'язано зі значною її поширеністю.

У структурі поширення захворювань ока в Україні зростає питома вага катаракти, в динаміці за 10 років – з 14,7 до 15,9% [2]. Пацієнти з цим захворюванням становлять до третини осіб, яких госпіталізують в очні стаціонари [6]. Хірургія катаракти досягла нині значного розвитку завдяки енергетичним технологіям, малим розтинам [1]. Її стандартом є ультразвукова факоемюльсифікація (ФЕК) із внутрішньокапсульною фіксацією інтраокулярної лінзи. Однак однією з актуальних проблем мікрохірургії ока залишається видалення катаракти, що ускладнена патологією зв'язкового апарату кришталика. Відомості фахової літератури свідчать про значний поліморфізм клініки підвивиху кришталика [11,14]. Відомо, що сприятливі результати хірургічного лі-

кування хворих із патологією кришталика значно залежать від своєчасної діагностики слабкості цинкових зв'язок. Часто обсяг цієї патології, що виявляється під час операції, перевищує припущений. Такі непередбачені чинники зумовлюють необхідність зміни запланованої хірургічної тактики і підвищують ризик розвитку ускладнень. Зважаючи на це, доопераційна діагностика дефектів зв'язкового апарату кришталика набуває особливого значення.

У такій ситуації хірургічне втручання істотно утруднюється, оскільки виконати операцію з видалення сублюксованого кришталика й імплантувати інтраокулярну лінзу, уникнувши при цьому ускладнень, є складним завданням [3,5]. Залишається відкритим питання не тільки щодо вибору методики видалення такої катаракти, але й щодо способу стабілізації капсульного мішка, оскільки виконання ФЕК на очах із патологією зв'язково-капсульного апарату кришталика по-



требує певних практичних навичок проведення складних етапів операції, пов'язаних із ротацією ядра в капсульному мішку, контролем рівня іригаційної рідини тощо. Завдяки використанню додаткових пристроїв для збереження та стабілізації капсули кришталика (гачки, різні моделі внутрішньокапсульних кілець) забезпечуються умови для виконання оперативного втручання малоінвазивним шляхом з інтракапсулярною імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ) [4,5,8–10,12,13]. Втім у багатьох випадках введення внутрішньокапсульного імплантата недостатньо для надійної фіксації капсульного мішка і не забезпечує його правильного центрального розташування в післяопераційному періоді. Отже, актуальним є пошук нових способів встановлення стандартних внутрішньокапсульних кілець для безпечної хірургії катаракти за наявності слабкості цинових зв'язок.

Мета роботи

Підвищення ефективності хірургії катаракти, що ускладнена сублюксацією кришталика.

Пацієнти і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз хірургічного лікування 91 пацієнта (93 ока), яких прооперували з приводу катаракти, що ускладнена сублюксацією кришталика. Виконали порівняльний аналіз частоти та структури інтра- та післяопераційних ускладнень, а також функціональних результатів хірургічного лікування хворих залежно від способу встановлення кільця.

Вік оперованих – від 59 до 84 років. Гострота зору при госпіталізації від світловідчуття з правильною проекцією світла до 0,4 (в середньому $0,09 \pm 0,14$). Внутрішньоочний тиск – від 20 до 32 мм рт. ст., у середньому – $22,89 \pm 2,7$ мм рт. ст. У передопераційному періоді офтальмотонус нормалізований в усіх випадках. У 31 пацієнта виявили підвивих кришталика першого ступеня, у 62 – другого за класифікацією Н.П. Паштаєва [7]. Хворим виконали стандартне обстеження (гострота зору, поле зору, тонометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, А-В скан, розрахунок оптичної сили ІОЛ), оптичну когерентну томографію (ОСТ). Операції виконані на факосистемі Acusis (Alcon). Частковий дефект цинової зв'язки зумовлений різними причинами: зонулолізісом на тлі псевдоексfolіативного синдрому, глаукомою, високою міопією, травмою ока, черепно-мозковою травмою, інволюційними атрофічними змінами волокон, що пов'язані з віковою патологією переднього відрізка ока. У хворих діагностовано помутніння кришталика від початкової до перезрілої стадії катаракти: у 6 – початкова катаракта, у 17 – незріла, на 24 очах – майже зріла, 35 – зріла, 11 – перезріла катаракта. Щільність кришталика оцінювали за класифікацією Буратто.

Під час операції в усіх випадках для стабілізації положення капсульної сумки виконували імплантацію капсульного кільця. Залежно від методу імплантації хворих поділили на дві групи. У першу (основну) групу включили 46 пацієнтів (47 очей), яким кільце встановили способом, котрий ми запропонували (патент на корисну модель №66670, №77049). Відмінність методики в тому, що один кінець вводили в мішок під передній капсулорексис чітко по колу з протилежного боку максимального пошкодження цинових зв'язок, а

другий залишали на райдужці або за межами порту. Другу (контрольну) групу становили 45 хворих (46 очей), яким імплантацію капсульного кільця виконували так, що обидва його кінця відразу вводили під передній капсулорексис в екваторіальну зону капсульного мішка. За такими ознаками, як кількість, стать, вік обстежених, ступінь зрілості, щільність ядра, початковий рівень ВОТ, гострота зору і стан соматичного статусу обидві групи були репрезентативні.

Статистично результати опрацювали за допомогою ліцензійної програми «Statistica». Гіпотезу нормальності розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Для порівняння показників у групах застосовували параметричний t-критерій Стюдента або непараметричний критерій Вілкоксона. Для визначення характеру і сили зв'язку між параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Пороговим рівнем вважали значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За допомогою кореляційного аналізу методом рангової кореляції Спірмена встановили пряий зв'язок між підвивихом кришталика і виявленням під час огляду в світлі щільної лампи факодонезу ($r = 0,32$, $p < 0,05$), іридонезу ($r = 0,51$, $p < 0,05$), псевдоексfolіацій ($r = 0,21$, $p < 0,05$), недостатнього розширення зіниці після використання мідриатиків ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Під час операції кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок між сублюксацією кришталика та появою барвника із задньої камери після його вимивання ($r = 0,29$, $p < 0,05$) із флюктуацією кришталика ($r = 0,72$, $p < 0,05$) і формуванням складок передньої капсули кришталика під час капсулорексису ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

Якщо є клінічні ознаки сублюксації кришталика, признають імплантацію капсульного кільця до етапу факоемульсифікації катаракти, що дає можливість зменшити ризик розвитку ускладнень. Крім того, під час факоемульсифікації велике значення надавали зменшенню навантаження на скомпрометовані цинові зв'язки. Технічними особливостями виконання ФЕК було зниження амплітуди маніпуляційних рухів і швидкості потоку, ядро при цьому не розвертали.

Оцінювання інтраопераційних ускладнень засвідчило суттєву різницю у групах обстежених (табл. 1). Так, гіфему під час операції виявили на 2 очах (4,25%) в основній групі та 5 очах (10,87%) у групі порівняння. Повне видалення кортикальних мас не вдалось в 1 випадку (2,13%) в основній групі та 3 випадках (6,52%) у групі порівняння.

Під час операції у групі порівняння в 4 випадках (8,69%) зареєстрували розрив задньої капсули, що у 3 пацієнтів потребувало виконання передньої вітректомії. В 1 випадку спостерігали дислокацію фрагментів кришталика в склоподібне тіло, ще в одному мішок був повністю відірваний та разом із кільцем перемістився у склоподібне тіло. Ці ускладнення потребували додаткового втручання – фрагменти та конгломерат видалили зі склоподібного тіла після субтотальної вітректомії. В основній групі розрив задньої капсули без виходу склоподібного тіла в передню камеру зафіксували в 1 випадку (2,13%), при цьому ІОЛ імплантована в капсульний мішок.

Аналіз даних пахіметрії виявив, що більший чи менший



Частота та структура інтраопераційних ускладнень у хворих із нестабільністю зв'язково-капсульного апарату кришталика

Ускладнення	Основна група, n = 47		Група порівняння, n = 46		P
	Абс. кількість очей	%	Абс. кількість очей	%	
Гіфема	2	4,25	5	10,87	p<0,05
Розрив задньої капсули	1	2,13	4	8,69	p<0,05
Часткова евакуація кортикальних мас	1	2,13	3	6,52	p>0,05
Вихід склоподібного тіла в передню камеру	-	-	3	6,52	
Відрив капсульного мішка	-	-	1	2,17	
Дислокація фрагментів кришталика у склоподібне тіло	-	-	1	2,17	
Загалом	4	8,51	17	36,94	p<0,05

набряк у післяопераційному періоді спостерігали майже у усіх хворих. Найбільші статистично значущі відмінності, порівнюючи групи хворих, зареєстрували в перший день після операції. Товщина рогівки в першу добу після операції в основній і контрольній групах становила 687 ± 28 мкм і 835 ± 23 мкм відповідно ($p < 0,05$), що в середньому на 148 мкм менше, ніж у хворих групи порівняння. На сьому добу після ФЕК також зберігалася вірогідна різниця товщини рогівки у групах. Дані пахіметрії становили відповідно 532 ± 17 мкм і 608 ± 21 мкм ($p < 0,05$). Надалі товщина рогівки поступово зменшувалась із тенденцією до повернення до доопераційних значень.

Оцінювання запальної реакції переднього відрізка ока показало більш виражену ексудативно-запальну реакцію у хворих групи порівняння, ніж у пацієнтів основної групи. Так, на наступний день після операції середні значення запальної реакції в балах у хворих основної групи дорівнювали $6,9 \pm 0,2$, а у групі порівняння – $8,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

В обох групах виявили зниження щільності ендотеліальних клітин за даними ендотеліальної мікроскопії. Абсолютна втрата цих клітин в основній групі становила $201,2 \pm 47,3$, що вірогідно нижче, ніж у групі порівняння – $294,5 \pm 68,5$, $p < 0,05$.

У після операційному періоді у 2 пацієнтів основної групи та у 3 хворих групи порівняння діагностували макулярний набряк, який підтверджений даними ОСТ. За сучасними уявленнями, тривале існування цієї патології може викликати незворотні зміни, котрі надалі призводять до зниження гостроти зору. Хворим інтравітреально вводили кортикостероїд (бегаметазон). Набряк уже після однієї ін'єкції зменшувався на 40–160 мкм.

Показники внутрішньоочного тиску після ФЕК знизились від $22,89 \pm 2,7$ до $18,7 \pm 3,63$ мм рт. ст. Статистично вірогідної різниці за ВОТ у двох групах не зафіксували.

Гострота зору з корекцією в післяопераційному періоді в основній групі становила $0,2-1,0$ ($0,69 \pm 0,08$), групі порівняння – від $0,1$ до $0,6$ ($0,42 \pm 0,07$), що пов'язано із

різним станом макулярної зони. Через 6 місяців досягнуто правильне положення ІОЛ і капсульного мішка, усунутий псевдофакодонез. Протягом усього періоду спостереження виявляли рівномірне розправлення капсульного мішка, про що свідчили відсутність його складок і центральне положення ІОЛ.

Середня тривалість лікування хворих основної групи у стаціонарі – $3,8 \pm 1,1$, а хворих групи порівняння – $6,4 \pm 1,2$ дня.

Отже, запропонований спосіб імплантації внутрішньокапсульного кільця дає можливість зберегти цілісність капсульного мішка, досягти відновлення його кругової симетрії, що полегшує етап імплантації ІОЛ та забезпечує її стабільне положення. Перевагою цього способу є зміна важея сили впливу капсульного кільця так, що в зоні відриву цинових зв'язок капсула стає стабільною, забезпечуючи зниження вірогідності наступного ослаблення та пошкодження цинових зв'язок.

Висновки

Запропонований спосіб імплантації капсульного кільця дає змогу скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі на 2,6 дня, знизити кількість ускладнень на 28,43%, а також уникнути таких тяжких операційних ускладнень, як випадіння склоподібного тіла, дислокація фрагментів кришталика у склоподібне тіло, відрив капсульного мішка.

Досвід застосування запропонованого способу і результати дослідження підтверджують його ефективність і можливість використання в хірургії катаракти, що ускладнена підвивихом кришталика.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення можливості імплантації капсульного кільця запропонованим способом у лікуванні ускладненої катаракти. Зокрема, доцільним є вивчення клінічних симптомів підвивиху кришталика для своєчасної діагностики захворювання та прогнозу морфологічних і функціональних результатів оперативного лікування.

Список літератури

1. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты / Б.М. Азнабаев. – М. : Август Борг, 2005. – 137 с.
2. Витовская О.П. Стратегия укрепления здоровья (Health promotion) в офтальмологии / О.П. Витовская // Клиническая офтальмология. – 2013. – №3. – Т. 14. – С. 88–92.
3. Иошин И.Э. Факоэмульсификация катаракты с внутрикапсульной имплантацией ИОЛ при обширных отрывах волокон цинновой связки / И.Э. Иошин, Р.Р. Тагиева // Офтальмохирургия. – 2005. – №1. – С. 18–23.
4. Исуфай Э. Интраокулярная коррекция афакии при несостоятельности связочно-капсульного аппарата хрусталика : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Э. Исуфай. – М., 2010. – 16 с.
5. Особенности техники и результаты микроинвазивной факоэмульсификации с использованием оригинальной модели внутрикапсульного кольца у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика / Б.Э. Малюгин,



- A.В. Головин, Д.Г. Узунян, М.А. Исаев // Офтальмохирургия. – 2011. – №3. – С. 22–26.
6. Павлюченко К.П. Особенности комбинированного лечения больших катарактой в сочетании с первичной глаукомой / К.П. Павлюченко, С.Ю. Могилевский // Современные достижения в офтальмохирургии: науч.-практ. конф. с междунар. уч. : сб. науч. Статей. – К., 2010. – С. 54–55.
 7. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика / Н.П. Паштаев. – Чебоксары : ГОУ ИУВ, 2006. – 82 с.
 8. Assia E.I. Capsule anchor to manage subluxated lenses: initial clinical experience/ E.I. Assia, Y. Ton, A. Michaeli // *J Cataract Refract Surg.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1372–1379.
 9. Kopsachilis N. Phacoemulsification using 8 flexible iris hooks in patient with a short eye, small pupil, and phacodonesis / N. Kopsachilis, G. Carifi // *J Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40. – №9. – P. 1408–1411.
 10. Sergienko N.M. Capsule fixation device for cataract surgery / N.M. Sergienko, Y.N. Kondratenko, A.K. Yakimov // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 19. – №1. – P. 143–146.
 11. Shingleton B.J. Pseudoexfoliation: high risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification / B.J. Shingleton, A.C. Marvin, J.S. Heier, et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1261–1269.
 12. Siddiqui S.N. Visual outcome and complications after modified Cionni endocapsular tension ring and intraocular lens implantation in eyes with subluxated lenses / S.N. Siddiqui, Z.A. Shaikh, A. Khan // *Pak J Med Sci.* – 2012. – Vol.28. – №4. – P. 639–642.
 13. Wilczynski M. Results of phacoemulsification with Malyugin Ring in comparison with manual iris stretching with hooks in eyes with narrow pupil / M. Wilczynski, T. Wierchowski, A. Synder, W. Omulecki // *Eur J Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 196–201.
 14. Werner L. In-the-bag capsular tension ring and intraocular lens subluxation or dislocation; a series of 23 cases / L. Werner, B. Zaugg, T. Neuhann, et al. // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – P. 266–271.
- References**
1. Aznabaev, B. M. (2005) *Ul'trazvukovaya khirurgiya katarakty* [Ultrasonic cataract surgery]. Moscow: Avgust Borg [in Russian].
 2. Vitovskaya, O. P. (2013). *Strategiya ukrepleniya zdorov'ya* (Health promotion) v oftal'mologii [Health Strategy (Health promotion) in ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*, 14(3), 88–92 [in Russian].
 3. Ioshin, I. E'. & Tagieva, R. R. (2005). *Fakoe`mul` sifikatsiya katarakty s vnutrikapsulnoy implantatsiej IOL pri obshirnykh otrvyakh volokon cinnovoy svyazki* [Intracapsular cataract phacoemulsification with IOL implantation in extensive breakaways Zinn fiber bundles]. *Oftal`mokhirurgiya*, 1, 18–23 [in Russian].
 4. Isufaj, E'. (2010) *Intraokulyarnaya korrekciya afakii pri nesostojatel`nosti svyazочно-kapsul`nogo apparata khrustalika*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Intraocular correction of aphakia in insolventy capsular ligamentous apparatus of the lens Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
 5. Malyugin, B. E., Golovin, A. V., Uzunyan, D. G., & Isaev, M. A. (2011). *Osobennosti tekhniki i rezul'taty mikroinvazivnoj fakoe`mul` sifikatsii s ispol'zovaniem original`noj modeli vnutrikapsul`nogo kol'tsa u pacientov s obshirnymi defektami svyazachnogo apparata khrustalika* [Microincisional phacoemulsification with the modified capsular tension ring in patients with zonular dialysis]. *Oftal`mokhirurgiya*, 3, 22–26 [in Russian].
 6. Pavlyuchenko, K. P., & Mogilevskij, S. Yu. (2010). *Osobennosti kombinirovannogo lecheniya bol'nykh kataraktov v sochetanii s pervichnoj glaukomoj* [Features of the combined treatment of patients with cataract in conjunction with primary glaucoma]. *Sovremennye dostizheniya v oftal'mokhirurgii*. Proceedings of the Scientific and Practical Conference with international participation, (pp. 54–55). Kyiv [in Ukrainian].
 7. Pashtaev, N. P. (2006). *Khirurgiya podvyvikhnutogo i vyvikhnutogo v steklovidnoe telo khrustalika* [Surgery subluxation and dislocated lens into the vitreous]. Cheboksary: GOU IUV [in Russian].
 8. Assia, E. I., Ton, Y., & Michaeli, A. (2009). *Capsule anchor to manage subluxated lenses: initial clinical experience*. *Journal Cataract Refract Surg*, 35, 1372–1379. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.02.046.
 9. Kopsachilis, N., & Carifi, G. (2014). *Phacoemulsification using 8 flexible iris hooks in patient with a short eye, small pupil, and phacodonesis*. *Journal Cataract Refract Surg*, 40(9), 1408–1411. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.07.009.
 10. Sergienko, N. M., Kondratenko, Y. N., Yakimov, A. K. (2009) *Capsule fixation device for cataract surgery*. *Eur. Journal. Ophthalmol.*, 19(1), 143–146.
 11. Shingleton, B. J., Marvin, A. C., Heier, J. S., O'Donoghue, M. W., Lail, A., Wolff, B., et al. (2010). *Pseudoexfoliation: high risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification*. *Journal Cataract Refract Surg*, 36, 1261–1269. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.02.014.
 12. Siddiqui, S. N., Shaikh, Z. A., & Khan, A. (2012) *Visual outcome and complications after modified Cionni endocapsular tension ring and intraocular lens implantation in eyes with subluxated lenses*. *Pak Journal Med Sci.*, 28(4), 639–642.
 13. Wilczynski, M., Wierchowski, T., Synder, A., & Omulecki, W. (2013). *Results of phacoemulsification with Malyugin Ring in comparison with manual iris stretching with hooks in eyes with narrow pupil*. *Eur Journal Ophthalmol*, 23, 196–201. doi: 10.5301/ejo.5000204.
 14. Werner, L., Zaugg, B., Neuhann, T., Burrow, M., & Tetz, M. (2012). *In-the-bag capsular tension ring and intraocular lens subluxation or dislocation; a series of 23 cases*. *Ophthalmology*, 119, 266–271. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.016.

Відомості про авторів:

Завгородня Н.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет.
Саржевський А.С., аспірант каф. офтальмології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: andrey_sarg@mail.ru.

Сведения об авторах:

Завгородня Н.Г., д. мед.н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Саржевский А.С., аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: andrey_sarg@mail.ru.

Information about authors:

Zavgorodnja N.G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Ophthalmology Department, Zaporizhzhia State Medical University.
Sarzhhevskiy A.S., MD, Graduate Student of the Ophthalmology Department, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: andrey_sarg@mail.ru.

Поступила в редакцию 03.11.2014 г.



О. О. Денисова

Оптимизация хирургического лечения оптической нейропатии у пациентов с близорукостью высокой степени

КУ «Криворожская городская больница №4» ДООС

Ключевые слова: близорукость, оптическая нейропатия, склеропластика.

С целью повышения эффективности лечения больных с признаками оптической нейропатии при осложненной близорукости высокой степени путем применения модифицированного способа лечения (комбинированное выполнение склеропластических операций с использованием коллагенового биоимплантата животного происхождения и непрямой реваскуляризации методом перевязки поверхностной височной артерии) обследовали 115 пациентов (158 глаз). Установлено, что выполнение склеропластических операций с использованием материала на основе костного коллагена I типа в комбинации с перевязкой поверхностной височной артерии для непрямой реваскуляризации позволяет улучшить зрительные функции и состояние регионарной гемодинамики глазного яблока, стабилизировать показатели толщины и площади перипапиллярных нервных волокон, предупреждая развитие атрофии зрительного нерва. Это свидетельствует об эффективности модифицированного способа лечения оптической нейропатии при миопии высокой степени.

Оптимізація хірургічного лікування оптичної нейропатії у пацієнтів із короткозорістю високого ступеня

О. О. Денисова

З метою підвищення ефективності лікування хворих з ознаками оптичної нейропатії при ускладненій короткозорості високого ступеня шляхом застосування модифікованого способу лікування (комбіноване виконання склеропластичних операцій із використанням колагенового біоімплантата тваринного походження і непрямої реваскуляризації методом перев'язування поверхневої скроневої артерії) обстежили 115 пацієнтів (158 очей). Виявили, що виконання склеропластичних операцій із використанням матеріалу на основі кісткового колагену I типу тваринного походження в комбінації з перев'язкою поверхневої скроневої артерії для непрямої реваскуляризації дає можливість покращити зорові функції та стан регіонарної гемодинаміки очного яблука, стабілізувати показники товщини та площі перипапиллярних нервових волокон, запобігаючи розвитку атрофії зорового нерва. Це свідчить про ефективність модифікованого способу лікування оптичної нейропатії при міопії високого ступеня.

Ключові слова: короткозорість, оптична нейропатія, склеропластика.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 42–46

Optimization of the surgical treatment of optic neuropathy in patients with myopia high degree

О. О. Denisova

Aim. There was made a comparative assessment of treatment efficiency in patients with myopia of high degree who have manifestations of an optical neuropathy.

Methods and results. 115 patients (158 eyes) with an optical neuropathy have been surveyed. As a result of researches it is established that the execution of scleroplastic operations in combination with ligation of the superficial temporal artery in the treatment of this disease can improve visual function and blood circulation in an eye, stabilize thickness and spare rates of the peripapillary nerve fibers.

Conclusion. Thereby it helps to prevent development of optic nerve atrophy.

Key words: Myopia, Optic Nerve Diseases, Scleroplasty.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 42–46

В настоящее время миопией страдают 25% населения земного шара, причем миопию высокой степени диагностируют у 12–30% всех офтальмопатологий [8–10]. В Украине в течение последних 10 лет отмечена тенденция к увеличению заболеваемости близорукостью среди работоспособного населения в возрасте от 18 до 59 лет – с 255 до 273 на 100 тысяч населения. На протяжении последних лет миопия находится на четвертом месте среди заболеваний органа зрения, приводящих к инвалидности в Украине, и достигает 12,5% [9].

Изменение биомеханических свойств склеры и гидродинамических показателей миопического глаза, нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии тканей заднего отрезка глазного яблока, оказывают повреждающее действие на зрительный нерв и нервные волокна в периневральной области [1,5,10].

Лечение оптической нейропатии при осложненной близорукости высокой степени остается одним из важных направлений в офтальмологии. По данным разных авторов, положительного эффекта традиционной консервативной терапии частичной атрофии зрительного нерва удавалось достичь у 21,4–48,7% пролеченных пациентов [1,8]. Менее изученными остаются комбинированные методы лечения оптической нейропатии, заключающиеся в сочетании консервативной медикаментозной терапии с лазерной и электростимуляцией зрительного анализатора, операциями прямой и непрямої реваскуляризації заднього отрезка глазного яблока [3].

Проведение склеропластических операций на протяжении многих лет считалось целесообразным лишь в лечении прогрессирующей формы близорукости у детей [8]. Однако, как мы показали ранее, данный вид хирургического вмешатель-



ства в лечении оптической нейропатии при близорукости высокой степени также имеет положительный эффект за счет увеличения механической прочности в периневральной области заднего отрезка глаза и повышения устойчивости диска зрительного нерва к воздействию внутриглазного давления [2,4]. Кроме того, положительный эффект от склеропластических операций объясняется улучшением микроциркуляции в тканях глаза, вызванной послеоперационным асептическим воспалением [6].

Неизученной остается целесообразность одномоментного проведения склеропластики и непрямого ревазуляризации глазного яблока в лечении данной патологии [3]. В связи с этим представляется целесообразной разработка эффективного метода хирургического лечения оптической нейропатии при близорукости высокой степени, что позволило бы улучшить результаты лечения этой патологии.

Цель работы

Повышение эффективности лечения больных с признаками оптической нейропатии при высокой осложненной близорукости путем применения модифицированного способа лечения, заключающегося в комбинированном выполнении склеропластических операций с использованием коллагенового биоимплантата животного происхождения и непрямого ревазуляризации методом перевязки поверхностной височной артерии.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 115 пациентов (158 глаз) с близорукостью высокой степени в возрасте от 17 до 38 лет (в среднем $27,3 \pm 3,4$ года), из них 48 (41,7%) мужчин и 67 (58,3%) женщин. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование, имели непрогрессирующую форму близорукости от $-6,0$ дптр до $-16,75$ дптр (в среднем $-10,43 \pm 2,65$ дптр) с признаками оптической нейропатии: по данным лазерной сканирующей офтальмоскопии HRT II (Heidelberg Retina Tomograph) – уменьшение средней толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке (Mean RNEAL Thickness), уменьшение площади поперечного сечения нервных волокон по краю диска (RNFL Cross Sectional Area) относительно нижней границы нормы; по данным статической компьютерной сферопериметрии – сужение границ полей зрения, наличие абсолютных или относительных скотом; увеличение порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) до 60 мкА и выше; по данным ультразвуковой доплерометрии – уменьшение систолической скорости кровотока в глазничной артерии менее 35 см/с, снижение пульсового индекса менее 1,3, повышение индекса сопротивления до 0,7 и более.

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

Основную группу составили 27 пациентов (42 глаза), которым выполнена операция меридонеальной склеропластики с имплантацией биоматериала на основе костного коллагена I типа животного происхождения в комбинации с перевязкой поверхностной височной артерии с соответствующей стороны [2].

Контрольную группу составили 25 пациентов (30 глаз), которым выполнена только склеропластическая операция с имплантацией коллагенового биоматериала в качестве монотерапии.

Группу сравнения составили 63 пациента (86 глаз), которые получали традиционное медикаментозное лечение в течение 10 дней: системно сосудорасширяющие, ангиопротекторные, антиоксидантные и витаминные препараты, парабульбарно и в виде инстилляций – антиоксидантные и витаминные препараты.

Обследование пациентов проводили до начала лечения, а также через 3, 6 и 12 месяцев.

Обработка полученных данных проведена с помощью программы Microsoft Excel 2000XP с вычислением выборочных средних значений, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних значений. Анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента с 95% уровнем значимости.

Результаты и их обсуждение

Как в основной, так и в контрольной группах в результате лечения в ранние сроки наблюдения удалось достичь улучшения зрительных функций: повышения остроты зрения, уменьшения площади или полного исчезновения относительных скотом, перехода абсолютных скотом в относительные по данным статической компьютерной периметрии. Однако следует отметить, что в отдаленные сроки наблюдения частота случаев с положительной динамикой исследуемых показателей чаще имела место у пациентов основной группы, которым выполнено хирургическое лечение предложенным комбинированным методом (табл. 1).

Таблица 1

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

Исследуемые критерии		Основная группа, %	Контрольная группа, %	Группа сравнения, %
Vis с коп.	Увеличение на 0,1 и >	70,3	52,6	30,0
	Уменьшение на 0,1 и >	11,1	21,05	36,6
	Без изменений	18,5	26,3	33,3
Поля зрения*	Положительная динамика	57,7	42,1	30,0
	Отрицательная динамика	14,2	26,3	26,6
	Без изменений	28,1	31,6	43,4
ПЭЧФ, мкА	Повышение на 10 мкА и >	77,2	42,3	30,0
	Снижение на 10 мкА и >	18,1	15,3	43,3
	Без изменений	4,7	42,3	26,6

Примечания: * – зафиксированные изменения полей зрения оценивали как: - улучшение: расширение полей зрения на 10° и более, уменьшение размеров или полное исчезновение скотом, переход абсолютных скотом в относительные; - ухудшение: сужение поля зрения на 10° и более, появление или увеличение размеров существующих скотом; - без изменений: отсутствие положительной или отрицательной динамики или колебание значений границ полей зрения в пределах 10° .

Анализируя результаты исследования корригированной остроты зрения в динамике под влиянием лечения, необходимо отметить, что до его начала данный показатель отличался от нормы и был сопоставим во всех группах наблюдения. Статистически достоверное увеличение средней величины корригированной остроты зрения к 12 месяцу наблюдения имело место лишь у пациентов основной группы – с $0,65 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,05$ (на 13,3%, $p < 0,01$). У пациентов контрольной группы динамика показателя корригированной остроты зрения также была положительной – с $0,59 \pm 0,11$ до $0,63 \pm 0,08$, $p > 0,05$), но статистически недостоверной. У пациентов группы сравнения в отдаленные сроки наблюдения зафиксирована отрицательная динамика корригированной остроты зрения, что подтверждалось снижением средней величины данного показателя с $0,62 \pm 0,09$ до $0,59 \pm 0,08$ (на 4,8%, $p = 0,19$) (рис. 1).

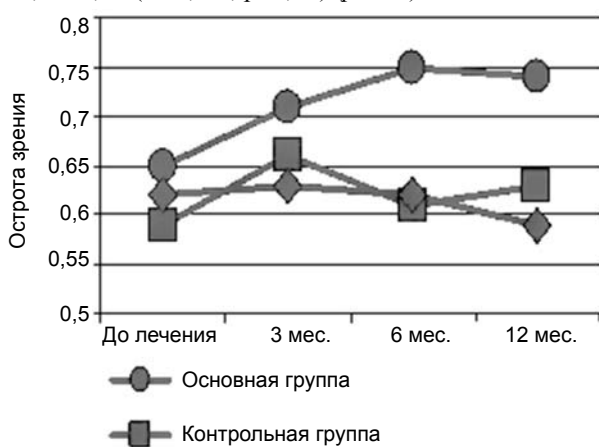


Рис. 1. Динамика корригированной остроты зрения в основной и контрольной группах до и после лечения.

Динамика ПЭЧФ имела более выраженный положительный результат у пациентов основной группы и заключалась в снижении средней величины данного показателя на 15,6% – с $82,1 \pm 6,6$ мкА до $69,3 \pm 7,0$ мкА ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы данный показатель снизился на 10,5% – с $81,3 \pm 6,2$ мкА до $72,8 \pm 7,2$ мкА ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения, получавших курс медикаментозной терапии, к 12 месяцу наблюдения динамика средней величины ПЭЧФ была отрицательной, что подтверждалось повышением средней величины данного показателя на 4% – с $76,8 \pm 7,2$ мкА до $78,8 \pm 7,9$ мкА ($p > 0,05$) (рис. 2).

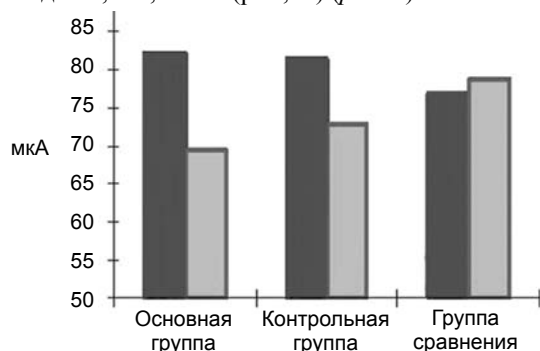


Рис. 2. Динамика ПЭЧФ в исследуемых группах до и после лечения.

Анализируя результаты лазерной сканирующей офтальмоскопии HRT II, получены данные об отсутствии дальнейшего истончения слоя нервных волокон по краю диска зрительного нерва (ДЗН) к 12 месяцу наблюдения лишь у пациентов основной группы. У пациентов контрольной группы также статистически недостоверными были изменения исследуемых параметров, но отмечена тенденция к дальнейшему истончению слоя нервных волокон. У пациентов группы сравнения к 12 месяцу наблюдений имела место статистически значимая отрицательная динамика исследуемых показателей, что подтверждалось снижением средних значений толщины и площади перипапиллярных нервных волокон с $0,14 \pm 0,02$ до $0,10 \pm 0,02$ мм (на 28,5%; $p < 0,05$) и с $0,70 \pm 0,07$ до $0,62 \pm 0,09$ мм² (на 11,4%; $p < 0,05$) соответственно (рис. 3).

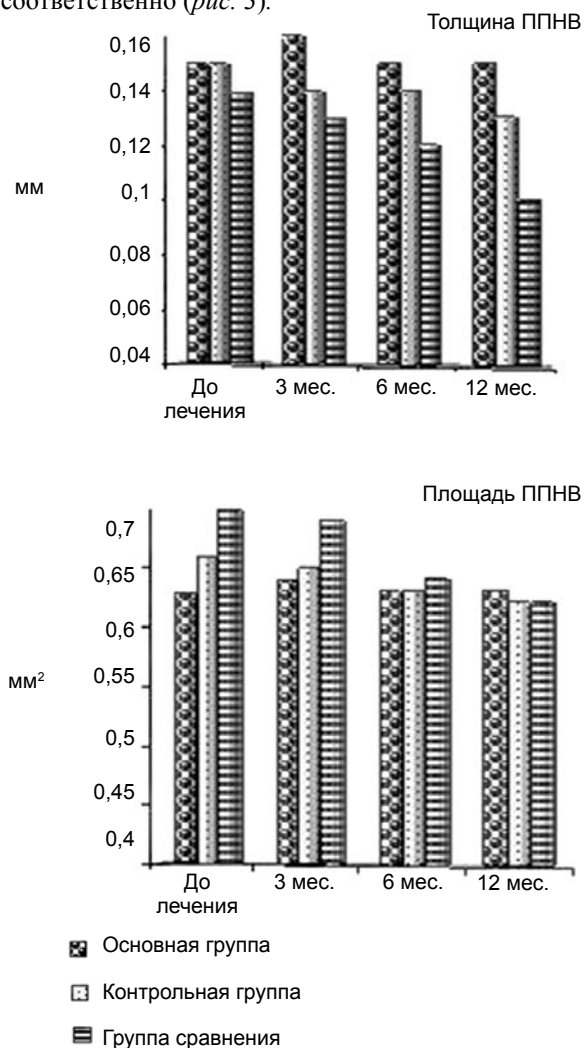


Рис. 3. Динамика показателей толщины и площади перипапиллярных нервных волокон (ППНВ).

Анализируя динамику показателей регионарной гемодинамики, отметили, что к 12 месяцу наблюдения у пациентов основной группы имело место достоверное увеличение средней систолической скорости кровотока с $30,8 \pm 1,17$ до $35,5 \pm 1,3$ см/с (на 13,2%, $p < 0,05$) и пульсового индекса с $1,20 \pm 0,04$ до $1,28 \pm 0,06$ (на 6,25%, $p < 0,05$). Индекс сопротивления имел статистически недостоверную динамику и в среднем увеличился с $0,76 \pm 0,02$ до $0,78 \pm 0,03$ (на 2,5%, $p > 0,05$).



У пациентов контрольной группы к 12 месяцу наблюдения также имела место положительная динамика показателя средней величины систолической скорости кровотока, которая, однако, была статистически недостоверной – с $31,7 \pm 1,6$ до $33,1 \pm 1,7$ см/с (на 4,2%, $p > 0,05$). Пульсовой индекс у пациентов данной группы увеличился с $1,22 \pm 0,04$ до $1,25 \pm 0,06$ (на 2,4%, $p > 0,05$), а индекс сопротивления – с $0,76 \pm 0,02$ до $0,77 \pm 0,02$ (на 1,3%, $p > 0,05$).

Отрицательная динамика исследуемых гемодинамических показателей к 12 месяцу наблюдения отмечена лишь у пациентов группы сравнения и заключалась в снижении средней величины систолической скорости кровотока в глазничной артерии с $31,7 \pm 1,6$ до $31,0 \pm 1,89$ см/с (на 2,2%, $p = 0,27$), снижении пульсового индекса с $1,21 \pm 0,08$ до $1,18 \pm 0,05$ (на 2,5%, $p > 0,05$), повышении индекса сопротивления с $0,75 \pm 0,02$ до $0,77 \pm 0,02$ (на 2,6%, $p > 0,05$) (рис. 4).

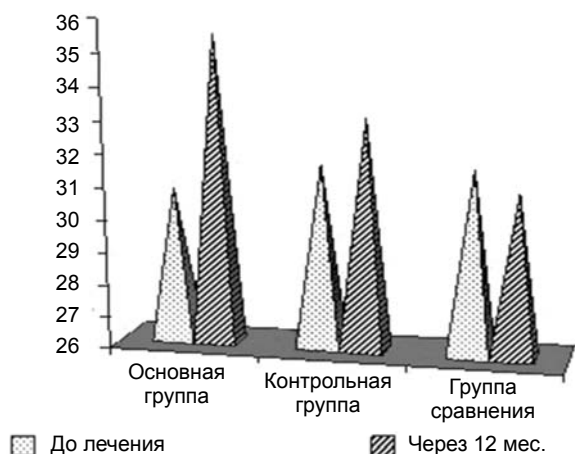


Рис. 4. Динамика показателя средней величины систолической скорости кровотока в глазничной артерии в исследуемых группах.

Анализ результатов, подтверждающих более выраженную положительную динамику в основной группе относительно контрольной и группы сравнения, позволяет предположить, что выполнение склеропластических операций с использованием биоматериала на основе костного коллагена I типа животного происхождения в комбинации с перевязкой поверхностной височной артерии у пациентов с признаками оптической нейропатии при близорукости высокой степени улучшает зрительные функции, нормализует показатели регионарной гемодинамики, а также способствует стабилизации показателей толщины и площади перипапиллярных нервных волокон.

Выводы

1. Выполнение склеропластических операций с использованием биоматериала на основе костного коллагена I типа в комбинации с перевязкой поверхностной височной артерии для непрямого ревазуляризации при оптической нейропатии у пациентов с близорукостью высокой степени улучшает функциональное состояние зрительного анализатора, что подтверждается повышением скорректированной остроты зрения на 13,3%, положительной динамикой полей зрения в 57,7% случаев, снижением ПЭЧФ на 15,6% и сопровождается повышением максимальной скорости кровотока в глазничной артерии на 13,2% к 12 месяцу наблюдения.

2. Применение модифицированного способа лечения оптической нейропатии при миопии высокой степени способствует стабилизации морфометрических показателей и предупреждает дальнейшее истончение слоя перипапиллярных нервных волокон в отдаленные сроки наблюдения.

Список литературы

- Горбатьук Т.Л. Морфометрические и функциональные показатели зрительного нерва в диагностике приобретенной миопии : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.01.18 / Т.Л. Горбатьук. – Одесса, 2012. – 121 с.
- Декл. пат. на кор. мод. України №92589. Спосіб лікування оптичної нейропатії при ускладненій короткозорості високого ступеня; А61F 9/06 / Н.Г. Завгородня, О.О. Денисова. №и 2014 02643; заявл. 17.03.2014; опубл. 26.08.2014 // Бюлетень. – №16.
- Дугинов А.Г. Комбинированный метод лечения частичной атрофии зрительного нерва различного генеза : автореф. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / А.Г. Дугинов. – М., 2010. – 20 с.
- Завгородня Н.Г. Анализ эффективности хирургического лечения оптической нейропатии при близорукости высокой степени / Н.Г. Завгородня, О.О. Денисова // XIII съезд офтальмологов Украины : материалы научно-практической конференции (г. Одесса, 21–23 мая 2014 г.). – Одесса, 2014. – С. 149–150.
- Завгородня Н.Г. Зависимость морфометрических параметров диска зрительного нерва и гемодинамических показателей от величины передне-заднего размера глазного яблока при высокой осложненной близорукости / Н.Г. Завгородня, О.О. Денисова // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – №3. – С. 40–46.
- Улучшение состояния регионарной гемодинамики глазного яблока как способ лечения оптической нейропатии при осложненной близорукости высокой степени / Н.Г. Завгородня,

- О.О. Денисова, Н.А. Веснина, Н.А. Кудинова-Савченко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2(83). – С. 51–54.
- Кригер Н.Д. Патогенез и лечение оптической нейропатии различного генеза / Н.Д. Кригер // Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2007. – №1. – С. 40–43.
- Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение / М.В. Кузнецова. – Казань : МЕДпресс-информ, 2004. – 176 с.
- Офтальмологічна допомога в Україні за 2006–2011 рр. : аналітично-статистичний довідник / Р.О. Моїсєєнко, М.В. Голубчиков, Г.О. Слабкий, С.О. Риков. – К., 2012. – 184 с.
- Axial length increases and related changes in highly myopic normal eyes with myopic complications in fellow eyes / A. Takahashi, Y. Ito, Y. Iguchi, et al. // Retina. – 2012. – Vol. 32. – P. 127–133.

References

- Gorbatiyuk, T. L. (2012) *Morfometricheskie i funkcional'nye pokazateli zritel'nogo nerva v diagnostike priobretennoj miopii* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Morphometric and functional performance of the retina and optic nerve in the diagnosis of acquired myopia]. (Extended abstract of candidate's thesis). Odessa. [in Ukrainian].
- Zavhorodnia, N. G., & Denysova, O. O. (patentee) (2014) *Sposib likuvannya optichnoyi nejropatiji pry uskladnenij korotkozorosti vysokogo stupenyu* [A method of treating optic neuropathy with a high degree of myopia complicated]. *Biuletyn, 16*. [in Ukrainian].
- Duginov, A. G. (2010) *Kombinirovannyj metod lecheniya chastichnoj atrofii zritel'nogo nerva razlichnogo genезa*. (Avtoref.



- dis...kand. med. nauk). [Combined treatment of partial atrophy of the optic nerve of various origins]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
- Zavgorodnyaya N.G., & Denisova, O. O. (2014) Analiz e'ffektivnosti khirurgicheskogo lecheniya opticheskoy nejropatii pri blizorukosti vysokoy stepeni [A method of treating optic neuropathy with a high degree of myopia complicated]. Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (P. 149–150). Odessa. [in Ukrainian].
 - Zavgorodnyaya, N. G., & Denisova O. O. (2014) Zavisimost' morfometricheskikh parametrov diska zritel'nogo nerva i gemodinamicheskikh pokazateley ot velichiny predne-zadnego razmera glaznogo yabloka pri vysokoy oslozhnennoy blizorukosti [Dependence of morphometric parameters of the optic nerve and hemodynamic values on anteroposterior size of the eyeball in high complicated myopia]. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*, 3, 40–46. [in Belarus].
 - Zavgorodnyaya, N. G., Denisova, O. O., Vesnina, N. A., & Kudinova-Savchenko, N. A. (2014) Uluchshenie sostoyaniya regionarnoj gemodinamiki glaznogo yabloka kak sposob lecheniya opticheskoy nejropatii pri oslozhnennoj blizorukosti vysokoy stepeni [Improvement of regional hemodynamics eyeball as a method of treating optic neuropathy as a complication of high myopia]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2(83), 51–54. [in Ukrainian].
 - Kruger, N. D. (2007) Patogenez i lechenie opticheskoy nejropatii razlichnogo geneza [Pathogenesis and treatment of optic neuropathy of different genesis]. *Russkij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*, 1, 40–43. [in Russian].
 - Kuznecova, M. V. (2004) *Prichiny razvitiya blizorukosti i eyo lechenie* [The causes of myopia and its treatment]. Kazan': MEDpress-inform [in Russian].
 - Moiseienko, R. O., Golubchikov, M. V., Slabkyi, G. O., & Rykov, S. A. (2012) *Oftal'molohichna dopomoha v Ukraini za 2006–2011 rr.* [Eye care in Ukraine for 2006–2011 years]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Takahashi, A., Ito, Y., Iguchi, Y., Yasuma, T.R., Ishikawa, K., & Terasaki, H. (2012) Axial length increases and related changes in highly myopic normal eyes with myopic complications in fellow eyes. *Retina*, 32, 127–133. doi: 10.1097/IAE.0b013e318214d094.

Сведения об авторе:

Денисова О.О., врач-офтальмолог, офтальмологическое отделение, КУ «Криворожская городская больница №4» ДООС, E-mail: retinadoc@mail.ru.

Відомості про автора:

Денисова О.О., лікар-офтальмолог, офтальмологічне відділення, КУ «Криворізька міська лікарня №4» ДООС, E-mail: retinadoc@mail.ru.

Information about author:

Denisova O.O. ophthalmologist, «Kryvyi Rih City Hospital №4», Ophthalmology Department. E-mail: retinadoc@mail.ru.

Поступила в редакцию 13.01.2015 г.



УДК 617.58:616.14–007.64–089–035

Д. Ю. Рязанов, О. В. Мамунчак, А. Н. Якунич, Д. А. Смирнова

Способ радикального хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: варикозная болезнь нижних конечностей, лечение, короткий стриппинг.

Известный способ радикального лечения варикозной болезни нижних конечностей заключается в одномоментном выполнении флeбэктомии ствола большой и малой сафеновых вен, коллатералей с субфасциальной перевязкой перфорантных вен, однако характеризуется высокой травматичностью. С целью разработки малотравматичного способа хирургического лечения обследовали 97 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей класса C2–C6 по CEAP. Объем предложенной операции: кроссэктомия, короткий стриппинг ствола большой сафеновой вены с удалением перфоранта Boyd, минифлeбэктомию по Müller. Установлено, что способ отличается меньшим травматизмом и продолжительностью операции, позволяет сохранить неизмененные подкожные вены, отличается лучшим косметическим эффектом, что свидетельствует о целесообразности использования предложенного способа лечения.

Спосіб радикального хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок

Д. Ю. Рязанов, О. В. Мамунчак, А. М. Якунич, Д. О. Смирнова

Відомий спосіб радикального лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок полягає в одномоментному виконанні флeбектомії стовбура великої і малої сафенових вен, коллатералей із субфасціальною перев'язкою перфорантних вен, однак характеризується високою травматичністю. З метою розробки малотравматичного способу хірургічного лікування обстежили 97 пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок класу C2–C6 за CEAP. Обсяг запропонованої операції: кросектомія, короткий стрипінг стовбура великої сафенової вени з видаленням перфоранта Boyd, мініфлeбектомія за Müller. Виявили, що спосіб відрізняється меншим травматизмом і тривалістю операції, дає можливість зберегти незмінні підшкірні вени, відрізняється кращим косметичним ефектом, що свідчить про доцільність впровадження запропонованого способу лікування.

Ключові слова: варикозна хвороба нижніх кінцівок, лікування, короткий стрипінг.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 47–50

Method for radical surgical treatment of lower limbs varicose disease

D. Yu. Ryzanov, O. V. Mamunchak, A. N. Yakunich, D. A. Smirnova

Aim. To develop a less traumatic method of surgical treatment of the lower extremities (VVLE).

Methods and results. Known method of radical treatment of varicose veins of the VVLE is the single-step execution of the phlebectomy of the large and small v. subcutaneous trunk, collaterals with subfascial ligation of perforating veins. But the method is highly traumatic. For the purpose to develop a less traumatic method of surgical treatment of the VVLE, 97 patients VVLE C2–C6 were examined with CEAP. Radical way of surgical treatment of the VVLE was developed. Components of the proposed operation are: crossectomy, short stripping of the trunk of v. subcutaneous major with removal of Boyd perforants, mini-phlebectomy by Muller.

Conclusion. It was established that the method has a smaller injuries and operative time, allows to save unaltered subcutaneous veins, have better cosmetic effect that testifies the advisability of the proposed method of treatment.

Key words: Varicose Veins, Treatment, Phlebectomy.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 47–50

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) широко распространена среди трудоспособного населения. В среднем заболеваемость населения в возрасте 35 лет составляет до 20%, а у людей старше 60 лет – до 40%; более 6,9% взрослых имеют выраженные хронические венозные заболевания, осложненные кожными изменениями или ulcerацией [5,7].

В настоящее время «хирургия удаления» варикозных вен нижних конечностей остается наиболее распространенным и радикальным способом лечения этой болезни. Операция предусматривает устранение рефлюкса из системы поверхностных в систему глубоких вен (устранение «точек патологического течения») и наиболее полное удаление варикозных поверхностных вен [1,3].

Известный способ хирургического удаления варикозных вен заключается в одномоментном выполнении флeбэктомии ствола большой и малой сафеновых вен, флeбэктомии коллатералей с субфасциальной перевязкой перфорантных вен по Линтону [2,6]. Однако метод характеризуется вы-

сокой травматичностью, одно из наиболее неблагоприятных осложнений – интраоперационная травма n. saphenus и n. suralis, проявляющаяся впоследствии в виде парестезий, выпадения кожной чувствительности на отдельных сегментах оперированной конечности, иногда в виде неврита с его клиническими проявлениями [4,8].

В последние годы наиболее часто применяют различные варианты одномоментного выполнения кроссэктомии, длинного стриппинга ствола большой и малой подкожных вен, минифлeбэктомии коллатералей по Muller с перевязкой перфорантных вен, внутренний диаметр которых превышает 3 мм по данным дуплексной доплерографии [9].

Указанная методика также не оптимальна, поскольку, хотя и позволяет выполнить патогенетически радикальное лечение варикозной болезни, но остается травматичным и длительным вмешательством, которое включает полное удаление стволов большой и малой подкожных вен, а также вмешательство на расширенных перфорантных венах без учета возможной их состоятельности (перфорантная вена «re-entry»).

© Д. Ю. Рязанов, О. В. Мамунчак, А. Н. Якунич, Д. А. Смирнова, 2015



Цель работы

Разработать малотравматичный способ радикального хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей.

Пациенты и методы исследования

В исследование включены 97 пациентов ВБНК класса С2-С6 по СЕАР, находившихся на лечении в хирургическом отделении на базе кафедры хирургии и малоинвазивных технологий ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Женщин было 68 (70,1%), мужчин – 29 (29,9%). Возраст пациентов – $47,8 \pm 4,1$, длительность заболевания – $17,1 \pm 6,3$ года. Причиной обращения в стационар у всех больных была ВБНК.

В зависимости от класса ВБНК больные распределены так: С2 – 6 (6,18%), С3 – 38 (39,2%), С4а – 22 (22,7%), С4б – 24 (24,7%), С5 – 2 (2,1%), С6 – 5 (5,2%) пациентов. Трофические язвы располагались в области медиальной лодыжки, их размер не превышал 3 см в диаметре (в среднем $2,3 \pm 0,5$ см), длительность существования составила от 1 мес. до 5 лет. Клиническая выраженность заболевания от 5 до 21 балла по Rutherford (2000 г.).

Всем больным выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей с помощью аппарата «Logic С-5». Оценивали проходимость глубоких вен, наличие вено-венозного рефлюкса, установление границ распространения рефлюкса по стволовым подкожным венам, степени выраженности дегенеративных изменений в венозной стенке магистральных вен, определение точной локализации, диаметра и наличия рефлюкса по перфорантным венам.

Разработан способ диагностики несостоятельности перфорантных вен голени при варикозной болезни нижних конечностей (Декларационный патент Украины № 70282). Способ позволяет дифференцировать состоятельную перфорантную вену «ге-энтри» и несостоятельную вену.

Разработан способ радикального хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей (Декларационный патент Украины № 78009).

Обоснованием к разработке указанного способа операции послужили теоретические сведения: ниже колена ствол большой подкожной вены (БПВ) не имеет центрированных прямых перфорантов, что исключает необходимость выполнения флебэктомии; нецентрированные прямые перфоранты v. Leonardo (задняя добавочная БПВ голени) в 85–90% случаев являются перфорантами «ге-энтри», поэтому показание к удалению – превышение внутреннего диаметра вены более 4 мм и/или наличие трофических нарушений С5-6 по СЕАР; самый дистальный центрированный прямой перфорант БПВ – перфорант Boyd – в верхней трети голени, который определяет дистальную точку выполнения стриппинга БПВ; ствол малой подкожной вены (МПВ) поражается только в 15% случаев, поэтому его удаление показано при превышении внутреннего диаметра более 4,5 мм.

Это позволяет ограничить протяженность удаления ствола БПВ выполнением короткого стриппинга с локализацией

дистальной точки вмешательства на 6 см ниже верхушки надколенника с удалением перфоранта Boyd; выполнять вмешательство на v. Leonardo и перевязку перфорантных вен на голени только при наличии показаний, определяемых по результатам дооперационного проведения дуплексной доплерографии вен или клиническим данным; выполнять вмешательство на стволе МПВ только при наличии показаний, определяемых по результатам дооперационной дуплексной доплерографии вен.

Объем предложенной операции: кроссэктомия, короткий стриппинг ствола большой сафеновой вены с удалением перфоранта Boyd, минифлебэктомия коллатералей по Müller.

Результаты и их обсуждение

Всем больным проведено хирургическое лечение ВБНК. Больные разделены на 2 клинические группы:

1) первая группа – 14 (14,4%) больных с истинной несостоятельностью перфорантных вен голени, которым выполнена кроссэктомия, длинный стриппинг ствола БПВ, флебэктомия коллатералей, перевязка перфорантных вен голени;

2) вторая группа – 83 (85,6%) больных с состоятельными («ге-энтри») перфорантными венами, которым проведено радикальное хирургическое вмешательство по разработанному способу: кроссэктомия, короткий стриппинг ствола БПВ с удалением перфоранта Boyd, минифлебэктомия коллатералей по Müller.

Технические особенности предложенной операции: доступ к области «красса» – разрез в паховой складке длиной 3–4 см, что обеспечивает точный выход на область притоков, минимальной протяженности разрез кожи вследствие тонкого слоя подкожной жировой клетчатки в этой области, максимальный косметический эффект, а также минифлебэктомия коллатералей сафеновых вен по Müller (техника «stab incision», которая предусматривает выполнение проколов или разрезов кожи длиной 1/5 диаметра удаляемой варикозной вены (0,5–4 мм).

По данным дооперационного ультразвукового дуплексного сканирования у всех больных глубокие вены были проходими. Диаметр большой подкожной вены на пораженной конечности на уровне бедра составлял $12,90 \pm 3,24$ мм, голени – $11,70 \pm 2,93$ мм. Диаметр малой подкожной вены – $5,10 \pm 1,65$ мм. Остиальные клапаны сафенофemorального соустья были несостоятельны у 95 (97,9%), сафенопопliteального соустья – у 26 (26,8%) больных. У 75 (77,3%) пациентов отмечено увеличение внутреннего диаметра перфорантных вен голени, а также наличие ретроградного кровотока. Наличие внутрисосудистых тромбов в системе поверхностных вен установлено у 5 (5,1%) больных. Данные ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей представлены в *таблице 1*.

Из данных *таблицы 1* следует, что у больных обеих групп в положении стоя обнаружено увеличение внутреннего диаметра перфорантных вен голени, а также наличие ретроградного кровотока. После опорожнения вен в положении лежа и наложения жгута в верхней трети голени по указанной методике выполнено повторное дуплексное сканирование перфорантных вен голени дистальнее наложенного жгута.



Таблица 1

Данные дооперационной ультразвуковой дуплексной доплерографии перфорантных вен голени

Наименование		Перфорантные вены			
		Коккета 1	Коккета 2	Коккета 3	Шермана
1 группа	без жгута, n=14	3,10±0,36	3,60±0,13	3,30±0,21	4,10±0,19
	со жгутом, n=14	2,20±0,15*	2,00±0,11*	2,10±0,28*	1,90±0,46*
2 группа	без жгута, n=83	3,20±0,23	3,30±0,31	3,20±0,17	4,00±0,28
	со жгутом, n=83	3,00±0,22**	3,40±0,29**	3,30±0,22**	3,90±0,39**

Примечания: * – различие показателей в группе при проведении пробы без жгута и со жгутом статистически значимо, $P < 0,05$; ** – различие показателей между группами при проведении пробы со жгутом статистически значимо, $P < 0,05$.

Анализ данных показал, что только у 14 (18,7%) из 75 больных с исходным увеличением внутреннего диаметра перфорантных вен голени отмечена истинная несостоятельность с наличием патологического рефлюкса. У 61 (81,3%) больных внутренний диаметр перфорантных вен уменьшился, а ретроградный кровоток отсутствовал, что свидетельствовало об их состоятельности (перфорантные вены «ге-энтри»).

Следовательно, результаты дооперационного обследования показали, что различие показателей при проведении пробы без жгута и со жгутом в 1 группе было статистически значимо ($P < 0,05$), а во 2 – статистически незначимо ($P > 0,05$). Различие показателей между группами при проведении пробы со жгутом было статистически значимо ($P < 0,05$), что подтверждает наличие у больных 1 группы перфорантных вен «ге-энтри».

Список литературы

1. Рамеле А.-А. Варикозные вены и телеангиоэктазии / А.-А. Рамеле, Ф. Керн, М. Перин; [пер. с франц. под общ. ред. Т.В. Алекперовой]. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 137.
2. Савельев В.С. Болезни магистральных вен / В.С. Савельев, Э.П. Думпе, Е.Г. Яблоков. – М.: Медицина, 1972. – 272 с.
3. Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок і таза: діагностика, терапія, лікарсько-трудова експертиза, профілактика ускладнень: клініко-практичні рекомендації / О.Ю. Усенко, П.І. Нікульніков, Л.М. Чернуха. – К., 2014. – 120 с.
4. Паламарчук В.И. Неврологические осложнения после операции на венах нижних конечностей / В.И. Паламарчук, В.И. Смержевский, В.А. Ходос // Хірургія України. – 2010. – №4. – С. 53–57.
5. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study / R.M. Kaplan, M.N. Criqui, J.O. Denenberg et al. // J. Vasc. Surg. – 2003. – №37. – P. 1047–1053.
6. Updates of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K.T. Delis, et al. // J. Vasc. Surg. – 2009. – №49. – P. 498–501.
7. Rabe E. Epidemiology of chronic venous disorders / E. Rabe, F. Panier // Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum / P. Gloviczki (Ed.). – [3rd ed.]. – London: Hodder Arnold, 2009. – P. 105–110.
8. Holme J.B. Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein / J.B. Holme, K. Skajaa, K. Holme // Acta Chir. Scandin. – 1990. – №156. – P. 145–148.

На 5 сутки после операции по разработанному способу значения внутреннего диаметра перфорантных вен на голени не отличались от показателей здоровых лиц и составили: Коккета 1 – 2,20±0,78 мм, Коккета 2 – 2,10±0,52 мм, Коккета 3 – 2,20±0,29 мм, Шермана – 2,00±0,47 мм.

В послеоперационном периоде спустя 12 и более месяцев у больных отмечено исчезновение болевого синдрома, отека голени, заживление трофической язвы во всех случаях.

Итак, результаты послеоперационной ультразвуковой дуплексной доплерографии перфорантных вен голени, данные клинического осмотра подтверждают правильность обоснования объема выполненной операции по предложенному способу.

Таким образом, разработанный способ хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей является радикальным, позволяет уменьшить травматизм и длительность операции, добиться лучших косметических результатов.

Выводы

1. Применение дооперационной доплерографии вен нижних конечностей помогает определить непатологические перфорантные вены «ге-энтри», что необходимо учитывать при планировании объема оперативного вмешательства.

2. Разработанный радикальный способ хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей отличается меньшим травматизмом и продолжительностью операции, дает возможность сохранить неизмененные подкожные вены нижней конечности, имеет лучший косметический эффект.

9. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical outcome and recurrence after 2 years / L.N. Rasnussen, L. Bjoern, M. Lavaetz, et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – №39. – P. 630–635.

References

1. Ramele, A.-A., Kern, F., & Perin M. (2008) *Varikoznye veny i teleangioktazii* [Varicose veins and telangiectasias]. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
2. Savel'ev, J. V., Dumpe, E. P., & Yablokov, E. G. (1972). *Bolezni magistral'nykh ven* [Diseases of the main veins]. Moscow: Medicine. [in Russian].
3. Usenko, O. Yu., Nikulnikov, P. I., & Chernukha, L. M. (2014). *Khronichni zakhvoriuvannia ven nyzhnikh kintsivok i taza: diagnostyka, terapiia, likarsko-trudova ekspertyza, profylaktyka uskladnen: kliniko-praktychni rekomendatsii* [Clinical and practical recommendations Chronic diseases of veins of the lower extremities and pelvis: diagnosis, therapy, medical and labor inspection, prevention of complications]. Kyiv. [in Ukrainian].
4. Palamarchuk, V., Smorzhevskij, V., & Hodos, V. (2010). *Neurologicheskie oslozhneniya posle operacii na venakh nizhnikh konechnostej* [Neurological complications after surgery on the veins of the lower extremities]. *Khirurgiia Ukrainy*, 4, 53–57. [in Ukrainian].
5. Kaplan, R., Criqui, M., Denenberg, J., Bergan, J., & Fronck, A. (2003). Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *Journal of Vascular Surgery*, 37(5), 1047–1053. doi:10.1067/mva.2003.168.



6. Eklof, B., Perrin, M., Delis, K., Rutherford, R., & Gloviczki, P. (2009). Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *Journal of Vascular Surgery*, 49(2), 498–501. doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
7. Rabe, E., & Panier, F. (2009). Epidemiology of chronic venous disorders *Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum*. P. Gloviczki (Ed.). London: Hodder Arnold.
8. Holme, J., Skajaa, K., & Holme, K. (1990). Incidence of lesions of the saphenous nerve after partial or complete stripping of the long saphenous vein. *Acta Chir. Scandin*, 156, 145–148.
9. Rasmussen, L., Bjoern, L., Lawaetz, M., Lawaetz, B., Blemings, A., & Eklöf, B. (2010). Randomised Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation with Stripping of the Great Saphenous Vein: Clinical Outcome and Recurrence After 2 Years. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 39(5), 630–635. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.11.040.

Сведения об авторах:

Рязанов Д.Ю., д. мед. н., профессор каф. хирургии и малоинвазивных технологий, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Мамунчак О.В., клинический ординатор каф. хирургии и малоинвазивных технологий, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: mamunchak-olga@rambler.ru.

Якуніч А.Н., к. мед. н., ассистент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Смирнова Д.А., к. мед. н., ассистент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про авторів:

Рязанов Д.Ю., д. мед. н., професор каф. хірургії та малоінвазивних технологій, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Мамунчак О.В., клінічний ординатор каф. хірургії та малоінвазивних технологій, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Якуніч А.М., к. мед. н., асистент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Смирнова Д.О., к. мед. н., асистент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about authors:

Ryazanov D. Yu., MD, PhD, DSci, Professor of Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies, SI «Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine».

Mamunchak O.V., Clinical Intern of Department of Surgery and Minimally Invasive Technologies.

Yakunich A.N., MD, PhD, Assistant of Department of Outpatient Surgery, Purulent-septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, SI «Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine».

Smirnova D.A., MD, PhD, Assistant of Department of Outpatient, Purulent-septic surgery and Ultrasonic Diagnostics, SI «Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine».

Поступила в редакцию 08.12.2014 г.



УДК 616.716+616.718]-001-031-089

І. В. Перцов, Д. С. Івахненко

Відновні оперативні втручання при поєднаних травматичних ушкодженнях судин і нервів кінцівок

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: рани і травми, хірургічні операції відновлювані, флоуметрія доплерівська лазерна.

Поєднані травми судинно-нервових структур мають тяжкий характер, потребують неодноразових оперативних втручань і часто призводять до стійкої втрати працездатності. З метою виявлення особливостей відновного хірургічного лікування травматичних ушкоджень судинно-нервових структур кінцівок і вивчення впливу регіонарної гемодинаміки на відновлення функції нервів у 98 пацієнтів із поєднаною травмою судинно-нервових структур визначили показники мікроциркуляції (за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії) та ступінь відновлення функції нервів. Виявили сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем відновлення функції нерва та станом мікроциркуляції кінцівки, коефіцієнт кореляції – +0,72 при $t = 3,16$, $p < 0,05$. Це свідчить, що ретельне хірургічне відновлення кровотоку дає можливість покращити мікроциркуляцію кінцівки, а отже позитивно впливає на відновлення її функції.

Восстановительные оперативные вмешательства при сочетанных повреждениях сосудисто-нервных структур конечностей

І. В. Перцов, Д. С. Івахненко

Сочетанные травмы сосудисто-нервных структур конечностей носят тяжелый характер, требуют неоднократных оперативных вмешательств и часто приводят к стойкой утрате трудоспособности. С целью установления особенностей восстановительного хирургического лечения травматических повреждений сосудисто-нервных структур конечностей и изучения влияния регионарной гемодинамики на восстановление функции нервов у 98 пациентов с сочетанными повреждениями сосудисто-нервных структур определили показатели микроциркуляции (с помощью лазерной доплеровской флоуметрии) и степень восстановления функции нервов. Установлена сильная прямая корреляционная связь между степенью восстановления функции нерва и состоянием микроциркуляции конечности, коэффициент корреляции – +0,72 при $t = 3,16$, $p < 0,05$. Это свидетельствует, что полноценное хирургическое восстановление кровотока позволяет улучшить микроциркуляцию конечности, а значит положительно влияет на восстановление ее функции.

Ключевые слова: раны и травмы, хирургические операции восстановительные, флоуметрия доплеровская лазерная.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 51–54

Restorative surgery of combined injuries of neurovascular structures of limbs

I. V. Pertsov, D.S. Ivakhnenko

Combined damage of neurovascular structures is complicate pathology and require repeated surgical interventions and often lead to permanent disability.

Aim. To define the features of restorative surgical treatment of traumatic injuries of limbs neurovascular structures and to study the effect of regional hemodynamics on the nerve function restore.

Methods and results. In 98 patients with combined trauma of the neurovascular structures microcirculation indicators were established with laser Doppler flowmetry and determine the degree of restoration of nerve function.

Conclusion. Strong direct correlation between the degree of restoration of nerve function and microcirculation was detected, the correlation coefficient was +0.72 at $t = 3,16$ $p < 0,05$. Careful surgical restoration of blood flow helps to improve microcirculation in the limbs, makes positive impact on the recovery of limb function.

Key words: Wounds and Injuries, Reconstructive Surgical Procedures, Laser-Doppler Flowmetry, Surgery Management.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 51–54

Особливої гостроти в Україні набуває тема травматичних пошкоджень загалом та пошкоджень кінцівок зокрема. Частота пошкоджень кінцівок у мирний час становить від до 2,1% до 7,5% серед усіх травм, а під час військових конфліктів – від 47,0% до 70,8%; поєднані ушкодження судин і нервів становлять від 34,2% до 46,3% серед усіх ушкоджень кінцівок [3,4,6].

Відомо, що поєднані травми судинно-нервових структур мають тяжкий характер, потребують неодноразових оперативних втручань, тривалого відновного лікування та часто призводять до стійкої втрати працездатності [6,7,9].

Тісне топографо-анатомічне співвідношення судин і нервів кінцівок, їхній постійний функціональний взаємозв'язок і ключова роль у функціональному відновленні після травми

не дають змоги розглядати їх травматичні ушкодження як відокремлені процеси. Цілісне розуміння патогенезу травми судинно-нервового пучка дає можливість своєчасно визначити ступінь тяжкості травми, взяти необхідних лікувальних заходів, спрогнозувати віддалені наслідки травми та обрати шляхи їх подолання [1,2,8].

Мета роботи

Визначити особливості відновного хірургічного лікування травматичних ушкоджень судинно-нервових структур кінцівок. Вивчити вплив регіонарної гемодинаміки на відновлення функції нервів.

Пацієнти і методи дослідження

В основу роботи покладений аналіз результатів обстеження та лікування 98 хворих із пошкодженнями судинно-



нервових структур (СНС) кінцівок. Пацієнти отримали спеціалізовану допомогу у стаціонарах м. Запоріжжя та області в 2005–2013 рр. Серед травмованих переважали чоловіки – 84 (85,7%) особи. Вік пацієнтів – від 13 до 69 років, в середньому $34 \pm 3,4$ року. Необхідно відзначити, що 84,8% постраждалих були працездатного віку.

Розрізняємо колото-різані (у 60 осіб – 61,2%), забійно-рвані (у 17 пацієнтів – 17,3%), тупі (у 21 хворого – 21,5%) поранення. Травму верхніх кінцівок зафіксували у 78,5%.

Усім 98 травмованим надали первинну хірургічну допомогу в хірургічних відділеннях районних, міських лікарень і Запорізькому обласному центрі судинної та ендovasкулярної хірургії. Виконали такі первинні оперативні втручання: лігування – 31 (31,6%) випадок, шов артерії (бічний і кінець у кінець) – 28 (28,68%), аутовенозне шунтування – 27 (27,5%), аутовенозна пластика – 4 (4,1%), консервативне лікування не діагностованої пульсуючої гематоми – у 8 (8,2%) пацієнтів.

Первинні оперативні втручання на периферичних нервах здійснили у 12 випадках, виконали шов нерва. В одного хворого була припущена груба помилка – шов серединного нерва з сухожилком. Також 11 травмованим здійснена підготовка нервів (фіксуючі лігатури) для другого етапу хірургічного лікування. Аналіз оперованих свідчить, що тільки у 12 (12,4%) випадках діагностували пошкодження нервових стовбурів до оперативного втручання, інтраопераційно – у 20 (20,4%).

Після проведення реабілітаційних заходів із відновлення функції кінцівок під наглядом хірургів, ангіохірургів, невропатологів, лише якщо не було позитивних результатів, постраждали звертались за допомогою до нейрохірургів.

Усім пацієнтам здійснили ретельний ангіоневрологічний огляд із визначенням сенсорних і моторних розладів, наявності та характеристики пульсу. Визначали обсяг і силу активних рухів, чутливість, вазомоторні й вегетативно-трофічні функції, виявляли невроми і болочість нервового стовбура, симптом Тінеля, що свідчить про регенерацію нерва [4,10].

Стан мікроциркуляції кінцівки визначали методом лазерної доплерівської флоуметрії за допомогою апарата «Лакк-02» (ТОВ НВП «Лазма», Російська Федерація). Оцінювали такі показники перфузії, як величина середнього току крові (Mcp), змінна складова кровотоку (σ); обчислювали коефіцієнт варіації (Kv), значення якого характеризує стан нутритивного компонента мікроциркуляції.

За впливом на мікроциркуляцію всі поєднанні пошкодження поділили на три типи (оригінальна розробка): I тип – функціонально незалежні (23,47% від усіх поєднаних пошкоджень); II тип – частково залежні (37,75% пошкоджень); III тип – взаємнообтяжуючі (38,78% пошкоджень). Тип пошкодження впливав на обсяг відновного хірургічного втручання.

М'язову силу і чутливість на до- та післяопераційному етапі оцінювали за бальною системою, що запропонована R.B. Zachary, W. Holmes (1946), у модифікації К.А. Григоровича (1979).

Схема оцінювання сили м'язів: M_0 – відсутність скорочення м'язів (повний параліч); M_1 – слабкі й поодинокі скорочення м'язів без ознак руху в суглобах; M_2 – рухи при виключенні ваги кінцівки; M_3 – рухи з подоланням ваги кінцівки; M_4 – рухи з подоланням опору; M_5 – нормальна сила, повне клінічне відновлення.

Схема оцінювання чутливості: S_0 – анестезія в автономній зоні іннервації; S_1 – невизначені больові відчуття; S_2 – гіперпатія; S_3 – гіпестезія зі зменшенням гіперпатії; S_4 – помірна гіпестезія без гіперпатії; S_5 – нормальна больова чутливість.

Результат вважали задовільним, якщо відновлення сили м'язів відбулось до рівня M_3 і більше, чутливості – S_3 і більше.

Для визначення вірогідності відмінностей кількісних ознак при малих вибірках використовували t-критерій Стьюдента з урахуванням даних таблиць розподілу ймовірності в малих вибірках залежно від коефіцієнта довіри t і обсягу вибірки n . Для встановлення відношення кількісних даних застосовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена. Статистично результати опрацювали за методом варіаційної статистики з використанням ліцензійної програми «Statistica 11.0» (Stat Soft Inc, США) за загальноприйнятою методикою.

Результати та їх обговорення

Відновні оперативні втручання одночасно здійснили на артеріальних і нервових сегментах. Як правило, доступ до артерій і нервів виконували через післяопераційний шов у зоні травми, за необхідності додатково, враховуючи технічні можливості для проведення основних етапів оперативного втручання, – теноліз і пластику шва.

Повторні оперативні втручання на артеріальних сегментах виконали 56 (57,1%) постраждалих. Пацієнтам із взаємобтяжувальним типом поєднання ушкоджень для декомпресії артерії та збільшення нутритивного компонента мікроциркуляції шляхом впливу на нейрогенний тонус прекапілярних сфінктерів виконали артеріоліз і періартеріальну десимпатизацію – 37 (37,6%) втручання. Повторні лігування судин – у 23 (23,5%). Перев'язку зробили поза вогнищем уражених ділянок кінцівки для зменшення проявів хвороби перев'язаної судини та стимулювання розвитку колатерального кровообігу.

Реконструктивні оперативні втручання на артеріях виконали тільки у 5 (5,1%) оперованих: повторну реконструкцію зони біфуркації ліктьової та променевої артерій у зв'язку з аневризмою дистального анастомозу аутовенозного протезу плечової артерії та оклюзією променевої артерії (рис. 1), шов ліктьової артерії в нижній третині передпліччя «кінець у кінець» та аутовенозне протезування плечової артерії.

Відновні оперативні втручання здійснили на 117 нервових стовбурах: реконструкція нервів (шов нерва, шов + переміщення нерва, аутонейропластика, невротизація) – у 80 (68,4%), невроліз – у 37 (31,6%) випадків.

Особливу групу становлять хворі з порушенням нервової провідності на рівні плечового сплетіння без пошкодження зовнішніх оболонок нервових стовбурів, яким виконали



Рис. 1. Аневризма дистального анастомозу аутовенозного протезу плечової артерії, оклюзія променевої артерії.

декомпресію у верхній грудній апертурі з пересіченням *m. scalenus anterior*, *m. subclavius*, *m. pectoralis minor*. Після ретельного невролізу 3 хворим імплантували електронейростимулятор «НейСи-3М» (Україна). Під час оперативних втручань на рівні плечового сплетіння необхідно забезпечити збереження хребцевої артерії та діафрагмального нерва.

Коли артеріальний сегмент, аутотрансплантат або зона реконструкції знаходяться в рубцево змінених тканинах, наявний високий ризик їх поранення, анатомічна цілісність нервового стовбура викликає сумнів, судину та нервовий стовбур не виділяли по всій довжині, тактику визначали шляхом інтраопераційної електростимуляції.

Для зниження ризику ішемічних ускладнень та створення сприятливих умов для регенерації ліктьового та серединного нервів у нижній третині передпліччя доцільно перетинати гіпертрофовані поперечну зв'язку зап'ястя та зв'язку Гійона, обережно виконувати невроліз і паравазальну симпатектомію.

У ранньому післяопераційному періоді тромбозів артеріальних сегментів у зоні операції і реконструкції не виявили. У 9 випадках відзначили помірне збільшення набряку кінцівки від кисті до середньої третини передпліччя. Даних про венозний тромбоз не виявили, клінічний прояв розцінили як реперфузійний синдром, який корегували призначенням

венотоніків і фіксацією кінцівки в підвищеному положенні протягом 5–7 діб.

В одному випадку спостерігали поверхневе нагноєння рани у хворого зі стрижневим фіксуючим апаратом. Двоє осіб мали частковий некроз по лінії шва після висічення гіпертрофічного рубця і пластики шкірним клаптом. Після лікування відзначили епітелізацію.

Звільнення шкірних зрощень і теноліз призводили до збільшення м'язових вільних рухів, вільне ковзання зв'язкового апарату, зменшення косметичних дефектів. Але функціональна активність оперованої кінцівки починає повноцінно відновлюватись тільки після регенерації нервових структур. Ступінь відновлення нервових стовбурів залежить від стану кровопостачання кінцівки та регіонарної мікроциркуляції (табл. 1).

Незалежно від типу оперативного втручання виявили сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем відновлення функції нерва та станом мікроциркуляції кінцівки, незважаючи на те, що всі пацієнти клінічно мали компенсований кровообіг. При флоуметричному дослідженні виявили зміни мікроциркуляції, які характеризуються зменшенням нутритивної складової та підвищення показників шунтування крові через збільшення нейрогенного тону.

Таблиця 1

Залежність ступеня відновлення рухової та чутливої функцій нервових стовбурів від виду оперативного втручання та кровообігу кінцівки через 12 місяців після операції (кількість спостережень)

Нутритивний компонент мікроциркуляції (стосовно здорової кінцівки)	Операції та результати лікування											
	Невроліз (n=37)				Зшивання (n=63)				Аутопластика (n=17)			
	M ₀ -M ₂	M ₃ -M ₅	S ₀ -S ₂	S ₃ -S ₅	M ₀ -M ₂	M ₃ -M ₅	S ₀ -S ₂	S ₃ -S ₅	M ₀ -M ₂	M ₃ -M ₅	S ₀ -S ₂	S ₃ -S ₅
Kv≥81% (n = 56)	1	20	5	16	3	23	5	21	2	7	3	6
Kv=61-80% (n = 45)	5	7	7	5	6	21	7	20	2	4	2	4
Kv≤60% (n = 16)	2	2	1	3	6	4	6	4	2	-	2	-
Загалом (n = 117)	8	29	16	21	15	46	18	45	6	11	7	10

Примітки: коефіцієнт кореляції Спірмена – + 0,72, при t = 3,16, p<0,05.



Висновки

При поєднаних пошкодженнях судинно-нервових структур кінцівок слід обмежити лігування артерій передпліччя та голілки в гострому періоді. Ретельне хірургічне відновлення кровотоку, додаткові періартеріальна симпатектомія та десимпатизація дають можливість поліпшити мікроциркуляцію тканин кінцівки, а отже позитивно впливають на відновлення функції нервів. Виявили сильний прямий кореляційний зв'язок між ступенем відновлення функції нерва та станом мікроциркуляції кінцівки, коефіцієнт кореляції – +0,72 при $t = 3,16$, $p < 0,05$.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу мікроциркуляторних порушень і феномена симпатектомії на регенерацію нервових стовбурів (кількість чутливих і рухливих волокон вище та нижче анастомозу).

Список літератури

1. Анатомо-хірургические подходы к лечению симпатически-зависимых синдромов верхней конечности : (обзор лит.) / А.И. Крупаткин, В.Г. Голубев, Н.А. Еськин и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – №2. – С. 91–95.
2. Верхнегрудная симпатэктомия в лечении ишемии верхних конечностей при дистальных поражениях артериального русла / О.А. Алуханян, Х.Г. Мартиросян, Д.С. Аристов, О.В. Курганский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – №3. – С. 123–128.
3. Серов А.М. Сочетанные повреждения артерий, нервов и сухожилий предплечья / А.М. Серов // Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163. – №1. – С. 115–119.
4. Цимбалюк В.І. Хірургічне лікування ушкодження плечового сплетення з використанням довготривалої електростимуляції / В.І. Цимбалюк, І.Б. Третяк, Ю.В. Цимбалюк // Клінічна хірургія. – 2013. – №6. – С. 59–61.
5. Штофин А.С. Хирургическая тактика коррекции функциональных и трофических нарушений у больных с повреждениями нервов / А.С. Штофин, А.В. Козлов, В.М. Аршакян // Поленовские чтения : тез. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2009. – С. 186–187.
6. Isaacs J. Treatment of acute peripheral nerve injuries: current concepts / J. Isaacs // J. Hand Surg. Am. – 2010. – Vol. 35(3). – P. 491–497.
7. Kliot M. Techniques for assessment of peripheral nerve function at surgery / M. Kliot, J. Slimp // Intraoperative Monitoring Techniques in Neurosurgery / eds. : C.M. Loftus, V.C. Traynelis. – N. Y. : McGraw-Hill Inc., 1994. – P.275–285.
8. Moran S. L. Master Techniques in Orthopaedic Surgery: Soft Tissue Surgery, 1st Edition / S. L. Moran, W. P. Cooney // Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 17–36.
9. Management of upper extremity vascular injury: outcome related to the mangled extremity severity score / S. Prichayudh, A. Verananvattna, S. Sriussadaporn, et al. // World J Surg. – 2009. – Vol. 33(4). – P. 857–863.
10. Krupatkin, A. I., Eskin, N. A., Golubev, V. G., Kutepov, I. A., Merkulov, M. V., Fedotov, E. Yu., et al. (2009). Anatomohirurgicheskie podkhody k lecheniyu simpatischki-zavisimyykh sindromov verkhnej konechnosti [Anatomic and Surgical Approaches to Treatment of Sympathetically Dependant Syndromes of Upper Extremities]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 2, 91–95. [in Russian].
11. Alukhanyan, O. A., Martirosyan, Kh. G., Aristov, D. S., Kurgansky, O. V. (2013). Verkhnegrudnaya simpatektomiya v lechenii ishemii verkhnikh konechnostey pri distal'nykh porazheniyakh arterial'nogo rusla [Upper thoracic sympathectomy in treatment of upper limb ischaemia in distal lesions of the arterial bed]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*, 3, 123–128. [in Russian].
12. Serov, A. M. (2004). Sochetannye povrezhdeniya arterij, nervov i sukhozhilij predplech'ya [Combined injuries of the arteries, nerves and tendons of the forearm]. *Vestnik khirurgii*, 1, 115–119. [in Russian].
13. Tsymbaliuk, V. I., Tretiak, I. B., & Tsymbaliuk, Yu. V. (2013). Khirurhichne likuvannya ushkodzhennia plechovoho spletnnia z vykorystanniam dovhotryvaloї elektrostymuliacii [Surgical treatment of brachial plexus injuries using long-term electrical stimulation]. *Klinichna khirurgiia*, 6, 59–61. [in Ukrainian].
14. Shtofin, A. S., Kozlov, A. V., Arshakyan, V. M. (2009) Khirurgicheskaya taktika korekcii funkcional'nykh i troficheskikh narushenij u bol'nykh s povrezhdeniyami nervov [Surgical tactics correction of functional and trophic disorders in patients with nerve damage]. *Polenovskie chteniya*. Abstracts of Papers of the All-Russian Scientific and Praktscal Conference, (pp. 186–187). Saint Petersburg [in Russian].
15. Isaacs, J. (2010). Treatment of acute peripheral nerve injuries: current concepts. *J. Hand Surg. Am.*, 35(3), 491–497. doi: 10.1016/j.jhsa.2009.12.009.
16. Kliot, M. & Slimp, J. (1994) Techniques for assessment of peripheral nerve function at surgery. *Intraoperative Monitoring Techniques in Neurosurgery*. C. M. Loftus, V. C. Traynelis (Eds.), (P.275–285). New York: McGraw-Hill Inc.
17. Moran, S. L. & Cooney, W. P. (2009) Master Techniques in Orthopaedic Surgery: Soft Tissue Surgery, 1st Edition. *Lippincott Williams & Wilkins*, 17–36.
18. Prichayudh, S., Verananvattna, A., Sriussadaporn, S., Sriussadaporn, S., Kritayakirana, K., Pak-art, R., et al. (2009). Management of upper extremity vascular injury: outcome related to the mangled extremity severity score. *World J Surg*, 33, 857–863. doi: 10.1007/s00268-008-9902-4.

References

Відомості про авторів:

Перцов І.В., аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: for.post08@gmail.com.

Івахненко Д.С., к. мед. н., доцент каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та реаніматології, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Перцов И.В., аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет,

E-mail: for.post08@gmail.com.

Ивахненко Д.С., к. мед. н., доцент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и реаниматологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Pertsov I.V., Post-graduate Student of Hospital Surgery Department of Zaporizhzhia State Medical University,

Ukraine E-mail: for.post08@gmail.com.

Ivakhnenko D.S., MD, PhD, Associate Professor of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anaesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 19.12.2014 г.



УДК 616.89:616.72-002.77:616.892:616.891

Ю. К. Сікало¹, М. А. Станіславчук²**Зв'язок рівнів мелатоніну та ФНП-α з особливостями сну у хворих на ревматоїдний артрит**¹ГМП «Відар», м. Вінниця,²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**Ключові слова:** мелатонін, ФНП-α, порушення сну, ревматоїдний артрит.

Серед патогенетичних механізмів розвитку порушень сну при ревматоїдному артриті розглядають специфічні імунні та нейроендокринні чинники. З метою дослідження характеру зв'язків між розладами сну та вмістом у сироватці крові мелатоніну та ФНП-α у хворих на ревматоїдний артрит обстежили 105 хворих і 30 практично здорових осіб контрольної групи. Розлади сну досліджували методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю з використанням Індексу важкості інсомнії та візуально-аналогової шкали порушень сну. Встановили наявність суттєвих відмінностей в обігу мелатоніну та ФНП-α у здорових осіб і хворих на ревматоїдний артрит із різними варіантами інсомнії ($p < 0,01$). Рівні мелатоніну та ФНП-α підвищуються зі збільшенням порушень сну. Виявили розбіжності між рівнями ФНП-α та усіма варіантами інсомнії ($p < 0,05$). Відсутність прямих залежностей між мелатоніном та інсомнією у хворих на ревматоїдний артрит свідчить про складний багатофакторний характер порушень сну при цій патології.

Взаимосвязь уровней мелатонина и ФНО-α с особенностями сна у больных ревматоидным артритом

Ю. К. Сикало, Н. А. Станіславчук

Среди патогенетических механизмов развития нарушений сна при ревматоидном артрите рассматривают специфические иммунные и нейроэндокринные факторы. С целью исследования характера связей между расстройствами сна и содержанием в сыворотке крови мелатонина и ФНО-α у больных ревматоидным артритом обследовали 105 больных и 30 практически здоровых лиц контрольной группы. Расстройства сна исследовали методом полуструктурированного клинического интервью с использованием Индекса тяжести инсомнии и визуально-аналоговой шкалы нарушений сна. Установлено наличие существенных различий в обмене мелатонина и ФНО-α у здоровых и больных ревматоидным артритом с различными вариантами инсомнии ($p < 0,01$). Уровни мелатонина и ФНО-α увеличиваются с нарастанием нарушений сна. Отмечены различия между уровнями ФНО-α и всеми вариантами инсомнии ($p < 0,05$). Отсутствие прямых зависимостей между мелатонином и инсомнией у больных ревматоидным артритом свидетельствует о сложном многофакторном характере нарушений сна при этой патологии.

Ключевые слова: мелатонин, ФНО-α, нарушения сна, ревматоидный артрит.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 55–58

Correlation of melatonin and TNF-α levels with characteristics of sleep in patients with rheumatoid arthritis

Yu. K. Sikalo, M. A. Stanislavchuk

Specific immune and neuroendocrine factors are considered in the pathogenic mechanisms of sleep disorders in RA. The aim was to investigate the nature of the correlation between sleep disorders and levels of serum melatonin and TNF-α in RA patients.

Methods and results. 105 patients and 30 healthy control subjects were examined in the study.

Investigation of sleep disorders was conducted by semi-structured clinical interview using the Insomnia severity index (ISI) and with the visual analogue scale (VAS) of sleep disorders. It was found significant differences in the metabolism of melatonin and TNF-α in healthy and RA patients with different variants of insomnia ($p < 0.01$). Differences between the levels of TNF-α and all variants of insomnia ($p < 0.05$) were identified.

Conclusion. The lack of a direct relations between melatonin and insomnia in patients with RA indicates complex multifactorial nature of sleep disorders in this pathology.

Key words: Melatonin, Tumor Necrosis Factor-α, Sleep Disorders, Rheumatoid Arthritis.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 55–58

Ревматоїдний артрит (РА) є складною інвалідизуючою системною патологією зі складним патогенезом. Хронічний больовий синдром, соціальна дезадаптація внаслідок функціональної недостатності впливають на психоемоційну сферу хворих, зумовлюючи істотне погіршення сну. Частота інсомнії серед хворих на РА сягає 50–75%. [5]. Серед патогенетичних механізмів розвитку порушень сну при РА розглядають специфічні імунні та нейроендокринні чинники. У цьому аспекті особливу увагу привертає вивчення рівнів мелатоніну – центрального регулятора нейроендокринної взаємодії. Відомо, що порушення синтезу мелатоніну чи зворотного захоплення

серотоніну призводить до розвитку депресії та інсомнії [8]. ФНП-α тісно пов'язаний з активністю ревматоїдного процесу та вираженістю таких його проявів, як біль, скутість, обмеження рухів і може опосередковано впливати на психіку хворого та сон [4]. Однак оцінити сповна роль цих чинників щодо участі в розвитку порушень сну у хворих на РА неможливо через брак клінічних досліджень та їхні суперечливі результати.

Мета роботи

Дослідження характеру зв'язків між розладами сну та вмістом у сироватці крові мелатоніну та ФНП-α у хворих на РА.

**Пацієнти і методи дослідження**

Обстежили 105 хворих на РА і 30 репрезентативних за віком і статтю практично здорових осіб контрольної групи. Середній вік становив $49,8 \pm 12,6$ року, тривалість захворювання – $8,4 \pm 6,6$ року; жінок було 75,2%. Діагноз, характер перебігу і ступінь активності РА встановлювали відповідно до робочої класифікації Асоціації ревматологів України (2002), рекомендацій ACR (1987) та ACR/EULAR (2010). Клінічна характеристика хворих, яких обстежили, наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із РА

Показник	Хворі на РА (n=105)
Середній вік, років, M±SD	49,8±12,6
Жінки, n (%)	79 (75,2%)
Чоловіки, n (%)	26 (24,8%)
Тривалість хвороби, років, M±SD	8,4±6,6
Серопозитивні за РФ, n (%)	72 (68,6%)
DAS ₂₈ , M±SD	5,6±0,9
CDAI, M±SD	28,7±8,6
HAQ, M±SD	1,5±0,6
ВАШ болю, мм, M±SD	63,6±17,8
ІВІ, M±SD	17,5±5,4
ВАШ порушень сну, мм, M±SD	47,5±22,8

Примітки: М – середнє значення, SD – стандартне відхилення, РФ – ревматоїдний фактор, DAS₂₈ – індекс активності хвороби за 28 суглобами, CDAI – клінічний індекс активності, HAQ – індекс стану здоров'я, ВАШ – візуальна аналогова шкала, ІВІ – індекс важкості інсомнії.

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Розлади сну досліджували методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю з використанням Індексу важкості інсомнії (ІВІ)

[6] та візуально-аналогової шкали (ВАШ) порушень сну [9]. Суб'єктивні характеристики сну, які запропоновано оцінити за ІВІ за шкалою Лікерта від 0 до 4 балів: проблеми із засинанням, перериванням сну, раннім пробудженням, задоволеність процесом сну, оцінювання оточуючими порушеної якості життя, ступінь тривоги з приводу порушеного сну, ступінь вираженості інсомнії. Інтерпретуючи результати, розраховують сумарний бал. Виділяють чотири області значень: 0–7 балів – норма (немає клінічно значущої інсомнії), 8–14 балів – легкі порушення сну, 15–21 бал – помірні порушення сну, 22–28 балів – виражені порушення сну.

Рівні мелатоніну та ФНП-α в сироватці крові визначали о 08.00 та 20.00 імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори фірми «IBL» (ФРН) та «Цитокин» (Російська Федерація).

Статистико-математичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Використовували параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу. Вірогідними вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$, а при $p < 0,1$ говорили про тенденцію до переважання того чи іншого показника.

Результати та їх обговорення

Раніше ми показали, що у хворих на РА відбувається порушення мелатонінового та цитокінового обмінів [1,2]. Підвищений рівень мелатоніну в сироватці хворих на РА є корелятом запального процесу, він тісно пов'язаний з імунологічним індикатором активності (ФНП-α), показниками суглобового синдрому, функціональної здатності, психоемоційного стану хворих. Також виявили широкий спектр порушень сну та встановили їхні тісні зв'язки із клінічними проявами РА [3,7].

Основні кількісні характеристики рівнів мелатоніну у плазмі крові здорових осіб і хворих на РА залежно від вираженості порушень сну за даними Індексу важкості інсомнії наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Кількісні характеристики рівнів мелатоніну та ФНП-α у плазмі крові здорових осіб і хворих на РА залежно від вираженості порушень сну за даними ІВІ (M±SD, пг/мл)

Важкість інсомнії	8.00			20.00			Співвідношення 8.00/20.00		
	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=105)	p	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=105)	p	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=105)	p
Рівні мелатоніну									
Інсомнія відсутня	13,8±16,0	22,8±26,9	0,001	3,5±4,3	9,9±12,1	0,001	4,5±5,4	2,5±2,8	0,001
Легкі порушення	12,8±24,0	23,0±25,9	0,017	3,9±7,4	10,3±12,0	0,009	3,8±9,6	2,3±2,4	0,39
Помірні порушення	13,6±26,5	26,6±30,8	0,033	3,6±9,3	11,7±13,7	0,023	5,0±13,4	2,4±2,5	0,011
Виражені порушення	13,3±25,9	27,9±30,7	0,01	3,7±7,5	12,4±13,8 [§]	0,005	3,7±5,3	2,3±2,4	0,004
Рівні ФНП-α									
Інсомнія відсутня	21,1±23,5	152,2±163,2	0,001	18,7±21,3	143,2±154,3	0,001	1,2±1,4	1,1±1,1	0,41
Легкі порушення	19,2±28,6	164,1±177,9	0,009	17,2±22,6	157,0±171,3	0,009	1,1±1,4	1,0±1,1	0,39
Помірні порушення	21,5±35,6	168,2±180,3 [‡]	0,005	18,3±35,6	156,6±169,3 [‡]	0,005	1,3±2,4	1,1±1,1	0,59
Виражені порушення	21,2±26,1	178,9±187,1 [¶]	0,004	19,5±46,5	168,4±176,8 [¶]	0,004	1,5±4,1	1,1±1,1	0,84

Примітка: М – середнє значення, SD – стандартне відхилення; * – вірогідність відмінностей $p=0,056$ у порівнянні з відсутністю інсомнії о 8.00; § – вірогідність відмінностей $p=0,055$ у порівнянні з відсутністю інсомнії о 20.00; ‡ – вірогідність відмінностей $p < 0,05$ у порівнянні з відсутністю інсомнії; ¶ – вірогідність відмінностей $p < 0,001$ у порівнянні з відсутністю інсомнії.



У здорових осіб рівні мелатоніну без порушень сну та при різних його порушеннях відрізняються складним характером: у осіб без інсомнії та з помірними порушеннями сну рівні мелатоніну вищі, ніж в осіб із легкими та вираженими порушеннями. Розбіжності між рівнями мелатоніну у здорових осіб із різними варіантами порушення сну не мають статистично значущого характеру.

У хворих на РА простежується чітка залежність: рівень мелатоніну підвищується зі збільшенням порушень сну. При цьому рівень мелатоніну у хворих на РА є суттєво вищим, ніж у здорових ($p < 0,05$). Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці в рівнях мелатоніну у хворих із різними варіантами порушень сну, однак доволі високий рівень значущості розбіжностей встановили у хворих без інсомнії та з вираженими порушеннями сну о 8.00 ($p = 0,056$) та о 20.00 год ($p = 0,055$).

Більш чіткі й виражені залежності виявили між наявністю порушень сну та рівнями ФНП- α . За даними, що наведені у таблиці 2, між рівнями ФНП- α та різними варіантами розладів сну у здорових осіб залежності не відзначені.

У хворих на РА виявлена чітка залежність порушень сну від рівнів ФНП- α . Рівень ФНП- α прогресивно збільшується паралельно з важкістю інсомнії. Статистичний аналіз за допомогою непараметричного тесту Манна – Уїтні показав значущі розбіжності між рівнями ФНП- α о 8.00 та 20.00 у плазмі крові хворих на РА без інсомнії та з помірними порушеннями сну ($p < 0,05$), а також без інсомнії та з вираженими порушеннями сну ($p < 0,001$). Порівнюючи рівні мелатоніну та ФНП- α у здорових осіб і хворих на РА з різними варіантами розладів сну, виявили значущі розбіжності між рівнями мелатоніну та ФНП- α о 8.00 та 20.00 між здоровими і хворими без інсомнії, з легкими, помірними та вираженими порушеннями сну, тобто з усіма можливими варіантами розладів сну за ІВІ ($p < 0,01$).

Проаналізували також результати оцінювання дисомнії за допомогою ВАШ сну і виявили низку закономірностей.

Оцінювання за шкалою ВАШ сну показало кореляції з рівнем ФНП- α . Так, прямий кореляційний зв'язок помірного ступеня ($r_s = 0,314$, $p < 0,05$) виявили між рівнем ФНП- α о

8.00 год та наявністю розладів сну: зі збільшенням рівня ФНП- α важкість розладів сну зростає. Аналогічний зв'язок дещо меншої сили ($r_s = 0,296$, $p < 0,05$) встановили між рівнями ФНП- α о 20.00 год і важкістю розладів сну. Щодо мелатоніну, то значущого кореляційного зв'язку між його рівнями о 8.00 і 20.00 та важкістю розладів сну за ВАШ не відзначили. Очевидно, що тісна кореляція рівнів ФНП- α з вираженістю больового синдрому при РА безпосередньо впливає на наявність у хворих розладів сну. Відсутність прямих залежностей між рівнями мелатоніну та порушеннями сну за ВАШ у хворих на РА свідчить про складний багатofакторний характер порушень сну при цій патології. Пояснити відсутність таких залежностей можна тим, що порушення сну при РА зумовлені великою кількістю чинників: інтенсивністю больового синдрому, суб'єктивним відчуттям скутості, циркадною активністю медіаторів запалення, пік продукції яких припадає на нічний і ранковий час, тощо.

Результати свідчать про наявність суттєвих відмінностей в обігу мелатоніну та ФНП- α у здорових і хворих на РА, а також про існування тісного зв'язку між рівнями цих біологічних активних речовин і розладами сну у хворих на РА. Розв'язання численних питань, що пов'язані з особливостями розладів сну при РА, дасть змогу закласти підвалини для розробки ефективних засобів діагностики, корекції та профілактики інсомнії, покращить якість життя хворих, сприятиме адекватному реагуванню на захворювання та адаптації в соціальному середовищі.

Висновки

1. Не виявили вірогідної різниці в рівнях мелатоніну у хворих із різними варіантами порушень сну, однак доволі високий рівень значущості розбіжностей відзначили у хворих без інсомнії та з вираженими порушеннями сну о 8.00 ($p = 0,056$) та 20.00 ($p = 0,055$). Відсутність прямих залежностей між мелатоніном та інсомнією у хворих на РА свідчить про складний багатofакторний характер порушень сну при цій патології.

2. Виявили розбіжності між рівнями ФНП- α та усіма варіантами інсомнії: зі збільшенням рівня ФНП- α як о 8.00, так і о 20.00 год складність розладів сну збільшується ($p < 0,05$).

Список літератури

- Сікало Ю.К. Особливості мелатонінового та цитокінового профілю у хворих на ревматоїдний артрит / Ю.К. Сікало, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 4(54). – С. 111–115.
- Сікало Ю.К. Особливості психічного стану хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з рівнем мелатоніну та показниками фактора некрозу пухлини альфа крові [Електронний ресурс] / Ю.К. Сікало, М.А. Станіславчук // Ліки України Плюс. – 2014. – №1(18). – С. 52–55. – Режим доступу: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2014-02-12/kl_7.pdf.
- Сікало Ю.К. Нарушения сна при ревматоидном артрите и современные подходы к их коррекции / Ю.К. Сікало, Н.А. Станіславчук // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №3(15). – С. 66–69.
- A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, et al. // Biol Psychiatry. – 2010. – №67(5). – P. 446–57.
- Abad V.C. Sleep and rheumatologic disorders / V.C. Abad, P. Sarinas, C. Guilleminault // Sleep Med. Rev. – 2008. – № 12(211). – P. 28.
- Bastien C.H. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C.H. Bastien, A. Vallières, C.M. Morin // Sleep Med. – 2001. – №2(4). – P. 297–307.
- Sikalo J.K. Sleep disturbances in rheumatoid arthritis: relationship with the disease severity and psycho-emotional status / J.K. Sikalo, M.A. Stanislavchuk // Acta Reumatológica Portuguesa. – 2014. – №39(3 suppl.). – P. 35–36.
- The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders / J.E. Jan, R.J. Reiter, M.B. Wasdell, M. Bax // J Pineal Res. – 2009. – №46(1). – P. 1–7.
- Wolfe F. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scale / F. Wolfe, K. Michaud, T. Li // J. Rheumatol. – 2006. – №33(1942). – P. 51.

**References**

1. Sikalo, Yu. K., & Stanislavchuk, M. A. (2013) Osoblyvosti melatoninovoho ta tsytokinovoho profilu u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Characteristics of melatonin and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4(54), 111–115. [in Ukrainian].
2. Sikalo, Yu. K., & Stanislavchuk, M. A. (2014) Osoblyvosti psykhychnoho stanu khvorykh na revmatoidnyi artryt: зв'язok z rivnem melatoninu ta pokaznykamy faktora nekrozu pukhlyny alfa krovi [Disturbance of psychical status in patients with RA: connection with melatonin and TNF- α levels]. *Liky Ukrainy Plus*, 1(18), 52–55. Retrieved from http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2014-02-12/kl_7.pdf. [in Ukrainian].
3. Sikalo, Yu. K., Stanislavchuk, N. A. (2014) Sleep disturbances in rheumatoid arthritis and current approaches to their treatment. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik*, 3(15), 66–69. [in Ukrainian].
4. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446–57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
5. Abad, V. C., Sarinas, P., & Guilleminault, C. (2008) Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med. Rev.*, 12(211), 28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001.
6. Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001) Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.*, 2(4), 297–307.
7. Sikalo, J. K., & Stanislavchuk, M. A. (2014) Sleep disturbances in rheumatoid arthritis: relationship with the disease severity and psycho-emotional status. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 39(3), 35–36.
8. Jan, J. E., Reiter, R. J., Wasdell, M. B., & Bax, M. (2009) The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.*, 46 (1), 1–7. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00628.x.
9. Wolfe, F., Michaud, K., & Li, T. (2006) Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scale. *J. Rheumatol.*, 33(1942), 51.

Відомості про авторів:

Сікало Ю.К., лікар, ПМП «Відар», E-mail: julia.sikalo@gmail.com.

Станіславчук М.А., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Сведения об авторах:

Сикало Ю.К., врач, ЧМП «Видар», E-mail: julia.sikalo@gmail.com.

Станіславчук Н.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренней медицины №1, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

Information about authors:

Sikalo Yu.K., physician, private enterprise «Vidar», E-mail: julia.sikalo@gmail.com.

Stanislavchuk M.A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Internal Medicine Chair №1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University.

Поступила в редакцию 26.12.2014 г.



УДК 616.711:616-036.82/86:616-036.8

Ю. В. Бобрик

Катамнестический анализ эффективности комплексной реабилитации пациентов с вертеброгенными дорсалгиями, радикулопатиями

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: дорсалгия, катамнестический анализ, реабилитация.

Актуальным является вопрос оказания адекватной лечебно-восстановительной помощи пациентам с остеохондрозом позвоночника с неврологическими проявлениями. С целью катамнестической оценки эффективности комплексной реабилитации больных остеохондрозом позвоночника с неврологическими проявлениями (вертеброгенной люмбалгией, люмбоишиалгией, радикулопатией) обследовали 63 пациента (глубина катамнеза – 6 месяцев). В отдаленной перспективе установили достоверно более выраженное позитивное влияние на состояние опорно-двигательной и нервной систем у больных с вертеброгенными дорсалгиями предложенного способа комплексной дифференцированной реабилитации (лечебная физкультура и физиотерапия), назначаемой пациенту с учетом его клинического, вегетативного статуса и физического развития. Это свидетельствует о большей эффективности предложенного способа реабилитации по сравнению с общепринятыми методиками.

Катамнестичний аналіз ефективності комплексної реабілітації пацієнтів із вертеброгенними дорсалгіями, радикулопатіями

Ю. В. Бобрик

Актуальним є питання щодо надання адекватної лікувально-відновної допомоги пацієнтам з остеохондрозом хребта з неврологічними проявами. З метою катамнестичного оцінювання ефективності комплексної реабілітації хворих на остеохондроз хребта з неврологічними проявами (вертеброгенною люмбалгією, люмбоішіалгією, радикулопатією) обстежили 63 пацієнтів (глибина катамнезу – 6 місяців). У віддаленій перспективі встановили вірогідно більш виражений позитивний вплив на стан опорно-рухової і нервової систем у хворих із вертеброгенними дорсалгіями запропонованого способу комплексної диференційної реабілітації (лікувальна фізкультура й фізіотерапія), яку призначають пацієнту з урахуванням його клінічного, вегетативного статусу і фізичного розвитку. Це свідчить про більшу ефективність запропонованого способу реабілітації в порівнянні із загальноприйнятими методиками.

Ключові слова: дорсалгія, катамнестичний аналіз, реабілітація.*Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 59–61*

Catamnestic analysis of the effectiveness of complex rehabilitation of patients with vertebrogenic dorsalgia, radiculopathy

Yu. V. Bobrik

Aim. Existing methods of rehabilitation of patients with vertebrogenic dorsalgia characterized by short-term effect of healing and do not exclude frequent relapses and complications of treatment. Effectiveness of different methods of rehabilitation were compared.

Methods and results. 63 patients were examined using scoliosometry, determination of the static and dynamic endurance of the abdominal muscles, muscle dynamometry of the extensor muscles of the back, and indexes of algotonus and vertebral syndrome. It was revealed that the lower index values of the algotonus and vertebral syndrome, lumbar scoliosis were more in patient that undergone proposed scheme of the rehabilitation. Postural dynamometry and static muscle endurance- extensor back, static and dynamic endurance of the abdominal muscles differed too in that group.

Conclusion. This testifies the higher efficacy of the author's method of rehabilitation of dorsalgia.

Key words: Back Pain, Follow-up Studies, Rehabilitation.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 59–61*

Согласно данным медицинской статистики, до 80% взрослого населения страдает дорсалгиями, связанными с остеохондрозом позвоночника с неврологическими проявлениями (ОПНП), – вертеброгенными люмбалгиями, люмбоишиалгиями, радикулопатиями. Потери по нетрудоспособности, вызванные данной патологией, занимают, по результатам исследований ряда авторов, либо первое, либо второе место среди остальных болезней, уступая только простудным заболеваниям. В настоящее время среди специалистов ведется активная дискуссия по вопросам оказания адекватной лечебно-восстановительной помощи лицам с ОПНП. При всем разнообразии взглядов и подходов разных авторов к пониманию проблем возникновения и манифестации ОПНП, а также оказания помощи при данном заболевании, единогласно мнение о чрезвычайной актуальности этой проблемы и необходимости концентрации усилий для ее решения. Несмотря на огромный арсенал методик терапии и

реабилитации таких больных, вопрос об их эффективности остается открытым. Как показывает практика, существующие способы восстановительного лечения характеризуются кратковременностью эффекта оздоровления и не исключают частых рецидивов и осложнений лечения [2,4,5].

Цель работы

Катамнестическая оценка эффективности комплексной реабилитации больных ОПНП (пояснично-крестцовый отдел) с вертеброгенной люмбалгией, люмбоишиалгией, радикулопатией при использовании различных способов комплексной реабилитации.

Пациенты и методы исследования

Катамнестическая оценка эффективности комплексной реабилитации больных ОПНП в возрасте от 18 до 54 лет с вертеброгенной люмбалгией, люмбоишиалгией, радикулопатией проведена через полгода после клинического выздоровления. Таким образом, глубина катамнеза составила 6 месяцев.



Учитывали динамику рефлекторно-мышечного и вертебрального синдромов ОПНП по выраженности сколиоза [3], индекса алготонуса (ИАТ) и коэффициента вертебрального синдрома (КВС) [4] у пациентов основной (n=32) и контрольной (n=31) групп. Пациенты контрольной группы получали стандартное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение по общепринятой методике. У больных основной группы применяли специально разработанный нами метод комплексной дифференцированной реабилитации, включающий лечебную физкультуру (ЛФК) и физиотерапию, назначаемую пациенту с учетом его клинического, вегетативного статуса и физического развития (тракция позвоночника в коленно-локтевом положении в комбинации с мануальной терапией, СВЧ(ДМВ)-терапией, магнитотерапией (ПеМП), диадинамотерапией, амплипульсофорезом с раствором 5% новокаина, ультрафонофорезом с гидрокортизоновой мазью) [1]. Реабилитационные мероприятия у больных основной группы использовали с первого дня терапии.

Для количественного выражения при исследовании мышечной болезненности и тонуса использовали ИАТ. Подвижность поясничного отдела позвоночника оценивали с использованием КВС. У обследуемых пациентов с помощью становой динамометрии определяли силу и статическую выносливость мышц-экстензоров спины. Динамометрию производили с использованием станового динамометра «ДС-200». Для измерения статической выносливости мышц-экстензоров спины регистрировали время поддержания усилия пациентом на становом динамометре, равное 50–75% F max (максимального усилия). Статическую выносливость мышц живота определяли по продолжительности удерживания больным поднятых ног под углом 45° из положения лежа на спине с хватом снизу за перекладину гимнастической лестницы. Динамическую выносливость мышц живота оценивали количеством подъемов туловища в полусед из положения лежа на спине с согнутыми под углом 90° коленными и тазобедренными суставами [6].

Результаты исследования подвергли математическому анализу с использованием методов вариационной статистики. Достоверность определяли по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вычисления выполнены при помощи программного продукта STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фирма StartSoft, США).

Результаты и их обсуждение

В результате катамнестического анализа эффективности комплексной реабилитации отмечены более низкие значения ИАТ, КВС и поясничного сколиоза в основной группе в 1,6 раза ($p < 0,05$), 1,8 раза ($p < 0,001$) и в 2,8 раза ($p < 0,001$) соответственно, по сравнению с контрольной группой. Показатели величины становой динамометрии и статической выносливости мышц-экстензоров спины,

статической и динамической выносливости мышц живота в основной группе были больше, чем в контрольной группе на 30,8% ($p < 0,05$) и 40,6% ($p < 0,05$), на 28,6% ($p < 0,05$) и 57,7% ($p < 0,01$) соответственно.

Данные о катамнестической оценке эффективности комплексной реабилитации ОПНП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Катамнестическая оценка эффективности комплексной реабилитации ОПНП ($M \pm m$, $M \pm \sigma$)

Показатель, единицы измерения	Группа обследуемых			
	Основная группа (n=32)		Контрольная группа (n=31)	
	$M \pm m$	σ	$M \pm m$	σ
Поясничный сколиоз, мм	0,9±0,1***	0,57	2,6±0,4	2,24
ИАТ, баллы	2,2±0,3*	1,71	3,5±0,5	2,8
КВС, баллы	5,8±0,6***	3,42	10,4±0,7	3,92
Становая динамометрия, кг*м	78,0±5,2*	29,64	54,0±4,7	26,32
Статическая выносливость мышц-экстензоров спины, с	32,0±5,0*	28,5	19,0±2,8	15,68
Статическая выносливость мышц живота, с	21,0±2,2*	12,54	15,0±1,9	10,64
Динамическая выносливость мышц живота, кол. раз	26,0±4,1**	23,37	11,0±2,0	11,2

Примечания: p – достоверность различий между показателями сразу после лечения и через 6 месяцев: * – $p < 0,05$. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Выводы

Таким образом, катамнестическая оценка эффективности полученных данных дала основание в отдаленной перспективе констатировать наличие достоверно более выраженного позитивного влияния на состояние опорно-двигательной и нервной системы у больных с вертеброгенными дорсалгиями предложенного способа комплексной дифференцированной реабилитации, включающего ЛФК и физиотерапию, назначаемую пациенту с первого дня заболевания с учетом его клинического, вегетативного статуса и физического развития, чем у общепринятых методик терапии и физической реабилитации.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении эффективности предложенной методики комплексной реабилитации больных дорсалгиями в более отдаленные сроки – через 9 и 12 месяцев.

Список литературы

1. Бобрик Ю.В. Сучасні технології комплексної реабілітації хворих із неврологічними проявами остеохондрозу попереково-крижового відділу хребта : методичні рекомендації МОЗ та НАМН України Український центр наукової медичної інформації патентно-ліцензійної роботи / Ю.В. Бобрик, М.М. Каладзе. – К., 2012. – 46 с.
2. Медична реабілітація: сучасні стандарти, тести, шкали та критерії ефективності. Низькоінтенсивна резонансна фізіотерапія і її застосування в реабілітаційній медицині : посібник / В.П. Лисенюк, І.З. Самосюк, Л.І. Фісенко та ін. – К. : Видавнично-поліграфічний центр «Київський університет», 2007. – 264 с.
3. Патент на корисну модель №46968 Україна. МПК А 61 В 5/00.



- Спосіб діагностики величини сколіотичної деформації хребта / Ю.В. Бобрик. Заявка № 2009 07882. – Заявл. 27.07.2009 р., Опубл. 11.01.2010 р. // Бюл. №1.
4. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертебрoneврология): руководство для врачей / Я.Ю. Попелянский. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 672 с.
 5. Продан А.И. Дегенеративные заболевания позвоночника / А.И. Продан, В.А. Радченко, И.А. Корж. – Харьков: Контраст, 2009. – 272 с.
 6. Романенко В.А. Диагностика двигательных способностей: учебное пособие / В.А. Романенко. – Донецк: Изд-во ДонНУ, 2005. – 290 с.
 7. A comparison of select trunk muscle thickness change between subjects with low back pain classified in the treatment-based classification system and asymptomatic controls / K.B. Kiesel, F.B. Underwood, C.G. Mattacola, A.J. Nitz, T.R. Malone // *Phys Ther.* – 2007. – №10. – P. 596–607.
 8. Muscle thickness changes during abdominal hollowing: an assessment of between-day measurement error in controls and patients with chronic low back pain / A.F. Mannion, N. Pulkovski, D. Gubler, et al. // *Eur Spine J.* – 2008. – №4. – P. 494–501.
- References**
1. Bobryk, Yu. V., & Kaladze, N. N. (2012). *Suchasni tekhnologii kompleksnoi rehabilitatsii khvorykh iz nevrolohichnymy proiavamy osteokhondrozu poperekovo-kryzhovoho viddilu khrebtu [Modern technology of complex rehabilitation of patients with neurological manifestations of osteochondrosis of the lumbosacral spine: guidelines]*. Kyiv. [in Ukrainian].
 2. Lyseniuk, V. P., Samosiuk, I. Z., Fisenko, L. I., et al. (2007) *Me-*
 3. Bobryk, Yu. V. (patentee) (2010) Patent na korysnu model №46968 Ukraina. MPK A 61 V 5/00. Cposib diahnostryky velychyny skolio-tychnoi deformatsii khrebtu [Patent for Utility Model number 46968 Ukraine. IPC A 61 B 5/00. Method diagnostic value of scoliotic spinal deformity]. *Biuletyn*, 1. [in Ukrainian].
 4. Popelyanskiy, Ya. Yu. (2008) *Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya): rukovodstvo dlya vrachej [Orthopaedic Neurology (vertebroneurology): a guide for physicians]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
 5. Prodan, A. I., Radchenko, V. A., & Korzh, I. A. (2009) *Degenerativnye zabolevaniya pozvonochnika [Degenerative diseases of the spine]*. Kharkov: Contrast. [in Ukrainian].
 6. Romanenko, V. A. (2005) *Diagnostika dvigatel'nykh sposobnostej [Diagnosis of motor abilities]*. Donetsk. [in Ukrainian].
 7. Kiese, K. B., Underwood, F. B., Mattacola, C. G., Nitz, A. J., & Malone, T. R. (2007) A comparison of select trunk muscle thickness change between subjects with low back pain classified in the treatment-based classification system and asymptomatic controls. *Phys Ther*, 10, 596–607.
 8. Mannion, A. F., Pulkovski, N., Gubler, D., Gorelick, M., O'Riordan, D., Loupas, T., et al. (2008) Muscle thickness changes during abdominal hollowing: an assessment of between-day measurement error in controls and patients with chronic low back pain. *Eur Spine J.*, 4, 494–501 doi: 10.1007/s00586-008-0589-x.

Сведения об авторе:

Бобрик Ю.В., д. мед. н., доцент, профессор каф. ЛФК, спортивной медицины и физиотерапии с курсом физического воспитания, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, E-mail: yura.bobrik@mail.ru.

Відомості про автора:

Бобрик Ю.В., д. мед. н., доцент, професор каф. ЛФК, спортивної медицини і фізіотерапії з курсом фізичного виховання, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, E-mail: yura.bobrik@mail.ru.

Information about author:

Bobrik Yu. V., MD, PhD, DSci, Docent, Professor of Department of Physical Therapy, Sports Medicine with the course of Physical Training of the Crimean State Medical University, E-mail: yura.bobrik@mail.ru.

Поступила в редакцию 25.12.2014 г.



УДК 616-053.18-091.8-02:618.3-06:616.43

В. Д. Марковский¹, Л. С. Куприянова²

Влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование внутренних органов плода

¹Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
²Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины

Ключевые слова: плод, матка, яичник, маточная труба, беременности осложнения.

С целью установить влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование женских половых органов плода изучили 15 аутопсий плодов от матерей с физиологическим течением беременности и 25 случаев антенатальной гибели плодов от матерей с осложненной беременностью. Установили, что в структуре матки, яичников и маточных труб антенатально погибших плодов от матерей с осложненной беременностью происходят однонаправленные изменения, которые проявляются выраженными склеротическими и атрофическими процессами наряду с явлениями пролиферации и гормональной активности со стороны эпителиального компонента органов. В сосудистом компоненте гонад имеют место гиалиноз и склероз стенки. Это свидетельствует, что отмеченные особенности строения формируются на ранних этапах эмбрио- и фетогенеза в ответ на гормональную стимуляцию со стороны материнского организма и в дальнейшем онтогенезе могут привести к нарушению репродуктивной функции.

Вплив ендокринної патології матері на закладення і формування внутрішніх органів плода

В. Д. Марковський, Л. С. Купріянова

З метою встановлення впливу ендокринної патології матері на закладення й формування жіночих статевих органів плода вивчили 15 аутопсій плодів від матерів із фізіологічним перебігом вагітності та 25 випадків антенатальної загибелі плодів від матерів з ускладненою вагітністю. Виявили, що у структурі матки, яєчників і маткових труб антенатально загиблих плодів від матерів з ускладненою вагітністю відбуваються односпрямовані зміни, які проявляються значними склеротичними й атрофічними процесами поряд з явищами проліферації та гормональної активності з боку епітеліального компонента органів. У судинному компоненті гонад є гіаліноз і склероз стінки. Це свідчить, що відзначені особливості будови формуються на ранніх етапах ембріо- і фетогенезу у відповідь на гормональну стимуляцію з боку материнського організму і можуть призвести до порушення репродуктивної функції у наступному онтогенезі.

Ключові слова: плід, матка, яєчник, маткова труба, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 62–65

Influence of the mother's endocrine pathology on the formation of the fetal internal organs

V. D. Markowski, L. S. Kupriyanova

Aim. Results of comprehensive study of the morphological structure of the female genital organs of dead fetuses from the mothers with pregnancy complications showed structure abnormalities of the fetus.

Methods and results. It was found that uterus, ovaries and fallopian tubes undergone unidirectional changes: pronounced sclerotic and atrophic processes along with the phenomena of proliferation and hormonal activity on the part of epithelial component bodies. Hyalinosis and sclerosis of the wall were detected in the vascular component of the gonads.

Conclusion. These peculiarities of the structure can lead to a breach of the germinal function in further ontogenesis.

Key words: Fetus, Uterus, Ovary, Fallopian Tubes, Pregnancy Complications.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 62–65

Известно, что развитие и течение физиологической беременности обеспечивается функционированием единой нейро-вегетативно-иммуно-эндокринно-обменной системы [1]. И понятно, что нарушение функции одного из звеньев этой системы приводит к перестройке и адаптации со стороны других ее компонентов. Зачастую первичное звено, приводящее к развитию патологии беременности, выделить невозможно, но в любом случае ведущим будет нарушение эндокринного гомеостаза, что проявится сосудистыми и обменными нарушениями в организме беременной и плаценте и обусловит в дальнейшем нарушение процессов закладки и формирования внутренних органов у плода [3,4].

Несмотря на многочисленные публикации относительно влияния патологии матери на эмбриогенез плода, морфологические особенности строения женских половых органов плодов от матерей с эндокринной патологией не описаны.

Цель работы

Установить влияние эндокринной патологии матери на закладку и формирование женских половых органов плода.

Материалы и методы исследования

Изучили 15 аутопсий плодов от матерей с физиологическим течением беременности (группа контроля).

Группу сравнения составили 25 случаев антенатальной гибели плодов от матерей с осложненной беременностью. По данным медицинских карт развития беременности известно, что в 9 случаях беременность была осложнена гипертонической болезнью II степени и ожирением; в 8 наблюдениях – ранним гестозом беременности средней степени, который проявлялся стойким повышением артериального давления (АД) и отеками нижних конечностей (у одной матери сопутствующей патологией был гипотиреоз); в 8 случаях – развитием гестационного сахарного диабета. Во всех наблюдениях доплерометрическим и ультразвуковым исследованиями подтверждено развитие беременности на фоне плацентарной дисфункции. Настоящая беременность в 3 случаях была второй, в 2 – третьей, в 3 случаях – пятой, в 2 наблюдениях – шестой. Исходы предыдущих беременностей: рождение недоношенного плода, прерывание беременности по медицинским по-



казаниям, антенатальная гибель плода. В 5 наблюдениях матери страдали привычным невынашиванием и лечились по поводу первичного бесплодия.

Плоды исследуемых групп погибли в сроке гестации 21–23 недели. Причина гибели плодов – внутриутробная гипоксия, развившаяся до наступления родов в результате острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения (преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), а также патологии пуповины (истинные узлы пуповины, абсолютная короткость пуповины).

После измерения и взвешивания из органов вырезали по три кусочка из разных участков, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации материал проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали целлоидин-парафином. По мере застывания кусочков их наклеивали на промаркированные деревянные блоки, с которых производили серийные срезы толщиной 0,1–0,3 мкм [5]. Морфометрическое и статистическое исследования выполнены на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ DP-Soft 4 (Version 3:1) и Microsoft Excel [6]. Для получения достоверных данных результаты обработаны методами вариационной статистики: и вычислили среднюю арифметическую, среднеквадратичное отклонение, достоверность разницы, среднюю ошибку средней арифметической [7].

Результаты и их обсуждение

При антропометрическом исследовании установлено, что показатели массы и длины тела плодов от матерей с осложненной беременностью достоверно снижены по сравнению с таковыми в группе контрольных наблюдений. Так, в группе контроля усредненные показатели достигли таких значений: масса тела – 0,510±0,017 кг, длина тела – 0,31±0,01 м; у плодов группы сравнения – 0,420±0,014 кг и 0,27±0,09 м соответственно.

Полученные при взвешивании органов плодов исследуемых групп усредненные показатели представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Показатели массы органов плодов исследуемых групп

Группа	Масса матки, кг	Масса маточной трубы, кг	Масса яичника, кг
Контроль плоды	4,64±0,16·10 ⁻³	1,20±0,04·10 ⁻³	1,57±0,05·10 ⁻³
Плоды от матерей с эндокринной патологией	4,01±0,14·10 ^{-3*}	0,97±0,03·10 ^{-3*}	1,24±0,04·10 ^{-3*}

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с контролем.

По данным, представленным в *таблице 1*, массы половых органов плодов от матерей с эндокринной патологией достоверно снижены в сравнении с таковыми в группе контрольных наблюдений.

При гистологическом исследовании установлены некоторые особенности строения женских половых органов плодов исследуемых групп.

Матка. Макроскопически матка плодов исследуемых групп была грушевидной формы и располагалась в брюшной полости на уровне линии, соединяющей наиболее выдающуюся точку мыса крестца и нижний край лобкового симфиза. Во всех наблюдениях отмечено четкое разделение на тело и шейку матки.

Обзорное гистологическое исследование не показало существенных различий в строении матки плодов исследуемых групп: все органы представлены эндометрием, миометрием и периметрием, граница между которыми четко выражена. Слизистая оболочка матки выстлана однослойным призматическим эпителием. В функциональном слое присутствуют единичные железы, вокруг которых расположены реснитчатые клетки. Однако, если в эндометрии матки плодов группы контроля железы единичны, без признаков функциональной активности, то в эндометрии матки плодов группы сравнения определяется большое количество желез с признаками пролиферации и явлениями сосочковой гиперплазии. Миометрий представлен мышечными пучками, ориентированными в различных направлениях, но при этом связанными между собой. Разнонаправленность мышечных волокон позволяет выделить в строении миометрия внутренний подслизистый, средний и наружный слои, границу между которыми можно установить относительно.

При изучении срезов, окрашенных пикрофуксином по ван Гизону, установлены особенности строения стенки матки плодов группы сравнения: в собственной пластинке слизистой оболочки – массивное разрастание соединительной ткани, местами распространяющейся до слоя эпителиальных клеток, а также однонаправленные изменения в структуре мышечного слоя стенки (разрастание грубой волокнистой соединительной ткани как на границе между слоями мышечного компонента, так и непосредственно вокруг отдельных пучков мышечных волокон).

Маточные трубы были извитой формы с белесоватой поверхностью. Правая маточная труба несколько превалировала по размеру. Во всех органах отмечено наличие анатомических сужений.

Гистологически стенка маточной трубы представлена слизистой, мышечной и серозной оболочками, граница между которыми четко определяется. Слизистая оболочка покрыта однослойным призматическим эпителием. В слизистой оболочке маточной трубы плодов группы контроля отмечены многочисленные складки. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. Строение данного слоя в маточной трубе плодов от матерей с осложненной беременностью отличается выраженной гормональной активностью эпителиальных клеток (ядра эпителиальных клеток расположены на разных уровнях) наряду со снижением количества складок и массивным разрастанием грубой волокнистой соединительной ткани в структуре собственной пластинки слизистой оболочки. В структуре мышечного компонента стенки трубы различимы внутренний циркулярный и наружный продольный слои мышечных клеток. В данном компоненте



стенки маточной трубы отмечаются изменения, подобные тем, что установлены в слизистой оболочке: массивное разрастание соединительной ткани вокруг мышечных волокон, приводящее к структурной дезорганизации мышечного компонента, а также вокруг сосудов. Строение серозной оболочки было типичным во всех наблюдениях: компонент стенки трубы представлен соединительной тканью, снаружи покрытой мезотелием.

Яичники. Макроскопически яичники плодов исследуемых групп были миндалевидной формы, белесовато-розоватого цвета с гладкой поверхностью. Размеры правого яичника во всех наблюдениях незначительно превышали таковые у левого органа.

При обзорном гистологическом исследовании установлено, что фетальные гонады представлены корковым и мозговым слоями, граница между которыми не выражена. В корковом слое яичников плодов группы контроля преобладают примордиальные и первичные фолликулы. В гонадах плодов от матерей с эндокринной патологией появляются растущие фолликулы, первичные фолликулы с тенденцией к кистозному расширению, а также фолликулы в состоянии кистозной и обтурационной атрезии. В некоторых гонадах отмечена склонность к образованию фолликулярных кист. Наряду с описанными изменениями в фолликулярной ткани, имеет место массовая гибель яйцеклеток, что подтверждается наличием в них пикнотичных ядер и фрагментированной цитоплазмы.

Окраска срезов пикрофуксином по ван Гизону показала массивное разрастание соединительной ткани в интерстициальном компоненте органа и в стенках сосудов. Для сосудистого компонента характерны также явления гиалиноза.

По данным специализированной литературы, установленные особенности в строении женских половых органов плодов от матерей с эндокринной патологией могут способствовать нарушению герминативной функции в дальнейшем онтогенезе [8–10].

Таким образом, установлено, что влияние эндокринной патологии матери во время беременности способствует нарушению закладки и формирования женских половых органов плодов, что приводит к стойким структурным изменениям в их строении.

Выводы

1. В результате антропометрического исследования установлено, что росто-весовые показатели плодов от матерей, беременность у которых осложнена эндокринной патологией, достоверно снижены в сравнении с таковыми у плодов от здоровых матерей. Однонаправленные изменения отмечены при измерении массы женских половых органов плодов.

2. Гистологическое строение матки, маточной трубы и яичника плодов от матерей с осложненной беременностью характеризуется атрофическими и склеротическими процессами, наиболее выраженными в слизистой и мышечной оболочках стенки органов.

3. В эпителиальном компоненте установлены признаки гормональной активности и функционального перенапряжения половых органов плодов.

4. Установленные особенности строения женских половых органов плодов от матерей, беременность у которых осложнена эндокринной патологией, формируются на ранних этапах эмбрио- и фетогенеза в ответ на гормональную стимуляцию со стороны материнского организма и в дальнейшем могут привести к нарушению репродуктивной функции женского организма.

Перспективы дальнейшего исследования. Установление особенностей коллагенообразования компонента матки, маточной трубы и яичника плодов от матерей, беременность у которых осложнена эндокринной патологией, с помощью иммуногистохимического метода, а также изучение эндотелин-продуцирующей активности сосудистого компонента женских половых органов плодов от матерей с осложненной беременностью.

Список литературы

1. Гинекология / В.И. Бодяжина, К.Н. Жмакин, Е.И. Кватер и др. – М.: Медгиз, 1957. – 605 с.
2. Вдовиченко Ю.П. Особливості клінічного перебігу вагітності у жінок з нейроендокринною патологією / Ю.П. Вдовиченко, С.Н. Сергієчко // Акушерство та гінекологія. – 2005. – №3. – С. 82–85.
3. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Л.С. Марова. – М.: Медицина, 2000. – С. 433–447.
4. Борейчук О. Клініко-морфологічний стан новонароджених від матерів з вагітністю, ускладненою гестозом / О. Борейчук // Зб. матеріалів XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня, 2010 р.). – Тернопіль, 2010. – С. 147.
5. Гистологическая техника / [М.Я. Субботин, С.С. Лагучев, Т.Г. Оганесян и др.]; под ред. В.Г. Елисеєва. – М.: Медгиз, 1954. – 167 с.
6. Атраментова Л.А. Статистические методы в биологии / Л.А. Атраментова, О.М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
7. Боровков А.А. Математическая статистика / А.А. Боровков. – М.: Наука, 1984. – 286 с.

8. Аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при фетоплацентарній недостатності у матерів, хворих на цукровий діабет / Т.В. Авраменко, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко та ін. // Перинатологія і педіатрія. – 2008. – Т. 2. – №34. – С. 30–37.
9. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С. 9–12.
10. Волкова А. Фактори ризику невиношування вагітності / А. Волкова, Г. Медведева // Зб. матеріалів XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня, 2010 р.). – Тернопіль, 2010. – С. 148.

References

1. Bodyazhina, V. I., Zhmakin, K. N., & Kvater, E. I. (1957). *Ginekologiya [Gynecology]*. Moscow: Medgiz. [in Russian].
2. Vdovychenko, Yu. P., & Serhiichko, S. N. (2005). Osoblivosti klinichnoho perebihu vahitnosti u zhinok z neuroendokrynnou patolohieiu. [Features of clinical pregnancy in women with neuroendocrine pathology]. *Akusherstvo ta hinekologhiia*, 3, 82–85. [in Ukrainian].
3. Dedov, I. I., Balabolkin, M. I., & Marova L. S. (2000). *Bolezni organov e'ndokrinnoj sistemy [Diseases of the endocrine system]*. Moscow: Medicine. [in Russian].



4. Boreichuk, O. (2010) Kliniko-morfologichnyi stan novonarodzhenykh vid materiv z vahitnistiu, uskladnenoiu hestozom [Clinical and morphological status of newborns from mothers with pregnancy complicated by preeclampsia]. *Proceedings of the 14th International Congress of Medical Students and Young Scientists*, (p. 147). Ternopil. [in Ukrainian].
5. Subbotin, M. Ya., Laguchev, S. S., & Oganessian, T. G. (1954). *Gistologicheskaya tehnika [Histological technique]*. Moscow: Medgiz. [in Russian].
6. Atramentova, L. A., & Utevskaia, O. M. (2008). *Statisticheskie metody v biologii [Statistical methods in biology]*. Gorlovka. [in Ukrainian].
7. Borovkov, A. A. (1984). *Matematicheskaya statistika [Mathematical Statistics]*. Moscow: Nauka. [in Russian].
8. Avramenko, T. V., Zhdanovych, O. I., & Kolomiichenko T. V. (2008) Analiz perebihu vahitnosti, polohiv, stanu ploda i novonarodzhenoho pry fetoplatsentarnii nedostatnosti u materiv, khvorykh na tsukrovyy diabet [Analysis of pregnancy, birth, fetal and placental insufficiency in newborns to mothers with diabetes mellitus]. *Perinatologiya i pediatriya*, 2(34), 30–37. [in Ukrainian].
9. Berihanova, R. R., & Hripunova, G. I. (2007) The course of pregnancy and delivery in patients with obesity [Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u pacientok s ozhireniem]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 6, 9–12. [in Russian].
10. Volkov, A., & Medvedieva, G. (2010) Faktory ryzyku nevyynshuvannia vahitnosti [Risk factors for miscarriage]. *Proceedings of the 14th International Congress of Medical Students and Young Scientists*, (p. 148). Ternopil. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Марковский В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины.

Куприянова Л.С., к. мед. н., доцент каф. криминалистики, судебной медицины и психиатрии, Харьковский национальный университет внутренних дел МВД Украины, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Відомості про авторів:

Марковський В.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет МОЗ України.

Купріянова Л.С., к. мед. н., доцент каф. криміналістики, судової медицини та психіатрії, Харківський національний університет внутрішніх справ МВС України, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Information about authors:

Markovski V.D., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Kupriyanova L.S., MD, PhD, Associate Professor of Criminalistics, Forensic Medicine and Psychiatry, Kharkiv National University of Internal Affairs, Ministry of Internal Affairs of Ukraine, E-mail: lara_kupriyanova@ukr.net.

Поступила в редакцию 06.11.2014 г.



В. Г. Сюсюка

Оценка взаимовлияния симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния беременных

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, тревожность, катехоламины, норадреналин.

С целью оценки взаимовлияния симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния обследовали 30 беременных во II и III триместрах. Психоэмоциональное состояние оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов; уровень катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) и ДОФА определяли в моче, собранной за сутки. Установлено преобладание отклоняющегося от оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты (56,7%). По данным самооценки тревожности, в 46,7% случаев уровень ситуативной тревожности был низким. Тем не менее при оценке личностной тревожности низкий ее уровень отмечен только у 6,7% беременных. Уровень норадреналина у беременных с отклоняющимся от оптимального типом психологического компонента гестационной доминанты составил $41,73 \pm 21,48$ и был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя беременных с оптимальным типом ($18,31 \pm 2,32$). Такие изменения могут свидетельствовать о напряжении медиаторного звена симпато-адреналовой системы.

Оцінювання взаємовпливу симпато-адреналової системи та психоемоційного стану вагітних

В. Г. Сюсюка

З метою оцінювання взаємовпливу симпато-адреналової системи та психоемоційного стану обстежили 30 вагітних у II та III триместрах. Психоемоційний стан оцінювали ґрунтуючись на структуризованому інтерв'ю, анкетуванні та психологічних тестах; рівень катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) і ДОФА визначали у сечі, зібраній протягом доби. Встановили переважання психологічного компонента гестаційної доміанти, який відхиляється від оптимального (56,7%). За даними самооцінювання тривожності, в 46,7% випадках рівень ситуативної тривожності був низьким, але під час оцінювання особистісної тривожності низький її рівень визначили тільки у 6,7% вагітних. Рівень норадреналіну у вагітних із типом психологічного компонента гестаційної доміанти, що відхиляється від оптимального ($41,73 \pm 21,48$), був статистично вірогідно ($p < 0,05$) вищим за відповідний показник вагітних з оптимальним типом ($18,31 \pm 2,32$). Такі зміни можуть свідчити про напруження медіаторної ланки симпато-адреналової системи.

Ключові слова: вагітність, психоемоційний стан, тривожність, катехоламіни, норадреналін.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 66–69

Estimation of the mutual influence of sympathoadrenal system and psychoemotional state of the pregnant women

V. G. Syusyuka

Aim. Based on estimation of psychoemotional state and factors of sympathoadrenal system of 30 pregnant women mutual influence of sympathoadrenal system and psychoemotional state was estimated.

Methods and results. Deviation from optimal type of gestational dominant psychological component was detected in 56.7% of the patients. According to the data of anxiety self-assessment there was revealed that in 46.7% of cases level of state anxiety was low but during estimation of trait anxiety its low level was detected only in 6.7% of pregnant women. Noradrenaline concentration in the pregnant women with type deviating from the optimal one (41.73 ± 21.48) was statically and evidently ($p < 0.05$) higher than the correspondent index which the pregnant women with optimal type of PCGD (18.31 ± 2.32) had.

Conclusion. Such changes can indicate intenseness of mediator link of the sympathoadrenal system.

Key words: Pregnancy, Psychoemotional State, Anxiety, Catecholamines, Noradrenaline.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 66–69

В течение беременности в организме происходят процессы адаптационного характера, в который включается и симпатоадреналовая система (САС). Это необходимый процесс для обеспечения нормального течения беременности и подготовки организма женщины к родам [13]. Адаптивный эффект катехоламинов к стрессорным воздействиям достигается различными путями. Включение их в реакции адаптации можно рассматривать как первую линию защиты организма от действия стрессора [3]. Уровень свободных катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) растет во время беременности. При этом у здоровых женщин во второй половине беременности отмечают повышение уровня экскреции адреналина

и снижение экскреции норадреналина [13]. Вегетативная нервная система является одной из регуляторных систем обеспечения адаптационных реакций в ответ на воздействие стрессогенных факторов, которая также реализуется за счет сбалансированного взаимодействия симпатического и парасимпатического звеньев [14]. Поскольку включение действия катехоламинов в реализацию приспособительных реакций организма – один из существенных механизмов развития состояния напряжения или стресса, повышение их содержания при физиологической беременности рассматривают как результат развития соответствующих реакций на стресс [3,13].

Тревожность матери во время стресса вызывает рас-



стройства в работе ее органов и систем, а также нарушает биохимический баланс плода, вызывая сверхактивацию симпато-адреналовой системы [4]. Состояние беременной женщины может существенно влиять на особенности формирующихся психических функций пренейта, а значит, и во многом определять его жизненный сценарий [5]. Через организм матери плод опосредованно получает сигналы из окружающей среды. Следовательно, материнский организм и будет тем фактором, который может повлиять на особенности развития у плода центральной нервной системы и ее «взаимоотношения» с его функциональными системами [10].

Цель работы

Оценить взаимовлияние симпато-адреналовой системы и психоэмоционального состояния у беременных.

Пациенты и методы исследования

Проведена оценка психоэмоционального состояния и уровня гормонов симпатоадреналовой системы у 30 беременных во II и III триместрах (27,9±1,73 недель). Средний возраст обследуемых женщин – 26,23±1,50 года.

Психоэмоциональное состояние беременных оценивали на основании структурированного интервью, анкетирования и психологических тестов. Уровень тревожности определяли путем тестирования по методике, предложенной Ч.Д. Спилбергом в модификации Ю.Л. Ханина [1,11] с оценкой показателей ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Для определения варианта психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) использовали тест отношений беременной (И.В. Добряков) [5]. Тип отношения к болезни оценивали с использованием Личностного опросника Бехтеревского института (ЛЮБИ) [9], на основании которого женщин с дисгармоничным типом отношения к соматической болезни в группу исследования не включали.

Уровень катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) и ДОФА определяли в моче, собранной за сутки, с помощью триоксииндолового унифицированного метода Э.Ш. Матлиной и соавт. [6] в лаборатории кафедры лабораторной диагностики и общей патологии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины». Определение катехоламинов (мкг/сут) и ДОФА в суточной моче обусловлено тем, что они имеют короткий

период существования в кровотоке. Основываясь на схеме биосинтеза катехоламинов (тирозин > ДОФА > дофамин (Д) > норадреналин (Н) > адреналин (А)) рассчитали такие соотношения: адреналин/норадреналин (А/Н) для оценки баланса между центральным и периферическим медиаторным компонентами САС; норадреналин/дофамин (НА/Д) – показатель напряженности биосинтеза катехоламинов (интенсивность биотрансформации норадреналина); дофамин/ДОФА (Д/ДОФА) – показатель суммарной активности синтеза дофамина; ДОФА/адреналин+норадреналин+дофамин (Д/А+НА+ДА) – количественный показатель резервных возможностей САС по образованию катехоламинов [6,12].

С каждой беременной проведена беседа о целесообразности дополнительных методов исследования, получено согласие на проведение исследований.

Данные исследования соответствуют современным требованиям морально-этических норм относительно правил ICH/GCP, Хельсинкской декларации (1964), Конференции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также положениям законодательных актов Украины.

Вариационно-статистическая обработка результатов проведена с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа «STATISTICA 6.0»: порядковые описательные статистики, корреляция Спирмена, критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни (лицензионный номер AXXR712D833214FAN5).

Работа является фрагментом диссертации и научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета на тему «Научное обоснование влияния немедикаментозных и медикаментозных методов лечения беременных на снижение акушерских и перинатальных осложнений» (№ госрегистрации 0110U000909).

Результаты и их обсуждение

На основании оценки ПКГД у беременных группы исследования оптимальный его тип диагностирован у 43,3% женщин. По данным самооценки тревожности, в 46,7% случаев уровень СТ был низким, но при оценке ЛТ низкий ее уровень отмечен только у 6,7% беременных. Результаты психологического тестирования представлены на *рис. 1*.

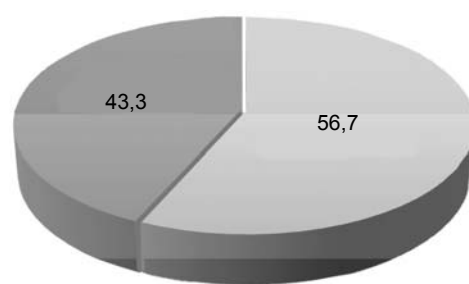
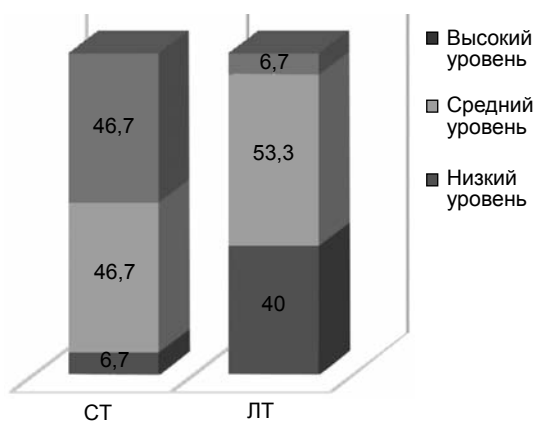


Рис. 1. Результаты психологического тестирования.



Характеризуя результаты исследования гормонов, отражающих состояние САС, следует отметить значительные колебания как их уровня (табл. 1), так и соотношений (табл. 2). Общность биосинтеза катехоламинов и ДОФА подтверждается наличием корреляционных взаимосвязей уровня ДОФА с Д ($r = +0,553, p < 0,05$) и Д с А и Н ($r = +0,417, p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели уровня катехоламинов у беременных группы исследования

Показатели	Адреналин, мкг/сут	Норадреналин, мкг/сут	Дофамин, мкг/сут	ДОФА, мкг/сут
Группа исследования, (n=30)	15,14±4,71	31,59±12,43	228,64±33,54	32,74±4,03
	0,8–43,6	13,8–163,0	96–470	13–50

Таблица 2

Соотношение уровня катехоламинов у беременных группы исследования

Показатели	А/Н	Н/Д	Д/ДОФА	ДОФА/А+Н+Д
Группа исследования, (n=30)	0,65±0,21	0,14±0,04	7,35±1,14	0,13±0,02
	0,03–2,18	0,05–0,57	3,43–17,41	0,05–0,24

Учитывая наличие положительной корреляции уровня А и Н с показателями теста, характеризующими гипогестогнозический ($r = +0,511, p < 0,05$) и эйфорический ($r = +0,443, p < 0,05$) типы ПКГД соответственно, а также отрицательной корреляции уровня Н с оптимальным типом ($r = -0,441, p < 0,05$), следует оценить изменение гормонов САС с учетом ПКГД. Так, среди беременных с оптимальным типом ПКГД уровень Н ($18,31 \pm 2,32$) был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже соответствующего показателя женщин с отклоняющимся от оптимального типа ($41,73 \pm 21,48$). Среди других гормонов прослеживается такая же тенденция, однако не установлена статистически достоверная ($p > 0,05$) разница (табл. 3).

Таблица 3

Уровни гормонов САС при разных типах ПКГД

Показатели	Адреналин, мкг/сут	Норадреналин, мкг/сут	Дофамин, мкг/сут	ДОФА, мкг/сут
Оптимальный тип ПКГД (n=13)	12,69±6,11	18,31±2,32*	193,32±44,86	30,0±5,89
Отклоняющийся тип ПКГД (n=17)	17,01±7,34	41,73±21,47	255,65±47,95	34,83±5,89

Примечание: * – статистически достоверная ($p > 0,05$) разница в группах.

Список литературы

1. Астахов В.М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / В.М. Астахов, И.В. Бацылева, И.В. Пузь ; под ред. В.М. Астахова. – Донецк : Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
2. Бардецкая Я.В. Стресс, адаптация и болезнь / Я.В. Бардецкая, В.Ю. Потылицина ; под ред. проф. С.Н. Шиловой. – Красноярск : Краснояр. гос. пед. ун-т. – 2013. – 100 с.
3. Вальдман А.В. Фармакологическая регуляция эмоционального

норадреналин секретируется окончаниями почти всех постганглионарных симпатических нервных волокон, поэтому внезапное выделение гормонов мозгового слоя надпочечников в кровь приводит к усилению эффекта того же нейромедиатора (норадреналина), который высвобождается в большинстве окончаний постганглионарных нервных волокон симпатической системы, результатом чего является превалирование активности симпатического отдела. При стрессовой ситуации, что связано с преобладанием активности симпатической нервной системы над парасимпатической, имеет место повышенное выделение норадреналина [8]. Полученные результаты могут свидетельствовать о напряжении медиаторного звена САС.

Коэффициенты гормонов у беременных с оптимальным и отклоняющимся от оптимального типами ПКГД статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы не имели. Следует отметить, что отсутствие статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы ДОФА/А+Н+Д может свидетельствовать о достаточных резервных возможностях организма беременных на момент исследования.

Выводы

На основании оценки типа ПКГД у беременных группы исследования установлено преобладание отклоняющегося от оптимального типа, частота которого составила 56,7%. По данным самооценки тревожности, в 46,7% случаев уровень СТ был низким, но при оценке ЛТ низкий ее уровень отмечен только у 6,7% беременных. При этом у беременных с отклоняющимся от оптимального типа ПКГД уровень СТ положительно коррелирует с показателями теста, характеризующими тревожный тип ($r = +0,509, p < 0,05$).

По результатам оценки уровня катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) и ДОФА прослеживается общая тенденция увеличения их уровня у беременных с отклоняющимся от оптимального типа ПКГД по сравнению с женщинами с оптимальным его типом. Однако статистически достоверная ($p < 0,05$) разница установлена только при оценке уровня норадреналина ($41,73 \pm 21,48$ и $18,31 \pm 2,32$ мкг/сут соответственно). Такие изменения могут свидетельствовать о напряжении медиаторного звена симпато-адреналовой системы.

При оценке коэффициентов катехоламинов и ДОФА у беременных с оптимальным и отклоняющимся от оптимального типа ПКГД статистически достоверная ($p > 0,05$) разница не установлена. Тем не менее следует отметить, что именно отсутствие статистически достоверной ($p > 0,05$) разницы ДОФА/А+Н+Д дает возможность предположить хорошие компенсаторные возможности организма беременных на момент исследования.

4. Вдовиченко Ю.П. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов / Ю.П. Вдовиченко, С.И. Жук, О.Д. Щуревская. – К. : Принт Лайн, 2014. – 64 с.
5. Добряков И.В. Перинатальная психология / И.В. Добряков. – СПб. : Питер, 2009. – 234 с.
6. Колб В.Г. Клиническая биохимия. Пособие для врачей-лаборантов / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 312 с.



7. Корнієнко В.Г. Особливості психоемоційного стану та екскреції катехоламінів у вагітних із загрозою передчасних пологів / В.Г. Корнієнко, В.І. Пирогова // Практична медицина. – 2009. – Т. 15. – №1. – С. 17–21.
8. Крылин В.В. Катехоламины: биосинтез (лекция) / В.В. Крылин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – №3. – С. 21–35.
9. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология : учебное пособие / В.Д. Менделевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
10. Полякова О.Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / О.Н. Полякова ; под ред. А.С. Батуева. – СПб. : Речь, 2008. – 144 с.
11. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учебное пособие / редактор-составитель: Д.Я. Райгородский. – Самара : Бахрах-М, 2002. – 672 с.
12. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы : пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М. : Мир, 1989. – 656 с.
13. Читкайло Н.Є. Вагітність, роди та обмін катехоламінів у жінок з нейро-циркуляторною астенією : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н.: 14.01.01 / Н.Є. Читкайло. – К., 1997. – 160 с.
14. Юматов Е.А. Нейромедиаторная интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу / Е.А. Юматов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1995. – №11. – С. 9–16.
4. Vdovichenko, Yu. P., Zhuk, S. I., & Shchurevskaya, O. D. (2014) *Podderzhka beremennosti i rodov v usloviyakh sotsial'nykh stressov [Support for pregnancy and childbirth in conditions of social stress]*. Kyiv: Print Lajn. [in Ukrainian].
5. Dobryakov, I. V. (2009). *Perinatal'naya psikhologiya [Perinatal psychology]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
6. Kolb, V. G., & Kamyshnikov, V. S (1976). *Klinicheskaya biokhimiya. Posobie dlya vrachey-laborantov [Clinical Chemistry. Manual for laboratory doctors]*. Minsk: Belarus. [in Russian].
7. Kornienko, V. G., & Pyrogova, V. I. (2009). Osoblyvosti psykhoemotsiinoho stanu ta ekskretsii katekholaminiv u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv [Features emotional state and catecholamine excretion in pregnant women with threatened preterm labor]. *Praktychna medytsyna*, 15(1), 17–21. [in Ukrainian].
8. Krylin, V. V. (2007). Katekholaminy: biosintez (lekcija) [Catecholamines: biosynthesis (lecture)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 3, 21–35. [in Russian].
9. Mendelevich, V. D. (2008) *Klinicheskaya i medicinskaya psikhologiya [Clinical and Health psychology]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
10. Polyakova, O. N. (2008) *Stress: prichiny, posledstviya, preodolenie [Stress: causes, consequences, overcoming]*. A. S. Batuyev (Ed.). Saint Petersburg: Rech'. [in Russian].
11. Rajgorodskij, D. Ya. (Ed.) (2002). *Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy [Practical psychological testing. Methods and Tests]*. Samara: Bakhrakh-M. [in Russian].
12. Tepperman, J., & Tepperman, H M. (1989). *Fiziologiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy [Physiology of metabolism and endocrine system]*. Moscow: Mir. [in Russian].
13. Chutkailo, N. Ye. (1997) *Vahitnist, rody ta obmin katekholaminiv u zhinok z neuro-tsirkulatornoiu asteniieiu (Dis...kand. med. nauk). [Pregnancy, families and catecholamine metabolism in women with neuro-circulatory asthenia. Dr. med. sci. diss.]*. Kyiv. [in Ukrainian].
14. Yumatov, E. A. (1995) *Nejromediatornoaya integraciya emocional'nogo vzbuzhdeniya i mekhanizmy ustojchivosti k stressu [Neyromediatornoaya integration of emotional arousal and mechanisms of resistance to stress]*. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 11, 9–16. [in Russian].

Сведения об авторе:

Сюсюка В.Г., к. мед. н., доцент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: svg.zp@i.ua.

Відомості про автора:

Сюсюка В.Г., к. мед. н., доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: svg.zp@i.ua.

Information about author:

Syusyuka V.G., MD, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: svg.zp@i.ua.

Поступила в редакцию 13.01.2015 г.



УДК 616-053.31-056.3

О. О. Куля^{1,2}

Грудне вигодовування і алергія

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,²Луцький клінічний пологовий будинок**Ключові слова:** новонароджені, алергія, алергени, грудне вигодовування.

Поширеність алергії у дітей невпинно зростає. З метою підвищення ефективності профілактики алергії у немовлят вивчили вплив характеру вигодовування на ризик її розвитку в 140 немовлят за допомогою оцінювання імунологічних показників та з використанням загальноклінічних методів. Здійснили специфічну алергодіагностику *in vitro*. Встановили, що лікарю потрібно бути дуже обережним при призначенні вагітній жінці медикаментів, особливо антибіотиків і вітамінів. Вторинні профілактичні заходи розвитку алергії передбачають раннє (у перші 30 хвилин) прикладання до грудей новонароджених немовлят і тільки природне вигодовування, обережне та мінімальне призначення їм медикаментів, раціональне вигодовування. Поширеність алергії у дітей свідчить про актуальність розробки ефективних профілактичних заходів і опрацювання програми профілактики алергії в немовлят на засадах доказової медицини.

Грудное вскармливание и аллергия

Е. О. Куля

Распространенность аллергии у детей неуклонно растет. С целью повышения эффективности профилактики аллергии у младенцев изучено влияние характера вскармливания на риск ее развития у 140 младенцев с помощью оценки иммунологических показателей и с использованием общеклинических методов. Провели специфическую алергодиагностику *in vitro*. Установлено, что врачу нужно быть очень осторожным при назначении беременной женщине медикаментов, особенно антибиотиков, витаминов. Вторичные профилактические мероприятия развития аллергии предусматривают раннее (в первые 30 минут) прикладывание к груди новорожденных младенцев и исключительно естественное вскармливание, осторожное и минимальное назначение им медикаментов, рациональное вскармливание. Распространенность аллергии у детей свидетельствует об актуальности разработки эффективных профилактических мероприятий и обработки программы профилактики аллергии у младенцев на основе доказательной медицины.

Ключевые слова: новорожденные, аллергия, аллергены, грудное вскармливание.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 70–74*

Breast feeding and allergy

O. O. Kulia

Aim. Prevalence of allergy in children is increasing. Influence of feeding on the risk of development of allergy in infants was studied in 140 infants.

Methods and results. Along with general clinical evaluation methods immunological parameters assessment was used. It was showed that great care must be given to the pregnant woman treatment, especially with antibiotics, vitamins.

Conclusion. As secondary preventive measures suggest: early (in the first 30 minutes) application of the newborn babies on the breast, exclusively breastfeeding, careful and minimal medicines prescription, rational feeding.

Key words: Newborn Infant, Allergens, Breast Feeding, Hypersensitivity.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 70–74*

Збільшення частоти та рання маніфестація алергічних захворювань у дітей протягом останніх років викликає серйозне занепокоєння серед лікарів [4–9]. Поширеність харчової алергії у дітей невпинно зростає [5,6,9]. За різними оцінками за останні 10–15 років кількість дітей із харчовою алергією збільшилась на 15–18%. Нині до 8% дітей мають ті чи інші форми алергії на харчові продукти. Ранні прояви харчових алергічних реакцій часто вже на першому році життя трансформуються в респіраторну алергію [9].

Несприятливі фактори довкілля, інфекції, пасивне й активне паління, характер вигодовування дитини і багато інших чинників зумовлюють поширення atopії [7]. У зв'язку з цим значний інтерес дослідників викликає вплив різноманітних чинників на процес формування схильності до atopії [9].

Раціональне вигодовування є одним із найважливіших факторів, який забезпечує гармонійний розвиток дитини:

адекватне дозрівання органів і тканин, оптимальні параметри фізичного, психомоторного, інтелектуального розвитку, стійкості немовляти до дії інфекцій та інших несприятливих зовнішніх факторів. Унікальність грудного молока в тому, що це найбільш здорова, оптимально збалансована природна їжа для новонародженої дитини [1,2]. Крім того, склад жіночого молока змінюється, особливо в перші 2 тижні лактації, коли відбувається послідовна секреція спочатку молозива, пізніше – перехідного і зрілого молока, котре містить значну кількість не тільки хімічних сполук, функціонально активних клітин, але і високоактивних ферментів. Так, доведено, що ферменти амілаза і ліпаза, які ікретуються у кров жінки, виділяються у грудне молоко. Гормони загальної дії, які містяться у грудному молоці, регуляторні гастроінтерстиціальні пептиди здатні прискорити ріст і розвиток травного тракту дитини, що, у свою чергу, запобігає розвитку алергії [4]. Однак симптоми непереносимості



білка коров'ячого молока можуть з'явитись і в немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Зазвичай харчові алергічні реакції у них менш тяжкі або маловиражені, що пояснюється незначною кількістю алергену, який потрапляє в організм з грудним молоком [5].

Отже, грудне молоко – це «золотий стандарт» оптимального харчування, що вироблений у процесі тривалої еволюції людини.

Після прийняття відповідної «декларації» у 1990 р., у якій йдеться про необхідність грудного вигодовування дітей до 4–6 місяців, у розвинутих країнах світу відзначають збільшення відсотка дітей, які перебувають на природному вигодовуванні, але значний відсоток дітей першого року життя – на змішаному та штучному вигодовуванні різноманітними молочними сумішами [4]. Гіпогалактія – дуже поширена патологія серед матерів-годувальниць, її виявляють у 6,4–30% випадків усіх породіль. У такому випадку дітей переводять на змішане чи штучне вигодовування [1].

Доведено, що характер вигодовування є важливим фактором реалізації генетичного потенціалу морфологічного і функціонального розвитку дитини. У разі заміни окремих нутрієнтів навіть на дуже подібні за хімічними властивостями, довголанцюгових поліненасичених жирних кислот олеїновою кислотою, у дитини можуть виникати зміни структур мембран і рецепторів, що спричиняє розвиток алергічних реакцій [1,3].

Важливо саме запобігти розвитку алергії, бо інакше можливість терапії є обмеженими [10]. Тому пріоритети надають саме профілактиці, а не лікуванню [4].

Стратегія профілактики алергії полягає в ранній ідентифікації факторів ризику з метою створення комплексу заходів, що запобігають сенсibiлізації [4,7].

Протягом наукових досліджень визначили основні принципи запобігання алергії [4,7,8], що включають три рівні:

- первинна профілактика (до розвитку сенсibiлізації);
- вторинна профілактика (неонатальне втручання після сенсibiлізації, але до розвитку перших проявів алергії);
- третинна профілактика (після появи перших ознак алергії).

Найефективнішою, безумовно, є первинна профілактика [4,7].

Мета роботи

Вивчити шляхи підвищення ефективності профілактики алергії у немовлят на підставі з'ясування впливу характеру вигодовування на ризик її розвитку.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 140 немовлят, яких поділили на дві групи: основну (1) – 70 новонароджених із проявами алергії та контрольну (2) – 70 практично здорових новонароджених. Новонароджені 1 та 2 груп не відрізнялись за терміном гестації ($40,0 \pm 2,9$ і $40,0 \pm 2,8$ тижня відповідно, $p > 0,05$), масою при народженні ($3300,0 \pm 200,0$ та $3400,0 \pm 300,0$ г, $p > 0,05$). Середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в 1 групі дорівнювала $8,1 \pm 0,2$, в 2 – $8,3 \pm 0,2$ бала, $p > 0,05$; на п'ятій хвилині – $8,9 \pm 0,2$ і $9,0 \pm 0,2$ відповідно, $p > 0,05$.

Протягом дослідження крім використання загальноклінічних методів здійснили оцінювання імунологічних показників, а також специфічну алергодіагностику *in vitro*.

Загальноклінічні методи передбачали детальне вивчення анамнезу, генеалогічних даних, об'єктивне обстеження, лабораторне дослідження (загальний аналіз крові та сечі, копрологія).

Протягом об'єктивного обстеження крім традиційного системного огляду оцінювали відповідність маси тіла й гестаційного віку за центильними таблицями, за шкалою Баллард.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконали на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакета «Statistica» (StatSoft, США) та програми «Microsoft Excel 2000».

Результати та їх обговорення

З метою вивчення впливу різноманітних факторів на виникнення алергії звернули увагу на аліментарні чинники, які призводять до її розвитку в новонароджених.

Відомо, що внутрішньоутробна антигенна стимуляція може зумовлюватися алергенами різноманітної природи, до яких належать облігатні харчові алергени [4,5,7]. Наші результати показали, що 29 (41,4%) матерів дітей основної групи під час вагітності в раціоні харчування мали велику кількість коров'ячого молока, а також такі продукти, як цитрусові, полуниці, малину, шоколад, какао, рибу тощо. У контрольній групі цей показник був значно нижчим (18 пацієнтів – 25,7%, $p < 0,05$).

Перевантаженням облігатними алергенами, особливо коров'ячим молоком, було харчування 20 (28,5%) матерів дітей основної групи і після народження дитини на противагу 2 (3,8%) матерям здорових дітей, $p < 0,005$. Отже, наші спостереження збігаються з результатами досліджень інших учених, що основним чинником маніфестації алергії є харчова сенсibiлізація [4,5,7].

Важливими факторами, які зумовлюють розвиток алергії в дітей, є пізні прикладання до грудей, ранній перехід на змішане та штучне вигодовування [1,3,5].

Перше прикладання до грудей було відтерміноване на декілька годин у 45 (64,3%) дітей основної групи та у 3 (4,3%) новонароджених контрольної групи, $p < 0,001$. У пацієнтів 1 групи дещо частіше спостерігали раннє застосування молочних сумішей для докорму (17,1% проти 16,0%). У пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом, що були прикладені до грудей у першу добу і перебували на природному вигодовуванні, майже у 5 разів рідше розвивалися прояви алергії, ніж у тих, яких прикладали до грудей після третьої доби і котрі перебували на змішаному чи штучному вигодовуванні (8,6% і 40% відповідно, $p < 0,001$) (рис. 1). Це дає можливість припустити, що раннє прикладання до грудей та природне вигодовування можуть мати профілактичний ефект щодо розвитку алергії.

На нашу думку, пізні прикладання новонародженого до грудей призводило до того, що секреторний Ig A (у великій концентрації міститься в молозиві перших годин лактації) в недостатній кількості потрапляв до немовляти і, відповідно, не захищав слизову оболонку кишок від проникнення алергенів. Раннє введення молочних сумішей також сприяло зменшенню надходження материнського Ig A до немовляти.

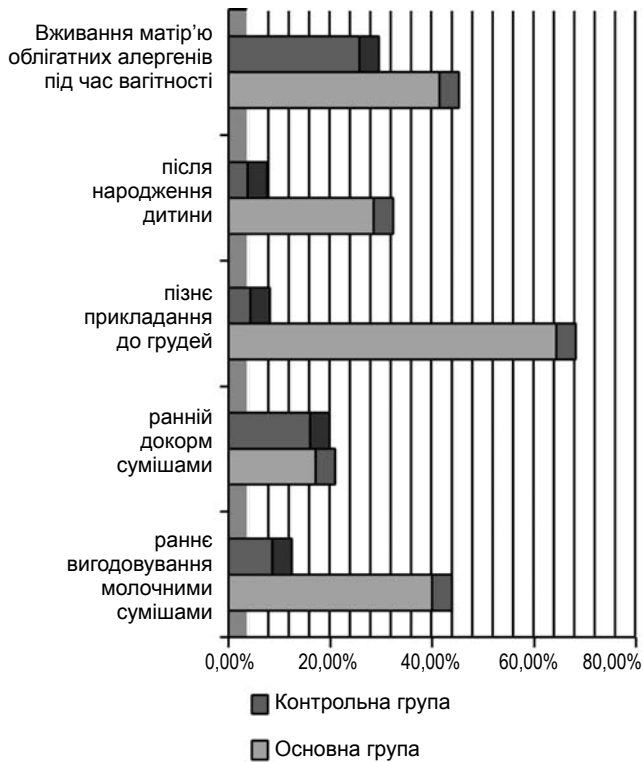


Рис. 1. Вплив особливостей харчування на розвиток алергії у новонароджених.

Ось чому виявили такий високий відсоток проявів алергії у новонароджених, яких пізно прикладали до грудей та котрі в недостатній кількості отримували материнське молоко.

Оскільки нині доведена можливість передачі алергенів через жіноче молоко [4,5], під час безпосередніх бесід із матерями-годувальницями ретельно збирали алергологічний анамнез, намагаючись виявити причинний фактор виникнення алергії в кожного новонародженого. Відзначили випадки виникнення алергії в немовлят після вживання матерями-годувальницями окремих продуктів: риби (6 дітей – 8,6%), цитрусових (мандарини, апельсини; 6 осіб – 8,6%), томатів (5 пацієнтів – 7,1%), курячих яйць (2 випадки – 2,8%), червоних яблук і моркви (по 1 дитині – 1,4%). У контрольній групі матері-годувальниці не мали в раціоні томатів, цитрусових та моркви, рибу та червоні яблука вживали 5 (7,1%) та 2 (2,8%) жінки відповідно з необтяженим алергологічним анамнезом. Спектр харчових алергенів для немовлят за даними анамнезу наведений на рис. 2.

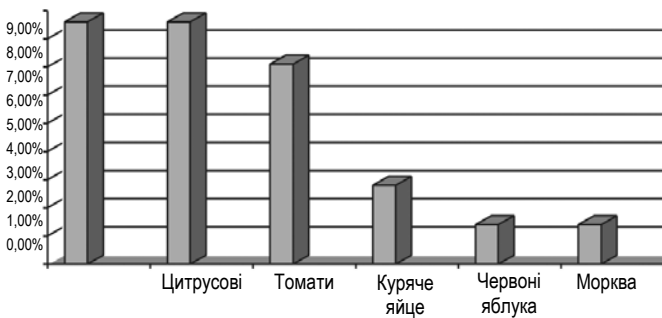


Рис. 2. Спектр алергенів при харчовій сенсibiliзації (за даними анамнезу) в матерів 1 групи.

Наведені дані вказують на лактогенний механізм харчової сенсibiliзації, підтверджують дані інших авторів [9], а також свідчать про необхідність дотримання гіпоалергенного харчування матерями-годувальницями, особливо при обтяженому алергологічному анамнезі. Ретельний підбір продуктів у раціоні, можливо, дасть можливість зменшити чи запобігти виникненню проявів алергії у дітей.

Передумовою виникнення алергії у дітей можуть бути негативні фактори, що впливають на плід в антенатальному, інтранатальному та ранньому постнатальному періодах, серед яких найбільш вагомими є активна терапія матері різноманітними медикаментами, яку призначали під час вагітності та годування дитини [2,9]. Багато ліків через плаценту чи грудне молоко потрапляють до плода чи новонародженого і можуть також призвести до його сенсibiliзації [9]. Вивчення перебігу антенального періоду дало змогу виявити фактори, що призводять до внутрішньоутробної сенсibiliзації плода.

Ускладнений перебіг вагітності спостерігали майже з однаковою частотою в основній і контрольній групах (85,7% і 77,1% відповідно, $p > 0,05$), але якщо в контрольній групі переважали ранні гестози (50% проти 28,6% відповідно, $p = 0,0094$), то в основній групі – пізні гестози легкого, середнього та важкого ступенів (24,3% проти 2,8% відповідно, $p = 0,0002$), які мали складніший перебіг. Імовірно, саме тому частота застосування медикаментозних препаратів у матерів основної групи була майже вдвічі більшою (55,7% проти 30% відповідно, $p = 0,0021$). Це пов'язано також із гострими захворюваннями (ГРВІ, бронхіт, пієлонефрит, цистит), які діагностували у жінок основної групи. Тому якщо вагітні контрольної групи отримували в основному полівітаміни (23 жінки – 32,9%), то вагітні основної групи крім вітамінів отримували антибіотики пеніцилінового ряду (15,7%), цефалоспорины (8,6%), макроліди (5,7%), клотримазол (5,7%), ністатин (8,6%), заспокійливі (валеріану, настій пустирника – 20%), гіпотензивні (допегіт, нифідипін, лакардія, магнію сульфат – 58,7%), відхаркувальні (бромгексин, лазолван – 4,3%) та спазмолітичні засоби (но-шпа, папаверин, платифілін – 21,4%), антианемічні препарати (ранферон, актиферрин, гемофер, ферро-градумент, сардиферон (22,8%) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота застосування медикаментів під час вагітності у матерів 1 і 2 груп

Препарати	Матері дітей 1 групи		Матері дітей 2 групи	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Полівітаміни	49	70,0	23	32,9
Антибіотики пеніцилінового ряду	12	15,7	4	5,7
Цефалоспорины	6	8,6	0	0
Макроліди	4	5,7	0	0
Клотримазол	4	5,7	0	0
Ністатин	6	8,6	1	1,4
Заспокійливі	14	20,0	6	8,6
Гіпотензивні	17	24,3	2	2,8
Відхаркувальні	3	4,3	0	0
Спазмолітики	15	21,4	6	8,6
Антианемічні засоби	16	22,8	5	7,1



Результати дослідження показали, що 50 (71,4%) матерів хворих дітей під час годування грудьми отримували 3 і більше лікарських препаратів, що значно перевищує відповідний показник у контрольній групі (12 жінок – 17,1%), $p < 0,001$. Згідно з нашими даними, найчастіше медикаментозну алергію в новонароджених спричиняли антибіотики, які отримувала мати-годувальниця. Серед них основним алергеном був ампіцилін (14 пацієнтів – 20%), менше – вітаміни групи В (7 дітей – 10%) й аскорбінова кислота (4 дитини – 5,7%) (рис. 3).

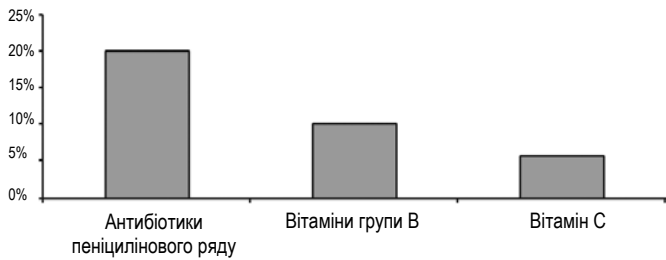


Рис. 3. Спектр алергенів при медикаментозній сенсибілізації (за даними анамнезу) в матерів 1 групи.

Особливої уваги заслуговує медикаментозна алергія до вітамінів, адже їх дуже часто призначають вагітним жінкам. У різні періоди вагітності 32 (45,7%) матері дітей основної групи отримували полівітаміни. У новонароджених ми виявили алергічні реакції у випадку призначення вітаміну С (4 пацієнти – 5,7%), вітаміну В₁ (4 осіб – 5,7%), вітаміну В₆ (2 дітей – 2,8%), В₁₂ (1 випадок – 1,4%) (табл. 2).

Отже, для запобігання медикаментозній алергізації організму дитини лікарські засоби жінкам під час вагітності та годування грудьми треба призначати вкрай обережно.

Наші дослідження доводять, що алергія найчастіше розвивається у новонароджених на фоні дії алергенів (медикаментозних чи харчових) за наявності певних сприятливих факторів: зловживання облігатними алергенами під час вагітності, приймання ліків під час вагітності, пізніє прикладання до грудей, ранній перехід на змішане та штучне вигодовування. Виявлення дітей, які схильні до розвитку алергічних захворювань, на ранніх етапах дасть можливість

педіатрам цілеспрямовано здійснювати диспансеризацію дитячого населення й організувати профілактичні заходи, що, напевно, запобігатиме розвитку алергічних захворювань.

Таблиця 2

Порівняння частоти і спектра медикаментозної сенсибілізації в новонароджених дітей 1 групи за даними анамнезу та реакції ШОЕ з медикаментами

Алергени		Число позитивних реакцій за даними			
		анамнезу		реакції ШОЕ з медикаментами	
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Антибіотики	пеніцилінового ряду	6	8,7	6	8,7
	оксацилін	4	5,7	4	5,7
	цефалоспорини	2	2,8	1	1,4
	загалом	10	17,2	11	15,7
Вітаміни	В ₁	3	4,2	4	5,7
	В ₆	2	2,8	2	2,8
	Е	1	1,4	1	1,4
	С	2	2,8	2	2,8
	загалом	8	11,3	9	12,7

Висновки

Потрібно обмежувати вживання облігатних алергенів матерями-годувальницями.

Варто бути дуже обережними при призначенні медикаментів вагітній жінці та матері-годувальниці, особливо антибіотиків, вітамінів.

Вторинні профілактичні заходи розвитку алергії: ранне (у перші 30 хвилин) прикладання до грудей новонароджених немовлят, тільки природне вигодовування, обережне та мінімальне призначення їм медикаментів, раціональне вигодовування.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці ефективних профілактичних заходів та опрацюванні програми профілактики алергії в немовлят на засадах доказової медицини.

Список літератури

1. Воробьева О.В. К вопросу о гидролитической активности отдельных пищеварительных ферментов в грудном молоке / О.В. Воробьева, Е.В. Прохоров, Н.И. Мухина // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – №4(6). – С. 37–41.
2. Знаменская Т.К. Эффективность селективных пробиотиков в лечении новорожденных с дисбиозом кишечника и аллергическими реакциями / Т.К. Знаменская, Т.В. Коломийченко // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1. – №1. – С. 133–137.
3. Клименко Т.М. Акушерско-эпидемиологические аспекты нарушения грудного вскармливания в современных условиях развития перинатальных технологий / Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян // Тези 5-го конгресу неонатологів України з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології». – К., 2010.
4. Недельська С.М. Рациональное харчування в профілактиці та лікуванні алергії на їжу у дітей / С.М. Недельська, О.П. Палхольчук, Т.Г. Бессікало // Современная педиатрия. – 2012. – №6(46). – С. 113–114.
5. Няньковський С.Л. Особливості профілактики і дієтотерапії харчової алергії у дітей раннього віку [Електронний ресурс]. / С.Л. Няньковський, О.С. Івахненко, Д.О. Добрянський // Здоровье ребенка. – 2010. – №6(27). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com>.
6. Няньковський С.Л. Харчова алергія на білок коров'ячого молока у дітей раннього віку з позиції лікаря-педіатра / С.Л. Няньковський, В.А. Клименко, О.С. Івахненко // Здоровье ребенка. – 2012. – №6(41). – С. 159–166.
7. Особливості диспансерного спостереження дітей зі спадковою схильністю до алергії / О.В. Тяжка, Т.В. Мелліна, В.Д. Барзилович, Л.О. Левадна // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9. – №4(34). – С. 117–120.



8. Солошенко Э.Н. Атопический дерматит: современное состояние проблемы / Э.Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. – 2011. – №1(01). – С. 10–12.
 9. Тяжка О.В. Особливості реалізації алергічної схильності в алергічне захворювання / О.В. Тяжка, Л.О. Левадна, І.Ф. Пилипенко // Современная педиатрия. – 2014. – №1(57). – С. 92–96.
 10. Leung D. Patogenesis of atopic dermatitis / D. Leung // J. All. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 104. – P. 99–108.
- References**
1. Vorob'ova, O. V., Prokhorov, E. V., & Mukhina, N. I. (2012). K voprosu o gidroliticheskoj aktivnosti otidel'nykh pischevaritel'nykh fermentov v grudnom moloke [On the question of the hydrolytic activity of certain digestive enzymes in breast milk]. *Neonatologiya, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 2, 4(6), 37–41. [in Ukrainian].
 2. Znamenskaya, T. K., & Kolomijchenko, T. V. (2011). E'ffektivnost' selektivnykh probiotikov v lechenii novorozhdennykh s disbiozom kishechnika i allergicheskimi reakciyami [The effectiveness of selective probiotics in the treatment of infants with intestinal dysbiosis and allergies]. *Neonatologiya, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*, 1(1), 133–137. [in Ukrainian].
 3. Klimenko, T. M., & Karapetyan, O. Yu. (2010). Akushersko-epidemiologicheskie aspekty narushenij grudnogo vskarmlivaniya v sovremennykh usloviyakh razvitiya perinatal'nykh tehnologij [Obstetrical and epidemiological aspects of violations of breastfeeding in modern conditions of perinatal technologies]. *Aktualni pytannia neonatologii*. Abstracts of the 5th Congress of neonatologists Ukraine with international participation. Kyiv. [in Ukrainian].
 4. Nedelska, S. M., Pakholchuk, O. P., & Bessikalo, T. H. (2012). Ratsionalne kharchuvannia v profilaktytsi ta likuvanni alerhii na yizhu u ditei [Nutrition in the prevention and treatment of allergies to food in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 6(46), 113–114. [in Ukrainian].
 5. Niankovskiy, S. L., Ivakhnenko, O. S., & Dobrianskiy, D. O. (2010). Osoblyvosti profilaktyky i diietoterapii kharchovoi alerhii u ditei rannoho viku [Features prevention and diet food allergy in infants]. *Zdorov'e rebenka*, 6(27). Retrieved from <http://mif-ua.com>. [in Ukrainian].
 6. Niankovskiy, S. L., Klimenko, V. A., & Ivakhnenko, O. S. (2012). Kharchova alerhiia na bilok korov'iachoho moloka u ditei rannoho viku z pozytsii likaria-pediatra [Food allergy to cow's milk protein in infants with position pediatrician]. *Zdorov'e rebenka*, 6(41), 159–166. [in Ukrainian].
 7. Tiazhka, O. V., Mellina, T. V., Barzylowych, V. D., & Levadna, L. O. (2010). Osoblyvosti dyspansernoho sposterezheniia ditei zi spadkovoiu skhylnistiu do alerhii [Features follow-up of children with hereditary predisposition to allergies]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 9, 4(34), 117–120. [in Ukrainian].
 8. Soloshenko, E. N. (2011). Atopicheskij dermatit: sovremennoe sostoyanie problemy [Atopic dermatitis: the current state of the problem]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 1(01), 10–12. [in Ukrainian].
 9. Tiazhka, O. V., Levadna, L. O., & Pylypenko, I. F. (2014). Osoblyvosti realizatsii alerhichnoi skhylnosti v alerhichne zakhvoriuvannia [Implementation details allergic predisposition to allergic disease]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(57), 92–96. [in Ukrainian].
 10. Leung, D. (2009). Patogenesis of atopic dermatitis. *J. All. Clin. Immunol.*, 104, 99–108.

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.

Сведения об авторе:

Куля Е.О., к. мед. н., ассистент каф. педиатрии и неонатологии ФПДО, Львовский национальный медицинский университет, врач-педиатр-неонатолог, Луцкий клинический родильный дом, E-mail: kulya.olena@gmail.com.

Information about author:

Kulya O.O., MD, PhD, Lutsk clinical hospital, pediatrician-neonatologist, Lviv National Medical University, Assistant of Department of Pediatrics and Neonatology of FPE, E-mail: kulya.olena@gmail.com.

Поступила в редакцию 11.11.2014 г.



УДК 616.056.3-002.7-071.1-053.2

О. Д. Кузнєцова, С. М. Недельська

Інформативність анамнестичних даних у дітей із сезонними проявами грибової алергії*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** сезонна алергія, бронхіальна астма, діти, діагностика.

З метою пошуку шляхів оптимізації діагностики сезонної алергії грибової етіології здійснили клініко-анамнестичне дослідження 154 дітей, які хворі на сезонні прояви алергічного риніту з або/без супутньої бронхіальної астми. Виконали анкетування з обчисленням чутливості (S), специфічності (Sp), прогностичної значущості негативного (-PV) і позитивного (+PV) результатів кожного з анамнестичних показників і відношення шансів (OR), а також побудували регресійну модель найбільш інформативних запитань. Встановили, що прогностична модель грибової алергії включає такі запитання: наявність симптомів протягом теплого періоду року (навесні, влітку та восени), наявність в оселі плісняви, яка помітна неозброєним оком, наявність симптомів при контакті з прілим листям. Вони характеризуються оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (Se=47,8%, Sp=89,7%) із площею під операційною кривою AUC=0,75. Це дало змогу сформулювати анкету анамнезу, що містить найбільш інформативні запитання, сприяючи підвищенню її прогностичної значущості та удосконаленню діагностики грибової алергії.

Информативность анамнестических данных у детей с сезонными проявлениями грибковой аллергии

Е. Д. Кузнєцова, С. Н. Недельська

С целью поиска путей оптимизации диагностики сезонной аллергии грибковой этиологии выполнили клинико-анамнестическое исследование 154 детей с сезонными проявлениями аллергического ринита с или без сопутствующей бронхиальной астмы. Проведено анкетирование с вычислением чувствительности (S), специфичности (Sp), прогностической значимости положительного (+PV) и отрицательного результатов (-PV), отношения шансов, а также построена регрессионная модель, куда вошли наиболее информативные вопросы. Установлено, что прогностическая модель грибковой аллергии включает такие вопросы: наличие симптомов на протяжении теплого периода времени (весна, лето, осень), наличие видимой невооруженным глазом плесени в жилище, появление симптомов при контакте с прелыми листьями. Они обладают оптимальным соотношением чувствительности, специфичности (Se=47,8%, Sp=89,7%) с площадью под операционной кривой AUC=0,75. Это позволяет сформировать анкету, включающую наиболее информативные вопросы, что обуславливает повышение ее прогностической значимости и усовершенствование диагностики грибковой аллергии.

Ключевые слова: сезонная аллергия, бронхиальная астма, дети, диагностика.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 75–78***Informativeness of anamnestic data in children with seasonal symptoms of mold allergy**

O. D. Kuznietsova, S. M. Nedelska

Aim. The results of clinical, anamnestic study of 154 children with seasonal symptoms of allergic rhinitis and/or bronchial asthma are declared in this article. Methods and results. Questionnaire survey was done with further estimation of sensitivity (S), specificity (Sp), positive and negative prognostic values (\pm PV), odds ratio (OR) for each question. The regression model was built (ROC-curve) which includes most informative parameters. It was revealed that such questions as presence of symptoms during warm time of year (spring-summer-autumn), presence of visible mold in dwelling, appearance of symptoms after contact with fallen leaves – entered the prognostic model of mold allergy.

Conclusion. They have optimal sensitivity and specificity (Se=47,8%, Sp=89,7%) with area under ROC-curve AUC=0,75.

Key words: Seasonal Allergy, Asthma, Child, Diagnosis.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 75–78*

Для Південного регіону України вельми значущими є сезонні алергени: пилок рослин, переважно смітників трави (амброзія, цикламен, полин, лобода), та спори мікроскопічних грибів (зокрема, *Alternaria* і *Cladosporium*). Тому клінічні прояви сезонної алергії (СА) пов'язують з особливостями поширення рослин і грибів і концентрацією їхнього пилку/спор у довкіллі протягом року. Так, при бронхіальній астмі (БА), що викликана гіперчутливістю до *Alternaria* і *Cladosporium*, напади частішають у період утворення спор (березень – листопад), особливо наприкінці літа [6]. А. Лірієс (2002) описує персистуючі симптоми алергічного риніту (АР) із сезонними загостреннями при алергії до *Alternaria* і відзначає, що закладеність носа і супутній кашель є основними симптомами алергії до мікроміцетів [8]. Діти з позитивними IgE до грибків мали складніші прояви респіраторної алергії влітку і восени, часті й тривалі

загострення [9]. Цілорічні симптоми риніту в дітей при гіперчутливості до *Alternaria* та інших сезонних грибків пояснюються спороутворенням у ґрунті, тому на невеликій висоті від землі концентрація спор висока [2].

Диференційна діагностика пилкової та грибової гіперчутливості у структурі СА доволі складна, а дані фахової літератури з цього питання поодинокі. Відомо, що при алергії до сезонних грибів хворі не повідомляють про припинення симптомів полінозу в період між пиленням трав'яних рослин і амброзії. Крім того, співіснування в повітрі пилку і грибів у літньо-осінній період підсилює та пролонгує сезонну симптоматику [10].

Часто в пацієнтів із грибовою алергією відзначають непереносимість пива, квасу, солоних огірків, сирів із цвілью, кисломолочних продуктів. Інколи харчові симптоми передують респіраторним [4].

© О. Д. Кузнєцова, С. М. Недельська, 2015



Грибкову алергію можна припустити, коли стан хворого погіршується в приміщеннях із кондиціонерами, при ранньовесняних і осінніх роботах у саду (контакт із прілим листям). «Синдром танення снігу» і «новорічний синдром» також, як правило, пов'язані з проявами ГА [2].

У фаховій літературі є відомості щодо загострення сезонних симптомів після грози та зливи, що, на наш погляд, є дуже важливим у клініко-анамнестичному аспекті. Так, кількість госпіталізацій з приводу загострення БА майже у 10 разів підвищується саме у грозові дні та відразу після них. Таку залежність спостерігають влітку та восени. Учені пов'язують це з мікроскопічними алергенними частинками, котрі вивільняються зі спор та/або пилку під час дощу під впливом коливань атмосферного тиску [3,7].

Незважаючи на те, що докладний аналіз анамнезу пацієнтів з алергопатологією є одним із найважливіших і першорядних заходів діагностики алергії, пов'язати виникнення симптомів і контакт із певним видом спор неможливо.

Мета роботи

Оптимізувати діагностику сезонної алергії грибкової етіології на підставі поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Пацієнти і методи дослідження

Дизайн дослідження – ретроспективний аналіз чинників СА. Обстежили 154 пацієнтів, які хворі на сезонні прояви АР з або без супутньої БА віком від 4 до 17 років (середній вік – 12,3±0,27), котрі проживали у Запоріжжі. Усім дітям виконали шкірне алерготестування (прик, внутрішньошкірне та патч-методами) і детальний збір анамнезу. За результатами шкірного алерготестування пацієнтів поділили на 2 групи: 1 (основна) – 100 дітей із сезонними проявами алергії з наявністю гіперчутливості до пилоквих і грибкових алергенів; 2 група (порівняння) – 54 дитини із СА, які мали тільки пилову сенситизацію. Серед них 35 (68,6%) пацієнтів страждали на сезонні прояви БА.

Під час збору анамнезу особливу увагу приділяли таким запитанням:

1. Симптоми бронхіальної астми/алергічного риніту виникають навесні, влітку, восени?
2. У який місяць симптоми проявляються максимально?
3. Чи зменшуються симптоми після дощу в літньо-осінній період?
4. Чи виникають симптоми після контакту з прілим листям (робота в саду, гра в парку) навесні/восени?
5. Чи отримує Ваша дитина курси інгаляційних кортикостероїдів (беклазон, фліксотид, серетид)?
6. Скільки місяців на рік Ваша дитина користується інгаляційними кортикостероїдами?
7. Як останнім часом змінилась доза кортикостероїдів?
8. Яка причина зміни дози?
9. Чи отримувала дитина курси специфічної алергенвакцинації пилковими алергенами?
10. Скільки курсів специфічної алергенвакцинації одержувала дитина?
11. На Ваш погляд, чи є ефект від специфічної імунотерапії?

12. Чи є у Вашій оселі килими, домашні тварини, рослини?

13. Чи виникають симптоми алергії при ГРВІ на тлі антибіотикотерапії?

14. Чи виникають симптоми алергії після споживання сирів, виробів із дріжджового тіста, квасу, джемів, соків, квашених овочів, безалкогольних напоїв, а також вина, пива, шампанського (за винятком харчової алергії)?

15. Чи є у Вашій оселі запах вологості (суб'єктивно) або ознаки видимого цвілевого зростання?

Вірогідність відмінностей частоти кожної бінарної ознаки анамнестичного запитання (відповіді «так» або «ні») у групах хворих визначали за критерієм χ^2 . Значущою (вірогідною) вважали відмінність вибірок із вірогідністю похибки (p), що не перевищує 5% ($p < 0,05$).

Визначали чутливість (S), специфічність (Sp), прогностичну значущість негативного (-PV) і позитивного (+PV) результатів кожного з анамнестичних показників і відношення шансів (OR) за формулами:

$$S = a/a+c;$$

$$Sp = d/b+d;$$

$$+PV = a/a+b;$$

$$-PV = c/c+d;$$

$$OR = a/b+c/d;$$

$$DE = (S+Sp)/2,$$

де a – абсолютна кількість дітей, які мають грибкову гіперчутливість, із наявністю цього чинника; b – абсолютна кількість дітей без грибкової гіперчутливості з наявністю чинника; c – абсолютна кількість дітей, які мають грибкову гіперчутливість, із відсутністю чинника; d – абсолютна кількість дітей без грибкової гіперчутливості та за відсутності чинника [1].

Для розробки критеріїв діагностики грибкової алергії застосовували бінарну логістичну регресію та ROC-аналіз із визначенням найбільш інформативних анамнестичних запитань і встановленням точки відсікання «cut off» з оптимальними показниками чутливості та специфічності [11]. Як потенційні предиктори розглянули якісні ознаки – відповідь «так» чи «ні» на запитання анкети.

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено значущість анамнезу в диференційній діагностиці видів гіперчутливості.

Виявили, що у групі дітей із наявністю пилково-грибкової гіперчутливості (ПГГ) (1 група) вірогідно частіше сезонні симптоми турбують протягом усього теплого періоду року (з квітня-травня до жовтня включно) із загостренням у вологу погоду, після дощу та при грі в парку, на дачній ділянці восени та навесні. Важливими виявились запитання щодо виникнення проявів АР та БА під час перебування в нежилому, складському, підвальному приміщеннях. В основній групі пацієнтів позитивні відповіді на ці запитання трапляються вірогідно частіше, ніж у групі з ізольованою пилковою гіперчутливістю (ПГ) (2 група), що зумовлює високу специфічність і прогностичну цінність позитивних відповідей на наведені запитання ($Sp=88-96,2\%$, $+PV=86-90\%$) і низьку ймовірність хибнопозитивних відповідей.



Таблиця 1

Інформативність анамнестичних даних у діагностиці сезонної алергії з пилково-грибковою гіперчутливістю

Дані анамнезу	Поширеність серед дітей 1 групи (n=100) абс. (%)	Поширеність серед дітей 2 групи (n=54) абс. (%)	p	Sp	+PV	-PV	OR
Наявність симптомів протягом теплого періоду року	49 (49%)	9 (16,7%)	<0,01	83,3	84,5	53,1	5,6
Загострення симптомів у вологу погоду	42 (42%)	14 (26%)	<0,01	74	75	59	4,45
Загострення симптомів у спекотну погоду	64 (64%)	31 (57,4%)	0,064	43	67	61	3,67
Загострення симптомів у холодну погоду	21 (21%)	7 (13%)	>0,05	87	75	63	4,68
Загострення симптомів після дощу	40 (40%)	11 (20,3%)	0,016	80	78,4	58,3	5
Загострення симптомів при контакт з прілим листям	53 (53%)	11 (20,3%)	<0,01	80	82,8	52,2	5
Виникнення симптомів у нежилому приміщенні	18 (18%)	2 (3,7%)	<0,01	96,2	90	61	10,5
Виникнення симптомів у підвальному приміщенні	33 (33%)	6 (11,1%)	<0,01	88	84,6	58,2	6,9
Виникнення симптомів у складському приміщенні	23 (23%)	3 (5,6%)	<0,01	94,4	88,5	66	9,1
Виникнення симптомів у бані	5 (5%)	0	>0,05	100	100	63,7	-
Виникнення симптомів у басейні	2 (2%)	0	>0,05	100	100	65	-
Виникнення симптомів у лісі	14 (14%)	9 (16,7%)	>0,05	83	61	65,6	3,5
Виникнення симптомів біля водоймищ	8 (8%)	2 (3,7%)	0,08	96	80	63,9	5,7
Виникнення симптомів при вживанні певних продуктів	13 (13%)	1 (1,85%)	0,004	98	93	62,1	14,6
Загострення симптомів після ГРВІ	37 (37%)	17 (31,5%)	>0,05	69	69	63	3,9
Загострення у приміщенні з кондиціонерами	5 (5%)	1 (1,85%)	>0,05	98	83,3	64,2	6,8
Відмінний ефект АСІТ	0	7 (33,3%)	<0,01	87	100	68	2,1
Поганий ефект АСІТ рослинними алергенами	9 (18,7%)	0	<0,05	100	100	62,8	-

Примітки: Sp – специфічність; +PV – прогностичне значення позитивного результату; -PV – прогностичне значення негативного результату; OR – відношення шансів.

Відношення шансів наявності супутньої ГГ у пацієнта при спостереженні симптомів після вживання продуктів, у виробництві яких використовують мікроміцети, є найвищим і становить 14,6 ($p < 0,05$). Лише 1 дитина ($p < 0,05$) з групи порівняння дала позитивну відповідь на це запитання.

Серед 48 пацієнтів 1 групи, які отримували АСІТ рослинними алергенами у період міжсезоння, жоден не відзначив (суб'єктивно) її відмінний ефект. У 2 групі серед 21 дитини такий результат виявили у 33,3% випадків ($p < 0,05$). Відсутність будь-яких позитивних змін відзначили 18,7% дітей основної групи та жоден із пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). Встановили кореляційний зв'язок між наявністю ГГ та поганим ефектом АСІТ ($r = +0,3$, $p < 0,05$). Відзначимо, що останнє запитання має 100% специфічність і прогностичну цінність позитивного результату.

Найвищий рівень правильної перекласифікації спостережень отримали для такого рівняння бінарної логістичної регресії:

$$\beta = -0,781 + 1,545 * P_1 + 2,12 * P_2 + 1,542 * P_3,$$

де -0,781 – вільний член (β_0);

P_1 – наявність симптомів протягом теплого періоду року (навесні, влітку та восени);

P_2 – наявність в оселі плісняви, яку помітно неозброєним оком;

P_3 – наявність симптомів при контакт з прілим листям.

Вірогідність належності пацієнта до першої градації ознаки (наявність грибкової алергії або PRED1) визначається за формулою $PRED1 = 1 / (1 + EXP(-\beta))$, а вірогідність належності до другої (відсутність грибкової алергії або PRED2) – за формулою $PRED2 = 1 - PRED1$.

На підставі ROC-аналізу встановили, що значення $\beta \geq 0,76$ є критерієм діагностики грибкової алергії ($Se = 47,8\%$, $Sp = 89,7\%$).

Точність діагностики (Concordant) становила 76,7%, що вказує на високу відповідність отриманої моделі і реальних даних. Значення показника площі під характеристичною операційною кривою $AUC = 0,75$ відповідає градації «добре» за міжнародною експертною шкалою (Zweig M.H., Campbell G., 1993) оцінювання якості прогностичних моделей та обґрунтовує доцільність використання цієї моделі в рутинній клінічній практиці для ідентифікації пацієнтів із високим ризиком наявності грибкової алергії.

Висновки

Результати дали змогу сформувати анкету анамнезу, яка містить найбільш інформативні запитання, сприяючи підвищенню її прогностичної значущості та удосконаленню діагностики грибкової алергії у дітей із сезонними БА/АР.

Список літератури

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ Статистика) / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
2. Alternaria spores at different heights from the ground / B.M. Bergamini, S. Grillenzoni, A.D. Andreoni et al. // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – №7. – P. 746–752.
3. Atkinson R.W. Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations / R.W. Atkinson, D.P. Strachan // Occupational and Environmental Medicine. – 2006. – Vol. 63. – P. 580–590.
4. Birgit Simon-Nobbe The Spectrum of Fungal Allergy / B. Simon-Nobbe, U. Denk, V. Pöll, et al. // Int. Arch. Allergy Immunology. – 2008. – Vol. 145. – P. 58–86.



5. The medical effects of mold exposure / R.K. Bush, J.M. Portnoy, A. Saxon et al. // *J. Allergy Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117. – P. 326–333.
6. García-Marcos L. Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children / L. García-Marcos, C. Arvajal Urueña, E. Escribano Montaner, et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17. – №4. – P. 249–256.
7. Grundstein A. Meteorological Mechanisms Explaining Thunderstorm-Related Asthma / A. Grundstein, St. Ebel Sarnat // *Geography Compass*. – 2008. – Vol. 3. – №1. – P. 45–63.
8. Lipiec A. Alternaria sensitization in patients with allergic rhinitis / A. Lipiec, B. Samolinski // *Materials of the congress of the Europ. Academy of allergology and clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 57. – P. 288.
9. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region / R. Newson, D. Strachan, J. Corden, W. Millington // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2000. – Vol. 57. – P. 786–792.
10. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective / R.S. Walls, R.J. Hedde, T.L.K. Mimi et al. // *Med. J. of Australia*. – 2005. – Vol. 182. – №1. – P. 28–33.
11. Fan J. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves / S. Upadhye, A. Worster // *Can J Emerg Med*. – 2006. – Vol. 8(1). – P. 19–20.
3. Atkinson, R. W., & Strachan, D. P. (2006) Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations. *Occupational and Environmental Medicine*, 63, 580–590. doi: 10.1136/oem.2005.024448.
4. Simon-Nobbe, B., Denk, U., Pöll, V., Rid, R., & Breitenbach, M. (2008) Birgit Simon-Nobbe The Spectrum of Fungal Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunology*, 145, 58–86.
5. Bush, R. K., Portnoy, J. M., Saxon, A., Terr, A. I., & Wood, R. A. (2006) The medical effects of mold exposure. *J. Allergy Clinical Immunology*, 117, 326–333. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.001>.
6. García-Marcos, L., Carvajal Urueña, I., Escribano Montaner, A., Fernández Benítez, M., García de la Rubia, S., et al. (2007) Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 17(4), 249–256.
7. Grundstein, A., & Ebel Sarnat, St. (2008) Meteorological Mechanisms Explaining Thunderstorm-Related Asthma. *Geography Compass*, 3(1), 45–63. doi: 10.1111/j.1749-8198.2008.00195.x.
8. Lipiec, A. & Samolinski, B. (2002) Alternaria sensitization in patients with allergic rhinitis. *Materials of the congress of the Europ. Academy of allergology and clinical Immunology*, 57, 288.
9. Newson, R., Strachan, D., Corden, J., & Millington, W. (2000) Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region. *Occupational and Environmental Medicine*, 57, 786–792.
10. Walls, R. S., Hedde, R. J., Mimi, T.L.K., et al. (2005) Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. *Med. J. of Australia*, 182(1), 28–33.
11. Fan, J., Upadhye, S., Worster, A. (2006) Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Can J Emerg Med*, 8(1), 19–20.

References

1. Rebrova, O. Yu. (2006) Statisticheskij analiz medicinskih dannyh (primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica) [Statistical analysis of medical data (application software package stats)]. M.: Media Sfera. – 312 s.
2. Bergamini, B. M., Grillenzoni, S., Andreoni, A. D. Natali, P, Ranzi, A, & Bertolani, MF. (2004). Alternaria spores at different heights from the ground. *Allergy*, 59(7), 746–752.

Відомості про авторів:

Кузнєцова О.Д., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Кузнєцова Е.Д., к. мед. н., ассистент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Недельская С.Н., д. мед. н., профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kuznetsova O.D., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: e.kuznetsova.dm@gmail.com.

Nedelska S.N., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 03.12.2014 г.



УДК 616-099:616.15]-085-053.2

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

Эфферентные методы детоксикации и оценка эффективности интенсивной терапии у детей с бактериальными токсикозами

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: плазмаферез, детские отделения интенсивной терапии, бактериальные инфекции, гемодинамика, уровень токсемии.

Основной проблемой интенсивной терапии при тяжелых бактериальных инфекциях у детей является токсемия, нарушения гемодинамики и транспорта кислорода. Цель работы – изучение особенностей гемодинамики, кислородного транспорта, уровня токсемии в процессе интенсивной терапии бактериальных токсикозов у детей, включающей дискретный плазмаферез. В исследовании участвовали 28 детей с тяжелыми бактериальными инфекциями. Установлено, что включение эфферентных методов интенсивной терапии, таких как дискретный плазмаферез, способствовало уменьшению гипердинамии кровообращения и восстановлению сбалансированного режима доставки и потребления кислорода в течение 24 часов после сеанса. После плазмафереза отмечено также снижение уровня токсемии, что подтверждалось достоверным снижением уровня маркеров токсикоза – среднемолекулярных пептидов в крови и лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ефферентні методи детоксикації та оцінювання ефективності інтенсивної терапії в дітей із бактеріальними токсикозами

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

Основною проблемою інтенсивної терапії тяжких бактеріальних інфекцій у дітей є токсемія, порушення гемодинаміки та транспорту кисню. Мета роботи полягала у вивченні особливостей гемодинаміки, кисневого транспорту, рівня токсемії у процесі інтенсивної терапії бактеріальних токсикозів у дітей, що включає дискретний плазмаферез. У дослідженні брали участь 28 дітей із тяжкими бактеріальними інфекціями. Виявили, що використання ефферентних методів інтенсивної терапії, таких як дискретний плазмаферез, сприяло зменшенню гіпердинамії кровообігу і відновленню збалансованого режиму доставки та споживання кисню протягом 24 годин після сеансу. Після плазмаферезу відзначили також зниження рівня токсемії, що підтверджувалося вірогідним зниженням рівня маркерів токсикозу – середньомолекулярних пептидів у крові та лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Ключові слова: плазмаферез, дитячі відділення інтенсивної терапії, бактеріальні інфекції, гемодинаміка, рівень токсемії.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 79–82

Efferent detoxification methods and evaluation of the intensive therapy efficacy in children with bacterial toxemia

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

The main problem of severe bacterial infections intensive therapy in children is toxemia, disorder of hemodynamic and oxygen transport. Aim. The aim of the work was to study the features of hemodynamics, oxygen transport, the level of toxemia during bacterial intoxication treatment in children, including discrete plasmapheresis.

Methods and results. The study included 28 children with severe bacterial infections. We found that the inclusion of efferent methods of intensive care, such as a discrete plasmapheresis, helped to reduce circulation hyperdynamia and restore a balanced mode of delivery and oxygen consumption within 24 hours after the plasmapheresis session.

Conclusion. Reduction of toxemia was noted after plasmapheresis, which was confirmed by a significant decreasing in the toxicity markers level – middle molecules in the blood and leukocyte index of intoxication.

Key words: Plasmapheresis, Pediatric Intensive Care Units, Bacterial Infections, Hemodynamics, Toxemia.

Запорожський медичний журнал 2015; №1 (88): 79–82

Основной проблемой интенсивной терапии при бактериальных токсикозах у детей остается уровень эндотоксемии, нарушения гемодинамики и транспорта кислорода [7,8]. Рациональное назначение антибиотиков широкого спектра действия и дезинтоксикационная терапия не всегда быстро устраняют подобные нарушения, поэтому включение эфферентных методов детоксикации, таких как дискретный плазмаферез [1,2,5], может позволить улучшить результаты лечения. Поскольку показатели гемодинамики и транспорта кислорода, а также оценка уровня токсемии являются ключевыми в оценке тяжести больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии [6], изучение их при бактериальных токсикозах имеет практическое значение, позволяет своевременно оптимизировать лечение.

Цель работы

Изучить особенности гемодинамики, кислородный транспорт, уровень токсемии в процессе интенсивной терапии бактериальных токсикозов у детей, включающей дискретный плазмаферез.

Пациенты и методы исследования

Исследование гемодинамики, кислородного транспорта и уровня токсемии провели у 28 детей с бактериальными инфекциями, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) Запорожской городской детской многопрофильной больницы №5 в период с 2012 г по 2014 г. Девочек было 9 (32,14%), мальчиков – 19 (67,86%). В зависимости от методов терапии пациенты были разделены на 2 группы: в 1 (основную) группу вошли 14



детей старше 3 мес., которым применен плазмаферез в комплексе интенсивной терапии; во 2 (контрольную) – 14 детей в возрасте от 3 месяцев и старше, получавших базисную интенсивную терапию, им не потребовалась экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез).

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) с поражением двух и более систем отмечен у 2 больных (7%). Нозологический состав 1 группы: 2 детей с сепсисом стафилококковой и синегнойной этиологии (в обоих случаях это остеомиелит с двусторонней полисегментарной пневмонией, операции по санации гнойного очага (остеоперфорация) выполнены у обоих больных), 9 детей с внегоспитальной пневмонией, 3 детей с гангренозно-перфоративным аппендицитом, из которых у 2 диагностирован перитонит 1–2 ст. Плазмаферез выполняли центрифужным или седиментационным методом с эксфузией крови на один забор не более 10 % объема циркулирующей крови (ОЦК) и удалением за 1 сеанс 0,5–1 объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Нозологический состав 2 группы: внегоспитальная пневмония у 10 детей, гангренозно-перфоративный аппендицит, осложненный перитонитом 1–2 ст. у 4 детей. Проведены экстренные операции по удалению источника перитонита и санации брюшной полости.

Базисная терапия включала антибиотики широкого спектра действия с учетом данных микробиологического мониторинга [3], инфузионную дезинтоксикационную терапию, антикоагулянты и дезагреганты, коллоиды и симпатомиметики при артериальной гипотензии и др. При поступлении больного в отделение ИТ, перед плазмаферезом (ПФ), через 24 часа, через 3 и 5 суток после сеанса ПФ определяли сердечный выброс и его производные: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ); показатели транспорта кислорода: индекс тканевой доставки кислорода (ИДО₂), индекс тканевого потребления кислорода (ИПО₂), показатель кислородного режима (ПКР). В контрольной группе исследуемые показатели определяли при поступлении ребенка в отделение, на 2-, 3-, 5- и 7 сутки пребывания в ОАИТ. Уровень токсемии определяли по динамике ее маркеров – среднемолекулярных пептидов (СМ) в крови с

помощью спектрофотометра при длинах волн 254 нм (СМ₁) и 280 нм (СМ₂).

Центральную гемодинамику – УИ, СИ – исследовали методом УЗИ-доплера с использованием аппарата «Acuson X300»; кислотно-основное состояние – микроэлектродным методом с помощью аппарата «Easy blood gas»; показатели кислородного статуса (ИДО₂, ИПО₂) рассчитывали на основе данных насыщения гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови и СИ [4]; ПКР – соотношение ИДО₂/ИПО₂ – считали напряженным, если он был меньше 3 усл.ед; сбалансированным – 3,0–3,5 усл.ед.; избыточным – больше 3,5 усл.ед. [6].

Цифровые данные представлены как X±SD. Для проверки нулевой гипотезы про отсутствие разницы между группами и этапами использовали критерий Манна – Уитни; разницу считали достоверной при P<0,05.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным, представленным в таблице 1, гемодинамические показатели на первом этапе у детей 1 и 2 групп характеризовались как умеренная гипердинамия кровообращения – СИ=5,47–5,5 л/мин/м², что на 37,5% выше средневозрастных показателей; ЧСС=119,24–123,31 уд/мин (выше на 20%); УИ выше на 20%; индекс тканевого потребления кислорода был высоким в обеих группах и составил 390,75 и 304,19 мл/мин/м² соответственно (на 45–50% выше средневозрастных показателей); повышенное тканевое потребление кислорода обеспечено достаточно высокой доставкой кислорода за счет повышенного СИ, однако режим соотношения доставки и потребления кислорода (ПКР) соответствовал напряженному в обеих группах (2,53 и 2,7 усл.ед. соответственно). Среднее артериальное давление составляло 71,6 и 78,95 мм рт.ст., что соответствовало средневозрастным значениям.

На 2 этапе после проведения базисной терапии на протяжении суток у детей 1 группы СИ недостоверно повысился на 9,64%, а у детей 2 группы отмечено недостоверное снижение СИ на 8,59% в основном за счет увеличения и уменьшения УИ (УИ у обследованных 1 группы повысился на 1,72%, 2 группы снизился на 15%). САД в обеих группах

Таблица 1

Показатели гемодинамики и кислородного транспорта у детей исследуемых групп на этапах исследования

Исслед. группа	Этап исслед.	УИ, мл/м ²	СИ, л/мин/м ²	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт.ст.	AV O ₂ , мл/л	ИДО ₂ , мл/мин/м ²	ИПО ₂ , мл/мин/м ²	ПКР, усл.ед. ИДО ₂ /ИПО ₂
Гр.1, n=14	1	42,9±4,2	5,5±0,4	123,3±8,5	71,6±3,3	56,1±4,9	988,2±58,2	390,7±32,6	2,5
	2	43,7±3,6	6,0±0,3	119,5±6,7	75,5±4,2	59,2±5,3	871,3±52,5*	373,5±35,5	2,3
	3	48,2±3,8	5,6±0,2	116,83±6,1	81,4±3,7	45,4±4,8*	793,4±49,8	255,2±29,6*	3,1
	4	33,3±4,2*	4,8±0,2*	115,0±11,3	80,1±4,5	38,5±3,7*	586,3±42,5*	147,2±28,3 *	3,4
	5	29,5±2,9*	4,2±0,2*	110,3±5,4	77,8±4,1	38,72±3,9	565,2±41,8	172,2±21,4	3,28
Гр.2, n=14	1	47,1±5,4	5,5±0,18	119,2±5,1	78,9±3,3	55,6±4,8	904,3±55,2	314,2±33,4	2,9
	2	40,3±4,2*	5,1±0,2	118,76±6,2	80,7±4,8	51,1±4,6	723,9±49,2*	255,7±28,9	2,8
	3	43,6±4,1	4,5±0,2*	107,6±3,5	81,9±4,9	47,2±4,1	623,3±40,3*	212,5±20,4*	2,9
	4	31,1±3,8*	4,0±0,2 *	105,3±4,1	75,9±5,1	45,5±3,7	583,5±38,8	182,4±27,7*	3,2
	5	28,5±3,7	4,1±0,1	113,1±5,5	76,6±4,8	48,3±3,8	588,2±40,3	190,5±25,1	3,1

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05).



Таблица 2

**Показатели токсемии основной группы (1)
и группы контроля (2) на этапах исследования**

Исслед. группа	Этап иссл.	СМ ₁ , ед. опт. пл.	СМ ₂ , ед. опт. пл.	Соотношение СМ ₁ /СМ ₂	ЛИИ, усл. ед.
Гр. 1, n=14	1	0,39±0,04	0,27±0,07	1,5	8,4
	2	0,40±0,05	0,26±0,09	1,6	6,4
	3	0,35±0,06*	0,23±0,07*	1,7	3,2
	4	0,28±0,02*	0,17±0,07*	1,9	2,1
	5	0,27±0,06	0,16±0,06	1,7	2,3
Гр. 2, n=14	1	0,33±0,11	0,19±0,09	1,89	2,86
	2	0,31±0,01	0,16±0,05*	2,01	4,1
	3	0,33±0,17	0,17±0,08	1,94	1,74
	4	0,32±0,01	0,18±0,1	1,77	1,19
	5	0,30±0,03	0,16±0,04	1,87	0,98

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05).

достоверно не изменился. Поэтому, учитывая показатели СИ и САД, гемодинамическую ситуацию мы оценили как выраженную гипердинамию кровообращения в 1 группе и умеренную гипердинамию кровообращения с тенденцией к нормодинамии в динамике во 2 группе. Что касается показателей транспорта кислорода у детей 1 группы, на втором этапе ИДО₂ достоверно снизился на 12%, в большей степени, чем ИПО₂ – на 4%, поэтому ПКР стал более напряженным – 2,33 усл.ед. Во 2 группе ИПО₂ снизился достоверно на 18,94%, ИДО₂ – на 20,82%, поэтому ПКР у детей 2 группы сохранился напряженным – 2,83 усл.ед.

Оказалось, что на третьем этапе у детей 1 группы, которым проводили сеанс дискретного плазмафереза, ИПО₂ достоверно и существенно снизился по сравнению с предыдущим этапом (на 31,7%), хотя и превышал нормальные значения, а ИДК также снизился недостоверно (на 9%), что в конечном счете способствовало нормализации ПКР, который соответствовал сбалансированному режиму доставки и потребления кислорода (3,11 усл.ед). Относительно гемодинамики отмечена тенденция к снижению ЧСС и повышению САД, хотя и недостоверная – на 2,23% и 7,86% соответственно. В контрольной группе на третьи сутки (3 этап) интенсивной базисной терапии также отмечено достоверное снижение ИПО₂ и ИДО₂ (на 17% и 14% соответственно) с тенденцией к нормализации ПКР, который составил 2,9 усл.ед. На 4 этапе в 1 группе показатели гемодинамики УИ и СИ достоверно снизились (на 15% и 30% соответственно), а показатели транспорта кислорода полностью нормализовались вследствие снижения ИДО₂ на 36,18%, ИПО₂ на 42,42%, ПКР составил 3,44 усл.ед. и соответствовал сбалансированному кислородному режиму; АVO₂ в этой группе на 3–4 этапах достоверно снижалась (на 23,4% и 15,0% соответственно). В контрольной группе на 4 этапе ИДО₂ снизился недостоверно (на 7%), ИПО₂ – достоверно (на 14%). На 5 этапе у больных 1 группы достоверно снижались УИ и СИ – на 11,5% и 12,5% соответственно, практически не отличались от средневозрастных значений. В группе 2 гемодинамические показатели достоверно не изменялись на 5 этапе и также не отличались от средневозрастных.

Следовательно, нормодинамия кровообращения у детей исследуемых групп в процессе интенсивной терапии свидетельствовала о полной ликвидации так называемого «кислородного долга», что подтверждалось нормализацией ИДО₂ и ИПО₂, сбалансированностью доставки и потребления кислорода.

Уровень СМ₁ и СМ₂ у детей 1 группы на 1 этапе был выше средневозрастных значений на 14,7% и 42,7% соответственно, а соотношение СМ₁/СМ₂ составляло 1,5 усл.ед. (табл. 2), что свидетельствовало об угрозе неблагоприятного прогноза токсикога [4], лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) был выше нормы в 5–6 раз.

Перед проведением эфферентной детоксикации на 2 этапе показатели токсемии достоверно не изменялись кроме ЛИИ, который снизился на 26%. На 3 этапе после сеансов дискретного плазмафереза отмечено достоверное снижение уровня СМ₁ и СМ₂ (на 12,5% и 11,5% соответственно), СМ₁/СМ₂ составил 1,7 усл.ед.; ЛИИ снизился в 2 раза (на 50%). На 4 этапе установили достоверное и существенное снижение обеих фракций СМ (на 20% и 26% соответственно), коэффициент СМ₁/СМ₂ составил 1,9, т.е. приближался к 2, а ЛИИ по сравнению с предыдущим этапом снизился (на 34,4%). На 5 этапе достоверных изменений уровня токсемии не отметили. У детей 2 группы на 1 этапе уровень СМ₂ был выше средневозрастных показателей на 21,7% и достоверно снизился на 2 этапе – на 15,8%. На всех остальных этапах исследования колебания маркеров токсемии не были достоверными и приближались к средневозрастным значениям на фоне проводимой базисной терапии.

Выводы

1. Включение эфферентных методов интенсивной терапии, таких как дискретный плазмаферез, способствует уменьшению гипердинамию кровообращения и восстановлению сбалансированного режима доставки и потребления кислорода при бактериальных токсикогах у детей в течение 24 часов после сеанса.

2. Дискретный плазмаферез в комплексной интенсивной терапии бактериальных токсикога у детей способствует быстрому снижению уровня токсемии, что подтверждается достоверным снижением уровня маркеров токсикога – среднемолекулярных пептидов в крови и лейкоцитарного индекса интоксикации.

Список литературы

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез / В.А. Воинов. – М.: Новости, 2010. – 368 с.
2. Дубров В.П. Экстракорпоральная детоксикация в лечении торакальной гнойно-септической патологии / В.П. Дубров, П.В. Герасименко // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – №4. – С. 51–54.
3. Курочкин М.Ю. Оптимизация интенсивной терапии тяжелых бактериальных инфекций у детей в условиях отделения анестезиологии и интенсивной терапии / М.Ю. Курочкин, А.Г. Давыдова, Ю.В. Городкова // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4(85). – С. 41–44.



- Пат. на изобретение №2070328. Способ прогнозирования исхода токсико-септических заболеваний у детей / С.С. Киреев, Т.А. Багмут, М.Ю. Курочкин, С.М. Копылов; заявка №4814469/14 от 16.04.90; опубл. 10.12.96. // Бюлеть. – №34.
- Млинник Р.А. Сочетанное использование плазмафереза и инфузии гипохлората натрия у больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности / Р.А. Млинник, О.В. Воинов, С.А. Тезяева // Клиническая медицина. – 2011. – №4. – С. 84–88.
- Шифрин Г.А. Методика системно-количественной оценки гомеостаза / Г.А. Шифрин // Медицинская гомеостатика в анестезиологии и реаниматологии : тезисы докладов. – Запорожье, 1989. – С. 133–138.
- Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy / V. Degoricija, M. Sharma, A. Legac, et al. // Croatia Medical Journal. – 2006. – №47(3). – P. 385–397.
- Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet et al. // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 1394–1396.
- Kurochkin, M. Yu., Davydova, A. H., Gorodkova, Yu. V. (2009) Optimizaciya intensivnoj terapii tyazhelykh bakterial'nykh infekcij u detej v usloviyakh otdeleniya anesteziologii i intensivnoj terapii [Optimization of serious bacterial infections intensive therapy in children in Anesthesiology and Intensive Care Department]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 41–44. [in Ukrainian].
- Kireev, S. S., Bagmut, T. A., Kurochkin, M. Yu., Kopylov, S. M. (patentee) (1996). Sposob prognosirovaniya iskhoda toksiko-septicheskih zabolevanij u detej [Method of toxic septic diseases outcome in children]. *Biuletin*, 34.
- Mlinnik, R. A., Voinov, O. V., Tezyaeva, S. A. (2011). Sochetannoe ispol'zovanie plazmaferesa i infuzii gipohlorata natriya u bol'nykh s rasprostranennym peritonitom, oslozhnennym sindromom poliorgannoj nedostatochnosti [Combined use of plasmapheresis and sodium hypochlorate infusions in patients with generalized peritonitis complicated by multiple organ failure syndrome]. *Klinicheskaya medicina*, 4, 81–84. [in Russian].
- Shifrin, G. A. (1989) Metodika sistemno-kolichestvennoj ocenki gomeostaza [Methodology of systemic quantifies homeostasis evaluation]. *Medicinskaya gomeostatika v anesteziologii i reanimatologii* Abstracts of Papers of the Scientific and Praktscal Conference, (pp. 133–138). Zaporozhye. [in Ukrainian].
- Degoricija, V., Sharma, M., Legac, A., Gradiser, M., Sefer, S., & Vucicević, Z. (2006). Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croatia Medical Journal*, 47(3), 385–397.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 36, 1394–1396.

Сведения об авторах:

Курочкин М.Ю., д. мед. н., доцент, каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.
Давыдова А.Г., к. мед. н., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: alinka98@mail.ru.

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

Відомості про авторів:

Курочкін М. Ю., д. мед. н., доцент, каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.
Давидова А.Г., к. мед. н., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: alinka98@mail.ru.
Городкова Ю. В., магістр, каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Kurochkin M.Yu., MD, PhD, DSci, Associate Professor of Department of Pediatric Diseases, Post-gradual Faculty, Zaporizhzhia State Medical University.

Davydova A.H., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Diseases, Post-gradual Faculty, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: alinka98@mail.ru.

Horodkova Yu.V., Magister, Department of Pediatric Diseases, Post-gradual Faculty, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 24.12.2014 г.



УДК 616.5:616.89-008.441.13]-055.1

Н. Ю. Резніченко

Вплив недостатнього вживання овочів і фруктів на стан шкіри та загальний стан здоров'я чоловіків

*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** харчування, старіння шкіри, чоловіки.

На організм людини впливають численні несприятливі фактори, зокрема і нераціональне харчування. З метою вивчення впливу недостатнього вживання овочів і фруктів на стан шкіри та загальний стан здоров'я обстежили 197 чоловіків; здійснили анкетування, клінічний огляд, мікробіологічне, біомікроскопічне, ультразвукове дослідження. Встановили, що недостатнє вживання овочів і фруктів призводить до погіршення стану шкіри, кровообігу та мікроциркуляції, порушень мікробіоценозу шкіри, ротоглотки, калу. Недостатнє вживання овочів і фруктів є однією з ознак нераціонального харчування та одним із факторів ризику пришвидшеного старіння організму чоловіка загалом та шкіри зокрема.

Влияние недостаточного употребления овощей и фруктов на состояние кожи и общее состояние здоровья мужчин

Н. Ю. Резниченко

На организм человека влияют многочисленные неблагоприятные факторы, в том числе нерациональное питание. С целью изучения влияния недостаточного употребления овощей и фруктов на состояние кожи и общее состояние здоровья обследовали 197 мужчин; провели анкетирование, клинический осмотр, микробиологическое, биомикроскопическое, ультразвуковое исследования. Установлено, что редкое употребление овощей и фруктов приводит к ухудшению состояния кожи, кровообращения и микроциркуляции, нарушениям микробиоценоза кожи, ротоглотки, кала. Недостаточное употребление овощей и фруктов – один из признаков нерационального питания и один из факторов риска ускоренного старения организма в целом и кожи в частности.

Ключевые слова: питание, старение кожи, мужчины.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 83–86*

The impact of insufficient consumption of vegetables and fruits on the skin condition and overall health of males

N. Yu. Reznichenko

Many adverse factors including irrational nutrition influence human body.

Aim. To study the influence of insufficient consumption of vegetables and fruits on skin state and overall health of 197 males have been examined by questionnaires, clinical examination, ultrasound, biomicroscopic, microbiological, methods.

Methods and results. It has been established that low consumption of vegetables and fruits led to deterioration of skin state, blood circulation and microcirculation, violations of microflora of skin, oropharynx, stool.

Conclusion. Low consumption of vegetables and fruits can be considered as one of the signs of irrational nutrition and one of the risk factors of accelerated aging of males body in general and skin in particular.

Key words: Food, Skin Aging, Males.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 83–86*

На організм людини протягом життя впливають чимало несприятливих факторів, які призводять до змін гомеостазу, стану шкіри, пришвидшення старіння організму загалом та шкіри зокрема, а також до виникнення і прогресування хронічних дерматозів [1,2]. У більшості випадків організм людини зазнає мультифакторного пошкоджувального впливу, коли жоден із комплексу несприятливих чинників не є вирішальним. Найбільш поширеними факторами є паління, вживання алкоголю, нераціональне харчування, недостатнє піклування про своє здоров'я, несприятливий психологічний стан.

Мета роботи

Визначення впливу недостатнього вживання овочів і фруктів на стан шкіри та здоров'я чоловіків.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 197 чоловіків віком 45–64 роки, яких поділили на дві дослідні групи: до першої ввійшли пацієнти віком 55–64 роки, другої – 45–54 роки. У кожній віковій групі виділили дві підгрупи: А – чоловіки, які вживали овочі та фрукти до 4 днів на тиждень; Б – чоловіки, які вживали овочі та фрукти 5–7 днів на тиждень.

Здійснили клінічне оцінювання стану шкіри, її сухість визначали за Глобальною системою градації за А. Kligman [3]: від 0 (гладенька поверхня шкіри, лущення відсутнє) до 3 балів (виражена сухість, великі за розміром лусочки, значна їхня кількість).

Тургор шкіри визначали за допомогою ротаційно-компресійного тесту. Бальне оцінювання порушень тургору виконали за шкалою, яку ми запропонували, враховуючи описи можливих ступенів його змін за Т.В. Проценко [4]: 0 балів – при проведенні тесту відзначається наявність опору тиску та ротації; 1 бал – спостерігається віяло тонких зморшок, які після усунення тиску незабаром зникають; 2 бали – шкіра піддається слабкому тиску, відмічається вільна ротація й утворення дрібних зморшок при натисненні.

Еластичність шкіри визначали за допомогою тесту шкірної складки. Бальне оцінювання порушень еластичності виконали за запропонованою нами шкалою з урахуванням описів можливих ступенів її змін, що наведені в [4]: 0 балів – шкірну складку утворювати складно, шкіра за еластичністю нагадує гуму; 1 бал – складку утворити можна, але шкіра



еластична і відразу ж вирівнюється; 2 бали – шкірні складки на обличчі формуються довільно.

Підраховували кількість статичних зморшок на ділянках площею 4 см² у трьох зонах обличчя: лобній, периорбітальній, навколотовушно-жувальній. Показник кількості зморшок, який розробили, – це сума зморшок у цих трьох зонах. Для визначення вираженості зморшок і стану шкіри здійснили бальне оцінювання статичних горизонтальних і вертикальних зморшок на лобі, статичних периорбітальних зморшок, позиції брів, мішків під очима, повноти верхньої та нижньої половини щік, носогубних складок, складок маріонетки, кисетних статичних зморшок, зморшок у кутах рота, птозу підборіддя, об'єму м'яких тканин шиї, підшкірно-жирової клітковини на кистях. Кожен із цих показників оцінювали від 0 до 4 балів, де 0 – відсутність ознаки, 1 бал – незначний ступінь прояву, 2 – середній, 3 – тяжкий; 4 – дуже тяжкий ступінь прояву. Інтегральний показник становив суму балів усіх показників старіння шкіри.

Оцінили стан фотозахищених ділянок шкіри згідно з фотонумеричною шкалою старіння шкіри за Yolanda R. Helfrich et al. [5]. Стан шкіри оцінювали за стандартизованими фотографіями у балах від 0 до 8, де 0 – відсутність будь-яких ознак старіння, 8 – максимальна їхня вираженість.

Підраховували елементи висипання на шкірі, що є маркерами її старіння: сенільні ангіоми, сенільні лентиго, кератоми, краплеподібний гіпомеланоз, телеангіектазії, папіломи. Для уніфікації оцінювання цих елементів висипання встановлювали їхній інтегральний показник – суму всіх елементів.

Допплерографічне ультразвукове дослідження шкіри здійснили на ультразвуковому апараті. Кровотік шкіри визначили у скроневій зоні.

Стан мікроциркуляції шкіри встановили за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа. Визначили кількість капілярів, що функціонують (на 1 мм²), та порушень мікроциркуляції. Вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск.

Мікробіоценоз дослідили методом прямого якісного та кількісного оцінювання. Мікробне обсіменіння шкіри вивчили на зразку коагулазопозитивних і коагулазонегативних стафілококів, підраховували загальну кількість бактерій; результати наведені в Lg КУО/см²; мікробне обсіменіння ротоглотки – в Lg КУО/мл, калу – в Lg КУО/г.

Для оцінювання симптомів старіння чоловіків і андрогенового дефіциту здійснили анкетування за опитувальником

Aging Males Symptoms Scale (AMS), що розроблений Berlin Center for Epidemiology and Health Research [6,7]. Для визначення освіти, сімейного стану, соціально-побутових умов, ментальних особливостей [9] виконали анкетування чоловіків.

Результати опрацювали статистично. Для порівняння показників у різних групах чоловіків застосували парний критерій Стьюдента або критерій знакових рангів Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка на рівні значущості <0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, крім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості взяли <0,05.

Результати та їх обговорення

Шляхом анкетування чоловіків встановили, що вживання овочів і фруктів було недостатнім. Так, 3–4 дні на тиждень овочі та фрукти вживали 44,1% чоловіків, а 0–2 дні на тиждень – від 16,4% до 24,1% осіб залежно від вікової групи. Отже, недостатня кількість овочів і фруктів (0–4 дні на тиждень) може бути маркером нераціонального харчування та, відповідно, одним із факторів погіршення здоров'я чоловіків та, зокрема, стану їхньої шкіри. Тому проаналізували стан шкіри й основні параметри гомеостазу організму в чоловіків залежно від частоти використання в їхньому раціоні овочів і фруктів.

Результати визначення артеріального тиску наведені в таблиці 1. У чоловіків, які 0–4 дні на тиждень вживали овочі та фрукти, встановили вірогідне збільшення систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Таблиця 1

Систолічний і діастолічний артеріальний тиск у чоловіків залежно від частоти вживання овочів і фруктів

Показники, одиниці вимірювання	Групи чоловіків:			
	I A, n=49	I Б, n=36	II A, n=82	II Б, n=30
САТ, мм рт.ст.	137,3±1,437	130,4±1,342*	130,1±1,123	126,2±1,584†
ДАТ, мм рт.ст.	86,22±0,928	80,56±0,971*	83,78±0,812	77,17±1,191†

Примітки: * – вірогідна різниця (P<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами IA і IB; † – вірогідна різниця (P<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами II A і II Б.

Таблиця 2

Клінічні показники стану шкіри у чоловіків залежно від частоти вживання овочів і фруктів

Показники, одиниці вимірювання	Групи чоловіків			
	I A, n=49	I Б, n=36	II A, n=82	II Б, n=30
Сухість шкіри, бали	0,857±0,117	0,417±0,101*	0,366±0,077	0,167±0,084
Порушення тургору, бали	1,673±0,068	1,444±0,084*	1,171±0,042	1,133±0,063
Порушення еластичності, бали	1,796±0,058	1,583±0,083*	1,256±0,048	1,167±0,069
Оцінка стану шкіри за шкалою Yolanda R. Helfrich	4,510±0,155	4,583±0,146	3,183±0,115	2,800±0,491
Кількість зморшок (4 см ² ×3)	13,220±0,279	11,890±0,326*	11,380±0,249	10,270±0,188†
Вираженість зморшок, бали	31,120±0,882	29,830±0,944	24,010±0,647	19,900±1,305†
Кількість елементів-маркерів старіння	72,430±5,409	52,190±5,869*	51,630±2,839	31,100±5,682†

Примітки: * – вірогідна різниця (P<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами IA і IB; † – вірогідна різниця (P<0,05) при порівнянні відповідних показників між групами II A і II Б.



У всіх чоловіків клінічно оцінили стан шкіри (табл. 2). У чоловіків, які вживали овочі та фрукти 0–4 дні на тиждень, виявили тенденцію до збільшення сухості шкіри, зменшення тургору та еластичності шкіри, збільшення кількості елементів висипання, що є маркерами старіння шкіри, підвищення бальної оцінки вираженості зморшок та стану шкіри обличчя, шиї, кистей рук, у порівнянні з групою чоловіків, які часто вживали овочі та фрукти. У II групі чоловіків (45–54 роки) встановили вірогідну різницю за кількістю і бальною оцінкою зморшок, кількістю елементів висипки (маркерів старіння) між особами, які відносно часто та нечасто вживали овочі та фрукти.

Крім того, довели вірогідно більшу сухість шкірних покривів, вищі бальні оцінки порушень тургору та еластичності шкіри у чоловіків I групи (55–64 роки), які 0–4 дні на тиждень вживали овочі та фрукти, у порівнянні з чоловіками такого ж віку, які часто вживали овочі та фрукти. У осіб віком 55–64 роки, які рідко вживали овочі та фрукти, відзначена вірогідно більша кількість зморшок на обличчі та кількість елементів висипки (маркерів старіння).

За результатами клінічного обстеження чоловіків, в осіб, які доволі рідко (0–4 дні на тиждень) вживають овочі та фрукти, відзначили погіршений стан шкірних покривів у порівнянні з особами, які вживають їх регулярно. Виражені патологічні зміни шкіри у чоловіків, які мало вживають овочі і фрукти, пов'язані з нераціональним харчуванням, а також із впливом інших тригерних факторів.

Визначивши клінічні особливості шкіри у чоловіків з різним харчовим раціоном, проаналізували результати доплерографічного ультразвукового та біомікроскопічного досліджень (табл. 3). Вивчаючи кровотік у шкірі чоловіків віком 55–64 роки, які рідко вживали овочі та фрукти, встановили вірогідно нижчу максимальну його швидкість у порівнянні з особами, які майже щодня харчувались овочами та фруктами (табл. 3).

Результати біомікроскопічних досліджень показали також погіршення кровотоку у шкірі чоловіків, які мало вживали овочі та фрукти (табл. 3). У чоловіків, які 0–4 дні на тиждень використовували в раціоні овочі та фрукти, виявили вірогідне зменшення кількості функціонуючих капілярів у порівнянні з особами, які 5–7 днів на тиждень вживали овочі та фрукти. Крім того, у групі чоловіків, які

рідко вживали овочі та фрукти, встановили тенденцію до збільшення відсотка порушень мікроциркуляції та відсотка її судинних порушень.

Отже, результати дослідження свідчать про погіршення мікроциркуляції та кровотоку у шкірі чоловіків, яким властиве нераціональне харчування з недостатнім вживанням овочів і фруктів. Це може бути причиною частіших дерматологічних захворювань у осіб, які нераціонально харчуються.

Нераціональне харчування часто асоціюється з порушеннями мікробіоценозу, перш за все, – мікробіоценозу кишечника. Так, визначили тенденцію до зниження кількості біфідобактерій і лактобактерій у чоловіків I групи (55–64 роки), які рідко вживали овочі та фрукти. Виявили вірогідне збільшення кількості неферментуючої кишкової палички під час бактеріологічного дослідження калу чоловіків віком 55–64 роки, які рідко вживали овочі та фрукти ($2,01 \pm 0,36$ Lg КУО/г), у порівнянні з особами такого самого віку, які майже щодня харчувались овочами та фруктами ($0,40 \pm 0,40$ Lg КУО/г). Крім того, встановили порушення мікробіоценозу ротоглотки в осіб, які відносно рідко вживали овочі та фрукти. Вірогідно вищий інтегральний показник кількості умовно-патогенної флори у вмісті ротоглотки відзначили у чоловіків віком 55–64 роки, які 0–4 рази на тиждень вживали овочі та фрукти ($12,67 \pm 1,42$ Lg КУО/г), у порівнянні з особами, які 5–7 разів на тиждень мали у своєму раціоні овочі та фрукти ($7,96 \pm 1,36$ Lg КУО/г).

Чоловіки, для яких характерне нераціональне харчування з недостатнім споживанням овочів і фруктів, мали тенденцію до збільшення симптомів старіння й андрогеного дефіциту, що проявлялось у підвищенні бальної оцінки за Aging Males Symptoms Scale. Встановили вірогідну різницю за бальною оцінкою за шкалою AMS між чоловіками віком 55–64 роки, які вживали овочі та фрукти 0–4 рази на тиждень ($31,82 \pm 0,49$), та особами того самого віку, які майже щодня харчувались овочами та фруктами ($29,75 \pm 0,61$).

Виявлені зміни стану шкіри, кровообігу та мікробіоценозу в чоловіків, які відносно рідко вживали овочі та фрукти, передусім пов'язані з нераціональним харчуванням цих осіб. Однак доволі часто визначається поєднаний вплив інших несприятливих факторів, які обтяжують один одного та призводять до погіршення здоров'я чоловіків. Серед таких несприятливих чинників важливу роль відіграють шкідливі

Таблиця 3

Основні показники доплерографічного та біомікроскопічного досліджень

Показники, одиниці вимірювання	Групи чоловіків:			
	I А n=23	I Б n=11	II А n=26	II Б n=14
Максимальна швидкість, см/с	5,457±0,059	5,589±0,072*	5,988±0,051	5,943±0,057
Середня швидкість, см/с	3,152±0,031	3,379±0,085	3,552±0,038	3,41±0,063
Кількість функціонуючих капілярів на 1 мм ³	28,96±0,707	32,45±0,813*	33,81±0,6	36,5±0,289†
Наявність порушення мікроциркуляції, %	73,9	54,5	57,7	50,0
Судинні порушення, %	56,5	45,5	34,6	25,0
Внутрішньосудинні зміни, %	39,1	9,1*	19,2	25,0
Позасудинні зміни, %	8,7	9,1	15,4	0

Примітки: * – вірогідна різниця ($P < 0,05$) при порівнянні відповідних показників між групами IA і IB; † – вірогідна різниця ($P < 0,05$) при порівнянні відповідних показників між групами II A і II B.



звички: куріння та часте вживання алкоголю. Наприклад, серед чоловіків віком 45–54 роки, які часто вживали овочі та фрукти, лише 3,3% відносно часто вживали алкоголь, а серед осіб віком 55–64 роки – 11,1%. Водночас відсоток осіб, які відносно часто (щотижня або частіше) вживали алкоголь, збільшувався серед чоловіків, які 0–4 дні на тиждень харчувались овочами та фруктами: 28,1% серед осіб віком 45–54 роки та 22,4% – 55–64 роки. Чоловіки, які відносно рідко вживали овочі та фрукти, мали й інші ознаки незбалансованого харчування: менше вживали кисломолочних продуктів, морепродуктів, м'яса та м'ясних продуктів у порівнянні з особами, які відносно часто харчувались овочами та фруктами. Однак відзначимо й економічні можливості чоловіків.

Результати свідчать, що нечасте вживання овочів і фруктів є однією з ознак нераціонального харчування, яке може призводити до погіршення стану шкіри і гомеостазу організму. Але цей фактор не є вирішальним, оскільки на організм чоловіків впливає низка інших несприятливих чинників: шкідливі звички, соціально-економічні та ментальні фактори, котрі можуть поєднуватись і призводити до суттєвіших патологічних змін шкіри.

Висновки

1. У чоловіків, які порівняно рідко вживають овочі та фрукти, відзначили погіршений стан шкірних покривів у порівнянні з особами такого самого віку, які часто вживають овочі та фрукти.

2. У чоловіків, які рідко вживають овочі та фрукти, встановили тенденцію до погіршення кровообігу та мікроциркуляції у шкірі, порушень мікробіоценозу шкіри, ротоглотки, калу, підвищення артеріального тиску.

3. Нечасте вживання овочів і фруктів можна вважати однією з ознак нераціонального харчування та одним із факторів ризику пришвидшеного старіння організму чоловіка та шкіри зокрема. Патологічні зміни шкірних покривів, кровотоку, мікроциркуляції, мікробіоценозу в чоловіків пов'язані не лише з недостатнім вживанням овочів і фруктів, але й з поєднанням інших тригерних факторів у цієї когорти населення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу харчування на перебіг хронічних дерматологічних захворювань для наступної розробки рекомендацій пацієнтам.

Список літератури

1. Корекція дисбіотичних станів у мешканців індустріальних центрів / Ю.Г. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко, М.О. Ярцева. – Запоріжжя : Просвіта, 2013. – 148 с.
2. Степаненко В.І. Новий погляд на проблему старіння шкіри / В.І. Степаненко, Б.Г. Коган // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – №3. – С. 64–65.
3. Biophysical characterization of dry facial skin / J.L. Leveque, G. Grove, J. de Rigal, P. Corcuff // Journal of the Society of Cosmetic Chemists. – 1987. – №82. – P. 171–177.
4. Медична косметологія : навчальний посібник / за ред. Т.В. Проценко. – Донецьк : Норд-Пресс, 2010. – 49 с.
5. Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale / Y.R. Helfrich, Le Yu, A. Ofori, T.A. Hamilton et al. // Archives of Dermatology. – 2007. – №143(3). – P. 397–402.
6. Коган М.И. Распространенность андрогенодефицита в мужской популяции Дагестана / М.И. Коган, Р.Т. Савзиханов // Урология. – 2009. – №2. – С. 56–60.
7. Heinemann L.A.J. Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice / L.A.J. Heinemann // Journal of Endocrinological Investigation. – 2005. – №28. – P. 34–38.
8. Резніченко Н.Ю. Вугрова хвороба: пошук нових шляхів патогенетичного лікування / Н.Ю. Резніченко. – Запоріжжя : Просвіта, 2007. – 108 с.

References

1. Reznichenko, Yu. G., Reznichenko, N. Yu., Reznichenko, G. I., & Yartseva, M. O. (2013). *Korektsiia dysbiotychnykh staniv*

u meshkantsiv industrialnykh tsestriv [Correction of disbiotic states in citizens of industrial centers]. Zaporizhzhya: Prosvita. [in Ukrainian].

2. Stepanenko, V. I., & Kogan, B. G. (2006). *Novyi pohliad na problemu starinnia shkiry [New viewpoint on problem of skin aging]. Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii, 3, 64–65. [in Ukrainian].*
3. Leveque, J. L., Grove, G., de Rigal, J., & Corcuff, P. (1987) Biophysical characterization of dry facial skin. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 82, 171–177.*
4. Protchenko, T. V. (2010) *Medychna kosmetohiia [Medical cosmetology]. Donetsk: Nord-Press. [in Ukrainian].*
5. Helfrich, Y. R., Yu, Le, Ofori, A., & Hamilton, T. A. (2007) Effect of Smoking on Aging of Photoprotected Skin: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. *Archives of Dermatology, 143(3), 397–402.*
6. Kogan, M. I., & Savzikhonov, R. T. (2009) *Rasprostranennost' androgenodeficita v muzhskoy populyatsii Dagestana [Prevalence of androgenic deficiency in male population of Dagestan]. Urologiya, 2, 56–60. [in Russian].*
7. Heinemann, L. A. J. (2005) Aging males' symptoms: AMS scale – a standardized instrument for the practice. *Journal of Endocrinological Investigation, 28, 34–38.*
8. Reznichenko, N. Yu. (2007) *Vuhrova khvoroba: poshuk novykh shliakhiv patohenetychnoho likuvannia [Acne vulgaris: the search of new ways of pathogenetic treatment]. Zaporizhzhia: Prosvita. [in Ukrainian].*

Відомості про автора:

Резніченко Н.Ю., к. мед. н., асистент каф. дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: nreznichenko@mail.ru.

Сведения об авторе:

Резниченко Н.Ю., к. мед. н., ассистент каф. дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: nreznichenko@mail.ru.

Information about author:

Reznichenko N. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of the Post-graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: nreznichenko@mail.ru.

Поступила в редакцию 06.11.2014 г.



УДК 613.6.027:[658.589:669.013]

А. І. Севальнев¹, Л. П. Шаравара¹, І. А. Черняк²

Зниження впливу професійних ризиків на здоров'я працівників модернізованого металургійного підприємства

¹Запорізький державний медичний університет,²ВАТ металургійний комбінат «Запоріжсталь»

Ключові слова: фактори ризику, професійна гігієна, управління ризиками.

Модернізація підприємств для поліпшення умов праці і зменшення впливу професійних ризиків на робітників – важливий елемент профілактики професійних захворювань. З метою вивчення наслідків модернізації агломераційного цеху здійснили комплексне оцінювання умов праці на новій агломераційній машині №1 та новому робочому місці агломератника за допомогою лабораторно-інструментальних методів. Встановили, що умови праці в агломератників на новому робочому місці значно поліпшились і належать до 2 класу умов праці – допустимі. Це свідчить про ефективність модернізації та зменшення професійних ризиків на новому місці праці.

Снижение влияния профессиональных рисков на здоровье работающих на модернизированном металлургическом предприятии

А. И. Севальнев, Л. П. Шаравара, И. А. Черняк

Модернизация предприятий по улучшению условий труда и уменьшению влияния профессиональных рисков на рабочих – важный элемент профилактики профессиональных заболеваний. С целью изучения последствий модернизации агломерационного цеха проведена комплексная оценка условий труда на новой агломерационной машине №1 и новом рабочем месте агломератчика с помощью лабораторно-инструментальных методов. Установлено, что условия труда агломератчиков на новом рабочем месте значительно улучшились и относятся ко 2 классу условий труда – допустимые. Это свидетельствует об эффективности проведенной модернизации и уменьшении профессиональных рисков на новом рабочем месте.

Ключевые слова: факторы риска, профессиональная гигиена, управление рисками.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 87–90

Reducing the impact of professional risks on health of workers of modernized metallurgical concern

A. I. Sevalnev, L. P. Sharavara, I. A. Cherniak

Modernization of enterprises aiming at improving the working conditions and reducing the influence of occupational risks to workers is important element of prophylaxes of occupational diseases.

Aim. To study consequences of modernization of the factory of agglomerate on the working conditions of agglomerate workers comprehensive evaluation of working conditions at a new sinter machine № 1 and at a new workplace of the agglomerate worker has been carried out using laboratory and instrumental methods.

Methods and results. It has been established that the working conditions at a new workplace of the employee of agglomerate improved significantly and has got 2nd class of the working conditions, that is acceptable.

Conclusion. It gives the evidence of modernization effectiveness and reduction of occupational risks at a new workplace.

Key words: Risk Factors, Occupational health, Risk Management.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 87–90

Дуже часто шкідливі умови праці на виробництві не можуть бути поліпшені через застарілі технології, зношеність обладнання, а іноді й через неможливість реалізувати необхідні технічні рішення. Головною причиною розвитку професійної патології (51,4–56,3%) є недосконалість технологій, машин та інструментів [1]. Саме такі контингенти працівників, які змушені працювати у шкідливих та небезпечних умовах, є групою підвищеного професійного ризику здоров'я [2].

Нині на металургійних підприємствах відзначають стійке старіння основних виробничих фондів і відносно низьку ефективність потужностей. Унаслідок цього майже кожен другий металург зайнятий складною ручною працею [3,4]. В економічно розвинутих країнах здоров'я працівника вважають неодмінною умовою, що прямо впливає на виробничий процес і якість продукції: «хворий працівник не може виробляти якісний товар» [5]. Нині основними напрямками розвитку металургії є модернізація підприємств

і будівництво нових з удосконаленою технологією. Усе це значно поліпшить якість підготовленої сировини при одночасному підвищенні ефективності роботи агрегатів, а також поліпшить умови праці.

Модернізація виробництва на агломераційних фабриках сприятиме максимальному використанню внутрішніх резервів, збільшенню випуску агломерату шляхом оновлення основного агрегату – агломераційної машини (АМ). На металургійному комбінаті «Запоріжсталь» для виготовлення агломерату використовують 6 агломераційних машин. З метою збільшення випуску готового агломерату та поліпшення умов праці робітників модернізували агломераційну машину №1 зі створенням нового робочого місця агломератника – ізольованого пульта керування процесом спікання агломерату. У доступній нам науковій літературі не виявили відомостей щодо досліджень гігієнічних умов праці при використанні модернізованих АМ, але, на нашу думку, це питання є актуальним.

**Мета роботи**

Здійснити комплексне гігієнічне дослідження умов праці робітників на модернізованій АМ №1 та на новому місці праці агломератника в ізолюваному пульті керування при спіканні агломерату.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили технологію виробництва агломерату, виконали комплексну характеристику умов праці на новій АМ №1 та новому робочому місці агломератника. Зробили 123 замірювання хімічних речовин, 103 замірювання фізичних факторів на робочих місцях АМ №1, а також 36 і 43 аналогічних замірювання на новому місці праці агломератника. Оцінювання умов здійснили згідно з «Гігієнічною класифікацією праці ГН 3.3.5-3.3.8;6.6.1-083-2001 р.» [6].

Результати та їх обговорення

На металургійному підприємстві технологія виготовлення агломерату має три етапи: підготовка шихти, термічне закріплення подрібнених матеріалів і сортування готової продукції. Готуючи шихту, залізородну сировину й необхідні домішки ретельно подрібнюють, просіюють, змішують і транспортують. Для приготування агломерату шихту подають із барабанного живильника на головну частину спікальної стрічки транспортера АМ, де кокс, що входить до складу шихти, підпалюється за допомогою запалювального горна. Під час горіння температура шихти досягає 1300–1500°C, унаслідок чого відбувається спікання шихти в суцільний агломерат. На повороті транспортера (у хвостовій частині машини) агломерована маса подрібнюється на великі шматки та потрапляє у колошниковий грохот, у якому відбувається її дроблення на шматки потрібних розмірів. На завершальному етапі отримання агломерату подрібнені матеріали сортують (завдяки відсіву дріб'язку від готової товарної продукції) за допомогою спеціальних сит. Відсіяний дріб'язок (зворот) повторно використовують у технологічному процесі при підготовці шихти.

У процесі одержання агломерату на робітників впливає комплекс несприятливих виробничих факторів: пил, перегріваючий (у теплу пору року) і охолоджуючий (у холодну пору року) мікроклімат, інтенсивне інфрачервоне випромінювання, шум, вібрація та хімічні речовини. Головним шкідливим фактором є пил, значна кількість якого потрапляє в повітря робочої зони майже на всіх етапах технологічного процесу. Концентрації пилу, які утворюються у повітряному

середовищі аналогічних дільниць підприємств із виробництва агломерату, можуть коливатись у середньому від 4,3 до 643,5 мг/м³ [7].

Основні професії на підприємствах із виробництва агломерату: агломератник, дозувальник, машиніст ексгаустера і дозувальник гарячого звороту, машиніст конвейєру тощо. Отже, робітники працюють в умовах дії підвищених концентрацій пилу і температури повітря та значних її перепадів у холодну пору року при середній температурі, що менша допустимої на 2,0–6,2°C [7].

Агломератники беруть участь у технологічному процесі спікання шихти, здійснюють регулювання і контроль за технологічним обладнанням та спостерігають за його роботою, що потребує значних витрат часу на ходьбу по похилій і горизонтальній площинах, а також займаються і ручною фізичною працею.

Результати дослідження умов праці агломератників на модернізованій АМ №1 наведені в таблиці 1.

Встановили, що концентрація таких хімічних речовин, як аміак, сірчистий ангідрид, вуглецю оксид не перевищувала значення ГДК і мала незначні відмінності від концентрацій хімічних речовин у повітрі робочої зони на старих АМ.

Так, концентрація аміаку на робочому місці агломератника на дільниці агломерації біля стрічкового вагового дозатора бункера АМ №1 під час обслуговування обладнання та завантаження шихти в середньому становила 5,26±0,34 мг/м³ (p<0,05), ГДК 20 мг/м³; концентрація аміаку на такому ж робочому місці біля електровібраційного живильника бункерів старих АМ №2–6 під час обслуговування віброживлювачів – 5,33±0,24 мг/м³ (p<0,05), що не перевищують ГДК у першому та другому випадках. На робочому місці агломератника при обслуговуванні сумішного барабана АМ №1 концентрація аміаку становила 5,94±0,71 мг/м³ (p<0,05), біля сумішного барабана АМ №2–6 – 5,2±0,31 мг/м³ (p<0,05). Отже, на робочому місці агломератника на АМ №1 та АМ №2–6 умови праці за концентрацією аміаку є допустимими (2 клас).

Концентрація сірчистого ангідриду на робочому місці агломератника під час процесу спікання агломерату на АМ №1 становить 5,07±0,06 мг/м³ (p<0,05) і майже не відрізняється від концентрацій на старих АМ №2–6 – 5,12±0,04 мг/м³ (p<0,05), що не перевищують ГДК (10 мг/м³) і є допустимими умовами праці. Концентрація вуглецю оксиду під час процесу спікання агломерату на АМ №1 становить 7,3±0,32 мг/м³ (p<0,05), на

Таблиця 1

Концентрація залізного агломерату на робочих місцях агломератників на агломераційних машинах №1 та №2–6, (p<0,05)

Технологічний процес	Агломераційна машина №1				Агломераційна машина №2–6			
	Залізний агломерат, мг/м ³	Мін.	Макс.	Клас умов праці	Залізний агломерат, мг/м ³	Мін.	Макс.	Клас умов праці
Завантаження шихти	22,57±5,25	10,2	39,1	3.3	22,78±4,24	11,2	41,9	3,3
Обслуговування сумішного барабана	33,29±7,87	19,0	56,1	3.4	35,54±8,37	11,3	59,3	3,4
Процес спікання агломерату (нове та старе робоче місце)	3,83±0,02	3,71	3,93	2	57,77±21,1*	10,3	243,1	3,4
Дроблення сировини на дробарці	69,24±34,41	16,7	162,7	3.4	61,22±32,64	7,10	175,6	3,4
Просіювання агломерату на аглогрохоті	71,26±60,99	6,94	199,5	3.4	105,19±37,84	23,8	213,8	3,4

Примітка: * – різниця вірогідна з новим робочим місцем (p<0,05).



АМ №2–6 – $7,17 \pm 0,19$ мг/м³ ($p < 0,05$), що також не перевищує ГДК (20 мг/м³) і відповідає умовам праці 2 класу.

Концентрації вуглецю оксиду при дробленні сировини на дробарці АМ №1 та АМ №2–6 становили $6,73 \pm 0,53$ мг/м³ ($p < 0,05$) та $6,2 \pm 0,41$ мг/м³ ($p < 0,05$) відповідно, що також є допустимим.

Основним шкідливим фактором на ділянці агломерації є залізний агломерат, який на всіх етапах технологічного процесу приготування агломерату перевищував ГДК (4 мг/м³) як на старих АМ №2–6, так і на новій АМ №1. Так, біля стрічкового вагового дозатора бункера АМ №1 при обслуговуванні дозатора та завантажуванні шихти в середньому концентрація залізного агломерату становила $22,57 \pm 5,25$ мг/м³ ($p < 0,05$), що перевищує ГДК у 2,50–9,75 раза. На цьому робочому місці біля електровібраційного живильника бункерів старих АМ №2–6 при обслуговуванні обладнання концентрація залізного агломерату становила $22,78 \pm 4,24$ мг/м³ ($p < 0,05$), що перевищує ГДК у 2,80–10,25 раза. При обслуговуванні сумішного барабана нової АМ №1 концентрація залізного агломерату становила $33,29 \pm 7,87$ мг/м³ ($p < 0,05$), біля сумішного барабана АМ №2–6 – $35,54 \pm 8,37$ мг/м³ ($p < 0,05$), що перевищує ГДК у 8 разів. Під час спікання агломерату на АМ №2–6 залізний агломерат становив $57,77 \pm 21,11$ мг/м³ ($p < 0,05$), перевищуючи ГДК у 14,4 раза, максимальні значення на робочому місці агломератника на цій ділянці перевищували ГДК в 60,75 раза.

Завдяки використанню ізольованого пульта для агломератників при керуванні процесом спікання агломерату різко знизилась концентрація залізного агломерату на новому робочому місці АМ №1 – в середньому $3,83 \pm 0,02$ мг/м³ ($p < 0,05$), що не перевищує ГДК і відповідає допустимим умовам праці. Різниця у концентраціях залізного агломерату на новому та старому робочому місці є статистично вірогідною ($p < 0,05$).

Концентрації залізного агломерату при дробленні сировини на дробарці АМ №1 та АМ №2–6 значно не відрізнялись – $69,24 \pm 34,41$ мг/м³ ($p < 0,05$) та $61,22 \pm 32,64$ мг/м³ ($p < 0,05$) відповідно, що перевищує ГДК у 17,25 та 15 разів. На ділянці аглопрохоту при просіюванні отриманих шматків агломерату від дріб'язку концентрація залізного агломерату на новій АМ №1 становила $71,26 \pm 60,99$ мг/м³, ($p < 0,05$), що перевищує ГДК у 17,8 раза, на ділянці аглопрохоту старих АМ 2–6 – $105,19 \pm 37,84$ мг/м³ ($p < 0,05$), що також перевищує ГДК в 26,3 раза.

Умови праці на старому робочому місці агломератника характеризуються несприятливими мікрокліматичними

умовами: температура повітря в теплий період року – $30,82 \pm 1,49$ °C ($p < 0,05$), відносна вологість – $36,32 \pm 3,89$ % ($p < 0,05$), швидкість руху повітря – $0,69 \pm 0,16$ м/с ($p < 0,05$). Ці шкідливі фактори впливають на агломератника протягом усієї робочої зміни та належать до 3 класу 2 ступеня шкідливості. На новому робочому місці всі параметри мікроклімату відповідають 2 класу умов праці: температура повітря – $24,43 \pm 0,37$ °C ($p < 0,05$), відносна вологість – $42,92 \pm 0,78$ % ($p < 0,05$), швидкість руху повітря – $0,53 \pm 0,03$ м/с ($p < 0,05$).

Рівень шуму на старому місці в середньому становить $87,03 \pm 1,78$ дБА ($p < 0,05$), максимальний – 88,9 дБА, що дає можливість класифікувати місце праці як 3 клас 2 ступінь шкідливості. На новому робочому місці рівень шуму відповідає гігієнічним нормативам – $71,05 \pm 0,24$ дБА ($p < 0,05$) і умови праці є допустимими. Рівень загальної вібрації як на старому, так і на новому робочому місці агломератника відповідає допустимим умовам праці, але на новому місці праці вона значно менша – $91,07 \pm 0,91$ дБА ($p < 0,05$) та $78,73 \pm 2,61$ дБА ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, запровадження нового робочого місця агломератника призвело до зниження рівнів шуму та вібрації, покращення стану повітряного середовища, що дає всі підстави зарахувати це робоче місце до 2 класу умов праці – допустимі.

Висновки

1. Запровадження нової модернізованої АМ №1 з ізольованим пультом керування для агломератників на новому робочому місці різко знизило концентрацію залізного агломерату в повітрі робочої зони майже у 15 разів і не перевищувало ГДК, рівні шуму та вібрації відповідали гігієнічним вимогам, усі параметри мікроклімату є оптимальними умовами праці. Отже, умови праці агломератника у пульті керування АМ №1 належать до 2 класу – допустимі.

2. Встановили, що впровадження модернізації виробництва із заміною застарілих технологій, впровадження нових технологічних процесів та обладнання, які виконані з урахуванням гігієнічних норм і вимог, значно зменшує вплив професійних ризиків на здоров'я робітників.

3. За даними фахової літератури, на агломераційних фабриках пил є переважно дрібнодисперсним – майже 85–88% його твердих часток мають розміри до 2 мкм. Тому вважаємо необхідним здійснення досліджень концентрацій дрібнодисперсного пилу в агломераційному цеху на металургійному підприємстві.

Список літератури

1. Оцінка ризику розвитку професійних захворювань у працівників металургійної, вугільної промисловості та машинобудування України / А.М. Нагорна, П.М. Вітте, М.П. Соколова та ін. // Український журнал з проблем медицини праці. – 2012. – №3(31). – С. 3–13.
2. Умови праці і здоров'я металургів / М.Г. Карнаух, Т.А. Ковальчук, В.М. Валуца та ін. ; під ред. М.Г. Карнауха. – Кривий Ріг, 2009. – 190 с.
3. Павленко О.І. Оцінка загальної захворюваності працівників

основних цехів металургійного виробництва / О.І. Павленко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2012. – №4(33). – С. 11–23.

4. Гапон В.О. Гігієнічна оцінка умов праці при виплавці легованих марганцем сталей у мартенівських цехах / В.О. Гапон, Т.М. Альохіна // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №2. – С. 20–22.
5. Басанець А.В. Проблеми професійної патології та шляхи їх вирішення на сучасному етапі / А.В. Басанець, І.П. Лубянова // Український журнал з проблем медицини праці. – 2009. – №1(17). – С. 3–12.



6. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу : затв. наказом МОЗ України від 27.12.2001 р. № 528.
 7. Гігієна праці / Ю.І. Кундієв, О.П. Яворовський, А.М. Шевченко та ін. ; [за ред. Акад. НАН України, НАМН України, проф. Ю.І. Кундієва, чл.-кор. НАМН України, проф. О.П. Яворовського]. – К. : Медицина, 2011. – 904 с.
- References**
1. Nahorna, A. M., Vitte, P. M., Sokolova, M. P., Kononova, I. H., Orekhova, O. V., & Mazur, V. V. (2012) Otsinka ryzyku rozvytku profesiinykh zakhvoriuvan u pratsivnykiv metalurhiinoi, vuhilnoi promyslovosti ta mashynobuduvannia Ukrainy [Assessment of risk development of occupational diseases in workers of metallurgical, mining industries and machine building Ukraine]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 3(31), 3–13. [in Ukrainian].
 2. Karnaukh, M. G., Kovalchuk, T. A., Valutsyna, V. M., Oriekhova, O. V., Yashchenko, A. B., & Rubtsov, R. V. (2009). Umovy pratsi i zdorov'ia metalurhiv [Working conditions and health of metallurgists]. Karnaukh M. G. (Ed). *Kryvyi Rih*. [in Ukrainian].
 3. Pavlenko, O. I. (2012) Otsinka zahalnoi zakhvoriuvanosti pratsivnykiv osnovnykh tsekhiv metalurhiinoho vyrobnytstva [Assessment of general morbidity of workers of main shops in metallurgical production]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 4(33), 11–23. [in Ukrainian].
 4. Gapon, V. O., & Alyokhina, T. M. (2005) Hihienichna otsinka umov pratsi pry vyplavtsi lehovanykh marhantsem stalei u martinivskykh tsekhakh [Assessment of Hygienic work conditions in smelting doped steels with manganese in open-hearth plants]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 2, 20–22. [in Ukrainian].
 5. Basanets, A. V., & Lubyanova, I. P. (2009) Problemy profesiinoi patolohii ta shliakhy yikh vyreshennia na suchasnomu etapi [Problems of occupational pathology and ways of their solving at the modern stage]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 1(17), 3–12. [in Ukrainian].
 6. (2001) Hihienichna klasyfikatsiia pratsi za pokaznykamy shkidlyvosti ta nebezpechnosti faktoriv vyrobnychoho seredovyscha, vazhkosti ta napruzhenosti trudovoho protsesu [Hygienic classification of work in terms of hazard and risk factors of production environment, severity and intensity of the labor process], (2001, December 27). [in Ukrainian].
 7. Kundiev, Yu. I., Yavorovskii, O. P., Shevchenko, A. M., Veremei, M. I., Vertelenko, M. V., Honcharuk, H. O., et al. (2011) *Hihiena pratsi [Hygiene of work]*. Yu. I. Kundiev, O. P. Yavorovskii (Eds.). Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Севальнев А.І., к. мед. н., доцент, зав. каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет.

Шаравара Л.П., асистент каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: sharavalarisa@rambler.ru.

Черняк І.А., директор з охорони праці, промислової та техногенної безпеки ВАТ «Запоріжсталь».

Сведения об авторах:

Севальнев А.И., к. мед. н., доцент, зав. каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Шаравара Л.П., ассистент каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет,

E-mail: sharavalarisa@rambler.ru.

Черняк И.А., директор по охране труда, промышленной и техногенной безопасности, ОАО «Запорожсталь».

Information about authors:

Sevalnev A.I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University.

Sharavara L.P., Assistant of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University,

E-mail: sharavalarisa@rambler.ru.

Cherniak I.A., Director of Occupational Safety, Industrial and Technological Safety «Zaporozhstal».

Поступила в редакцию 17.12.2014 г.



УДК 616.36-002-022.6-036.1-091.8-008.9-092.18

М. А. Шишкін

Патогістологічні та імуногістохімічні особливості прогресії хронічного вірусного гепатиту С*Запорізький державний медичний університет***Ключові слова:** вірусний гепатит С, хронічний, печінки зірчаста клітина, фіброblastи, цироз печінки.

З метою доповнити й удосконалити морфогенетичні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту С обстежили 150 пацієнтів (140 із хронічним вірусним гепатитом С і 10 із транзиторними гепатозами без клініко-біохімічних і патогістологічних ознак ураження печінки). Здійснили патогістологічні, імуногістохімічні й комп'ютерно-морфометричні дослідження трепанобіопсій печінки хворих, а також проаналізували їхні клініко-біохімічні показники. Визначили основні складові важкого фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С: збільшення числа перисинусоїдальних клітин Іто, поширена колагенізація стінок внутрішньочасточкових синусоїдів і розширення їхніх отворів, виражений фіброз у зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і в портальних трактах. Встановили, що експресія А-SMA клітинами Іто і фіброblastами є раннім прогностичним маркером вірогідності розвитку фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С із нормальним рівнем трансаміназ у крові або з помірною гіперферментемією, а розвитку важкого фіброзу печінки передують значне збільшення числа активованих клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки.

Патогистологические и иммуногистохимические особенности прогрессии хронического вирусного гепатита С

М. А. Шишкин

С целью дополнить и усовершенствовать морфогенетические критерии прогрессии хронического вирусного гепатита С обследовали 150 пациентов (140 с хроническим вирусным гепатитом С и 10 с транзиторными гепатозами без клинико-биохимических и патогистологических признаков поражения печени). Выполнили патогистологические, иммуногистохимические и компьютерно-морфометрические исследования трепанобиопсий печени больных, а также проанализировали их клинико-биохимические показатели. Определены основные составляющие тяжелого фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С: увеличение числа перисинусоидальных клеток Ито, распространенная коллагенизация стенок внутридольковых синусоидов и расширение их пространства, выраженный фиброз в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» и в портальных трактах. Установлено, что экспрессия А-SMA клетками Ито и фибробластами – ранний прогностический маркер вероятности развития фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с нормальным уровнем трансаминаз в крови или с умеренной гиперферментемией, а развитию тяжелого фиброза печени предшествует значительный рост числа активированных клеток Ито в перисинусоидальных пространствах печени.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, хронический, печени звездчатая клетка, фибробласты, цирроз печени.*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 91–94***Pathohistological and immunohistochemical features of chronic hepatitis C progression**

М. А. Shishkin

Aim. The paper contains results of a comprehensive pathohistological and immunohistochemical study of liver biopsies of patients with chronic hepatitis C in comparison with clinical and biochemical parameters. The given paper is dedicated to the improvement of the most significant microscopic criteria of chronic hepatitis C progression in patients with trephine biopsy of the liver.

Methods and results. According to the results of histochemical and histological studies such main components of a severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C have been identified: increase of the number of perisinusoidal Ito cells, common walls collagenization of intralobular sinusoids and expansion of their space, fibrosis in immune cell «step necrosis» areas and in the portal tracts.

Conclusion. It was found that expression of А-SMA by Ito cells and fibroblasts is early predictor of the probable liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C with normal levels of transaminases in the blood or moderate hyperenzymemia, while the development of severe liver fibrosis is preceded by a significant increase in the number of activated Ito cells in the perisinusoidal liver spaces.

Key words: Hepatitis C Virus, Chronic Liver Stellate Cells, Fibroblasts, Liver Cirrhosis.*Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 91–94*

Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) відрізняється малосимптомним перебігом, пізньою діагностикою і терапією, а також безсимптомним розвитком цирозу і раку печінки з частими летальними наслідками [1]. Приблизно у 25% осіб працездатного віку, які інфіковані вірусом гепатиту С, визначають мінімальну клінічну симптоматику гепатиту, нормальний рівень трансаміназ у крові та відсутність гіпербілірубінемії. Водночас, за даними гістологічних досліджень печінки, у 10–30% хворих на ХВГС із нормальним рівнем амінотрансфераз виявляють ознаки помірного запалення і вираженого фіброзу печінки, а малосимптомний розвиток ХВГС більш ніж у 80% пацієнтів завершується цирозом печінки.

Постійно удосконалюється лікування хворих із вірусною інфекцією гепатиту С, нещодавно (2011 р.) з'явилися препарати боцепривір і теларпривір, які є прямими реплікантами вірусу гепатиту С [2].

Автори [5] оцінили актуальність застосування антигена ВГС-ядра для діагностики та моніторингу заражень у повсякденному житті. Дотепер більшість із серологічних досліджень здійснювали для визначення антитіл цього вірусу.

Програма діагностики визначення інфекції ВГС включає тестування на специфічні антитіла анти-ВГС методом ферментативного імуносорбційного аналізу і генетичного матеріалу вірусу в сироватці або плазмі. Однак у невеликій



частини пацієнтів, які заражені вірусом гепатиту С, анти-ВГС не виявляються, що становить серйозну діагностичну і, можливо, епідеміологічну проблему, бо вони можуть спричинювати поширення патогенів у популяції [4].

Є дослідження, що спрямовані на оцінювання діагностичної точності рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази (АлАТ), гідроксипроліну, малонового діальдегіду, супероксидсмутази й загального антиоксидантного статусу у хворих на вірусний гепатит С для прогнозування фіброзу печінки у класифікаційній системі METAVIR [6].

Донині не уточнені основні мікроскопічні критерії прогресії хронічного гепатиту С: недостатньо досліджений внесок деструктивної активності імуніцитів та імунного кілінгу гепатоцитів у прогресію хронічного гепатиту, неналежно вивчені взаємовідносини між активованими зірчастими клітинами Купфера й активованими клітинами Іто, не конкретизовані структурні прояви активації клітин Іто та їхніх колагенсинтезуючих функцій при прогресії фіброзу печінки.

Мета роботи

Доповнити й удосконалити морфогенетичні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту С на підставі патогістологічних, імуногістохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень трепанобіопсій печінки хворих і аналізу їхніх клініко-біохімічних даних для використання в патологоанатомічній діагностиці та прогнозуванні перебігу хвороби.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 140 (41 жінка і 99 чоловіків) хворих на ХВГС, до групи умовного контролю ввійшли 10 (4 жінки й 6 чоловіків) пацієнтів із транзиторними гепатозами без клініко-біохімічних і патогістологічних ознак вірусного ураження печінки. Загальна кількість хворих – 150 осіб.

Діагностично-патоморфологічні маркери вірусного та імуніцитинного пошкодження, а також морфогенезу важкого фіброзу визначили у трепанобіопсіях печінки обстежених.

Голками Uni-Cut і BioCut 14-16G під контролем апарата УЗД Conbizon-320-5 Ultima-Pro-30 із використанням секторального і конвексного датчиків виконували черезшкірну трепанобіопсію печінки.

Для патоморфологічного й імуногістохімічного досліджень стовпчики трепанобіоптатів печінки фіксували в забуференому 10% формаліні та заливали в парафін. Досліджували серійні зрізи завтовшки 3 μ .

Для мікроскопічного дослідження парафінові зрізи трепанобіоптатів печінки фарбували гематоксиліном і еозином, а також трибарвним методом Масона і методом ван Гізона.

Ступінь активності і прогресії хронічного вірусного гепатиту в біоптатах печінки хворих оцінювали шляхом розрахунку ІГА за R.G. Knodell і співавт. [7]; виразність фіброзу печінки визначали у градації METAVIR і V. Desmet і співавт. [8] у серійних парафінових зрізах, що забарвлені за ван Гізонам і за Масоном.

Імуногістохімічне дослідження активованих зірчастих клітин Іто виконали в парафінових зрізах, використовуючи моноклональні антитіла до А-ізоформи гладком'язового актину (А-SMA) і систему візуалізації DAKO EnVision.

Імуногістохімічне дослідження клітин Купфера виконали в парафінових зрізах, використовуючи моноклональні антитіла до CD-68-антигену і систему візуалізації DAKO EnVision.

Активовані CD45R0+ Т-лімфоцити і CD8+ Т-кілери маркували в парафінових зрізах із використанням антитіл до CD45R0 і CD8 антигенів.

Методом прямої комп'ютерної морфометрії в мікроскопі Ахіорлан 2 із відеокамерою DXC-151A і пакетом програм KS 200 оцінювали площі лімфоцитарної інфільтрації та фіброзу портальних трактів у 4 групах хворих на ХВГС.

Кількісні результати опрацьовували методом варіаційного статистичного аналізу середніх величин на персональному комп'ютері «Sempron 2800», використовуючи програмний пакет STATISTICA 6.0 for Windows. Обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (SD) і стандартну помилку середньої арифметичної (m). Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначали за допомогою критерію Стюдента (T). Достовірною мінімальною вірогідністю вважали $p < 0,05$. Виконали кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [9,10].

Результати та їх обговорення

Протягом мікроскопічного дослідження серійних гістологічних зрізів біоптатів печінки хворих на ХВГС виявили характерні патогномонічні мікроскопічні ознаки цієї патології: поліморфізм ядер гепатоцитів і пошкодження у вигляді «пісочних» ядер і ядер із вакуолями; жирова дистрофія гепатоцитів; внутрішньоклітинні холестази, вогнища імуніцитинного кілінгу гепатоцитів; тільця Каунсільмена і поодинокі гепатоцити з ознаками цитолізу; ланцюжки імуніцитів уловдж внутрішньочасточкових синусоїдів печінки, а також так звані імуніцитинні «ступінчасті некрози»; в окремих випадках виявляли так звані імуніцитинні «мостоподібні некрози» – імуніцитинні інфільтрати, які через часточку печінки поширювались від одного портального тракту до іншого.

У біоптатах печінки хворих на ХВГС із мінімальною активністю (ІГА 1–3 бали) ідентифікували у 24,2% пацієнтів, гепатит зі слабкою активністю (ІГА 4–8 балів) – у 40% хворих, гепатит із помірною активністю (ІГА 9–12 балів) – у 23,5% осіб, гепатит із вираженою активністю (ІГА 13–18 балів) визначили у 12,1% хворих. Середнє значення індексу гістологічної активності ХВГС в обстежених становило $9,34 \pm 0,1$ бала.

Результати патогістологічних досліджень показали, що однією з ознак зростання гістологічної активності хронічного вірусного гепатиту є наявність руйнування гепатоцитів шляхом апоптозу, цитокаріолізу і «балонного» цитолізу. У часточках печінки хворих на ХВГС із різним індексом гістологічної активності (ІГА) визначається різна кількість поодиноких тілець Каунсільмена, які є однією з прикінцевих фаз апоптозу гепатоцитів, а також гепатоцитів у стані «балонного» цитолізу (збільшення гепатоциту зі спустошеною цитоплазмою і перетворення в кулясту клітину з дрібним пікнотичним ядром без ядерця). Руйнування



гепатоцитів шляхом апоптозу і цитокаріолізу відбувається також у вогнищах імуноклітинного кілінгу, в яких гепатоцит оточується імункомпетентними клітинами, а також у межових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів».

Як показало імуногістохімічне дослідження, осередки імуноклітинного кілінгу гепатоцитів у часточках печінки складають CD8+Т-лімфоцити, CD45RO+ лімфоцити і CD68+ макрофаги, у складі клітин «ступінчастих некрозів» переважають CD8+ Т-лімфоцити і CD45RO+ лімфоцити, на периферії «ступінчастих некрозів» виявляються CD68+ макрофаги. Імуногістохімічні дослідження засвідчили, що наявність CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагів в осередках імуноклітинного кілінгу в часточках печінки й у межових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» свідчить про вірус-індуковане імуноклітинне пошкодження печінки та одночасно показує участь цих клітин в елімінації гепатоцитів, що інфіковані гепатотропними вірусами. В імуноклітинних інфільтратах портальних трактів печінки хворих на ХВГС наявна велика кількість CD45RO+ лімфоцитів, а у вогнищах імуноклітинного кілінгу визначали поодинокі CD45RO+ лімфоцити.

Встановили, що однією з характерних ознак прогресії ХВГС є розвиток фіброзу печінки з її надмірною колагенізацією. Протягом гістологічного дослідження трепанобіоптатів печінки хворих на ХВГС виявили основні мікроскопічні ознаки розвитку фіброзу печінки: фіброз портальних трактів, фіброз центральних часточкових вен, а також колагенізацію стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів печінки різного ступеня виразності.

Вивчаючи залежність між індексом гістологічної активності ХВГС, площею імуноклітинних інфільтратів і площею фіброзу портальних трактів, виявили позитивну кореляцію між ІГА і площею імуноклітинного інфільтрату портального тракту, коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,83$ ($p < 0,05$).

Зіставляючи виразність морфологічних змін у печінці у хворих на ХВГС із нормальним рівнем АлАТ та у хворих із підвищеним її рівнем, виявили: середній показник ІГА у хворих із нормальним рівнем ферментів становив $7,450 \pm 0,105$ бала, а у хворих із гіперферментемією – $7,98 \pm 0,11$ бала. Вірогідних відмінностей між середніми показниками ІГА хронічного гепатиту у хворих цих підгруп не визначили (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,22$, $p < 0,05$). Аналізуючи ступінь виразності фіброзу печінки у хворих на ХВГС із нормальним і підвищеним рівнем АлАТ, також не виявили вірогідних відмінностей (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,33$, $p < 0,05$).

Вивчення морфогенезу фіброзу печінки при ХВГС показало, що основними структурними одиницями, з якими пов'язаний розвиток фіброзу, є венозні синусоїди часточки печінки, центральна часточкова вена і портальний тракт. Встановили, що метод ван Гізона, трибарвний метод Масона й імуногістохімічне дослідження колагену 4 типу дають змогу диференціювати в гістологічних препаратах печінки хворих із мінімальною і слабковираженою активністю ХВГС початкові етапи колагенізації стінок внутрішньочасточкових синусоїдів за відсутності значущого фіброзу в портальних трактах.

Протягом імуногістохімічного дослідження біоптатів печінки встановили, що у хворих на ХВГС із різним ступенем ІГА перисинусоїдальні А-SMA-позитивні клітини в часточках печінки за гістологічною будовою відповідали клітинам Іто; в основному вони локалізувались у зонах пошкоджених гепатоцитів і в зонах лімфоцитарних інфільтратів. Виявили позитивну кореляцію між ІГА ХВГС і площею, що зайнята активними клітинами Іто в часточці, коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,65$ ($p < 0,05$).

У трепанобіоптатах печінки хворих на ХВГС різного ступеня ІГА в портальних трактах також визначили А-SMA-позитивні клітини, які мали типову структуру фібробластів.

Встановили, що прогностичними ознаками вірогідності розвитку значного фіброзу печінки у хворих на ХВГС є гіперплазія активованих А-SMA -позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах часточок печінки і сегментарна колагенізація стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і в портальних трактах, проникнення тонких фіброзних септ із портальних трактів у часточки печінки, збільшення числа портальних трактів із фіброзом різного ступеня виразності.

Протягом імуногістохімічної детекції активованих макрофагів Купфера виявили, що CD-68 активовані макрофаги (клітини Купфера) мали ознаки фагоцитозу: неправильну форму, збільшену внаслідок фагоцитованого матеріалу цитоплазму, овальне ядро і декілька тонких або трохи потовщених відростків. Активовані CD-68 -позитивні клітини Купфера в часточках печінки локалізувались поряд із пошкодженими гепатоцитами та по периферії лімфоцитарних інфільтратів, а також по периферії імуноклітинних «ступінчастих некрозів». Вивчаючи взаємовідносини між клітинами Купфера і клітинами Іто в часточках печінки у хворих із різним значенням ІГА, встановили позитивну кореляцію між площею, яку займають активовані клітини Купфера з ознаками фагоцитозу, й активними клітинами Іто в часточках печінки (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,76$, $p < 0,05$).

У результаті гістологічних, імуногістохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень визначили, що найбільш значущими мікроскопічними ознаками прогресії хронічного вірусного гепатиту у трепанобіоптатах печінки є наявність «балонного» цитолізу гепатоцитів, значної кількості тілець Каунсільмена (гепатоцитів у стані апоптозу) і вогнищ імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, збільшення кількості й протяжності імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення кількості CD-8+ Т-лімфоцитів і CD-68+ макрофагів у внутрішньочасточкових вогнищах імуноклітинного кілінгу і в межових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення числа активованих CD-68+ клітин Купфера з ознаками фагоцитозу в часточках печінки, колагенізація внутрішньочасточкових синусоїдів і центральних часточкових вен, яка посилюється, розширення площі лімфоцитарної інфільтрації й фіброзу портальних трактів.



Гістохімічні, імуногістохімічні й комп'ютерно-морфометричні дослідження визначили найбільш значущі прогностичні показники розвитку фіброзу печінки у хворих на ХВГС: гіперплазія активованих А-SMA позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки і сегментарна колагенізація стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA -позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і портальних трактах, проникнення тонких фіброзних септ із портальних трактів у часточки печінки, збільшення числа портальних трактів із фіброзом різного ступеня виразності. У результаті гістохімічних і гістологічних досліджень основними складовими важкого фіброзу печінки у хворих на ХВГС є збільшення числа перисинусоїдальних клітин Іто, поширена колагенізація стінок внутрішньочасточкових синусоїдів та розширення їхніх отворів, виражений фіброз у зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і в портальних трактах.

Висновки

У результаті зіставлення патогістологічних та імуногістохімічних змін у печінці з клініко-біохімічними показниками доведено, що хворим на вірусний гепатит С, навіть при мінімальних симптомах хвороби та незначних відхиленнях лабораторних показників гепато-біліарних функцій, показана пункційна трепанобіопсія печінки, результати якої найадекватніше показують ступінь виразності вірусіндукованих та імуноклітинних уражень печінки, ступінь активації колагенотворення і прогресії фіброзу печінки.

Під час прогнозування вірогідності розвитку значного фіброзу печінки у хворих на ХВГС слід враховувати збільшення числа активованих А-SMA позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки, а також сегментарну колагенізацію стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і в портальних трактах, проникнення тонких фіброзних септ із портальних трактів у часточки печінки, збільшення кількості портальних трактів із фіброзом різного ступеня.

Список літератури

1. Chronic Hepatitis C Virus Advances in Treatment, Promise for the Future / Shiffman, Mitchell L. (Ed.). – N. Y. : Springer, 2012. – issue XVI. – 332 p.
2. Hepatology International (23rd Annual Conference of APASL March 12–15, 2014). – Brisbane. – 2014. – Vol. 8. – Issue 1. – P. 158.
3. Hepatitis C Virus Testing / M.E. Hassan, Ph.D. Azzazy, M. Karim, B. Sc. Abdel-Hady // Molecular Diagnostics Molecular and Translational Medicine. – 2014. – P. 57–80.
4. Seronegative Hepatitis C Virus Infection / J. Kaźmierczak, A. Pawełczyk, K. Caraballo Cortes, M. Radkowski // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. – 2014. – Vol. 62. – Issue 2. – pp. 145–151.
5. van Helden Hepatitis J. C diagnostics: clinical evaluation of the HCV-core antigen determination / J. van Helden // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 88.
6. Gabr S.A. Prediction of fibrosis in hepatitis C patients: assessment using hydroxyproline and oxidative stress biomarkers / S.A. Gabr, A.H. Alghadir // Virus Disease. – 2014. – Vol. 25. – Issue 1. – pp 91–100.
7. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black et al. // Hepatology. – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435.
8. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C / The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 15–20.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

References

1. Shiffman, Mitchell L. (Ed.) (2012). *Chronic Hepatitis C Virus Advances in Treatment, Promise for the Future*. N. Y. : Springer, XVI.
2. (2014). *Hepatology International*. Proceedings of the 23rd Annual Conference of APASL, (P. 158). Brisbane, 8 (1).
3. Hassan, M. E., Azzazy, Ph. D., Karim, M., & Abdel-Hady, B. Sc. (2014). Hepatitis C Virus Testing. *Molecular Diagnostics. Molecular and Translational Medicine*, 57–80.
4. Kaźmierczak, J., Pawełczyk, A., Caraballo Cortes, K., & Radkowski, M. (2014). Seronegative Hepatitis C Virus Infection. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(2), 145–151. doi: 10.1007/s00005-013-0257-7.
5. van Helden, J. (2014). Hepatitis C diagnostics: clinical evaluation of the HCV-core antigen determination. *BMC Infectious Diseases*, 14, 88. doi:10.1186/1471-2334-14-S2-P88.
6. Gabr, S. A., & Alghadir, A. H. (2014). Prediction of fibrosis in hepatitis C patients: assessment using hydroxyproline and oxidative stress biomarkers. *Virus Disease*, 25(1), 91–100. doi: 10.1007/s13337-013-0182-8.
7. Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., et al. (1981). Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1, 431–435. doi: 10.1002/hep.1840010511.
8. (1994). Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 20, 15–20.
9. Rebrova, O. Yu. (2002). *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]*. Moscow: Media-Sfera. [in Russian].
10. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv :Morion. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Шишкін М.А., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: masiles@mail.ru.

Сведения об авторе:

Шишкин М.А., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: masiles@mail.ru.

Information about author:

Shishkin M.A., MD, PhD, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: masiles@mail.ru.

Поступила в редакцию 17.12.2014 г.



UDC 543.42:615.275.074:547.459.5

K. P. Portna, S. O. Vasyuk

β -alanine spectrophotometric determination in reaction with sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Spectrophotometry, Analysis, Beta-Alanine, 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate, Validation Studies.

Aim. The new spectrophotometric method for the quantitative determination of β -alanine in pharmaceutical formulations has been developed. **Methods and results.** This method is based on the measurement of aqueous β -alanine solutions absorption at 470 nm. The proposed method is actual according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia. The analytical method was optimized and validated by establishing the linearity (the correlation coefficient $r = 1,000$), precision ($RSD\% = 0,806$, $n = 9$) and the accuracy ($\bar{z} = 100,8\%$).

Conclusion. According to the experimental data, the technique can be correctly reproduced and it is suitable for using in laboratories of the State Inspection for Quality Control of Medicines and QCD of the chemical-pharmaceutical enterprises.

Спектрофотометричне визначення β -аланіну за реакцією з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфокислоти

К. П. Портна, С. О. Васюк

З метою вдосконалення контролю якості фармацевтичних препаратів, що містять β -аланін, розробили нову спектрофотометричну методику кількісного визначення β -аланіну в лікарській формі, що ґрунтується на вимірюванні абсорбції водних розчинів β -аланіну за довжини хвилі 470 нм. Доведено відповідність розробленої методики вимогам Державної фармакопеї України за основними валідаційними характеристиками: лінійністю (коефіцієнт кореляції $r = 1,000$), прецизійністю ($RSD\% = 0,806$, $n = 9$), правильністю ($\bar{z} = 100,8\%$), діапазоном застосування (62–138%), робастністю. Статистичні показники підтверджують високу точність і коректність запропонованої методики, а також можливість її застосування в лабораторіях із контролю якості лікарських засобів і відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: спектрофотометрія, кількісне визначення, β -аланін, натрієва сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфокислоти, валідація.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 95–98

Спектрофотометрическое определение β -аланина по реакции с натриевой солью 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты

Е. П. Портная, С. А. Васюк

С целью усовершенствования контроля качества фармацевтических препаратов, содержащих β -аланин, разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения β -аланина в лекарственной форме, которая основана на измерении абсорбции водных растворов β -аланина при длине волны 470 нм. Доказано соответствие разработанной методики требованиям Государственной фармакопеи Украины согласно таким основным валидационным характеристикам: линейность (коэффициент корреляции $r = 1,000$), точность ($RSD\% = 0,806$, $n = 9$), правильность ($z = 100,8\%$), диапазон применения (62–138%), робастность. Полученные статистические показатели свидетельствуют о высокой точности и корректности предложенной методики, а также возможности ее применения в лабораториях контроля качества лекарственных средств и отделах технического контроля хіміко-фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: спектрофотометрия, количественное определение, β -аланин, натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты, валідація.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 95–98

At the current stage of the development of pharmaceutical science and practice, the pharmaceutical market is continually expanding. Available techniques and express analysis methods serve as the main tool in the system of ensuring an appropriate level of drugs quality control. Thus, the British Pharmacopeia (BP) and the United States Pharmacopeia (USP) offer a titrimetric method of quantitative determination of alanine content in a substance, namely, acidimetric titration in non-aqueous medium (titrant – perchlorate acid HClO_4 , medium – a mixture of anhydrous formic acid HCOOH and anhydrous or glacial acetic acid CH_3COOH in the ratio 1:10), with indicating (naphtholbenzoin solution) or potentiometric fixation of the titration end point [1,2]. In spite of high accuracy of the titrimetric analytical methods for determination of drug substances in pharmaceutical compositions, the use of instrumental methods of analysis is more common due to their higher sensitivity. Herewith the chromatographic [3–5] and optical [6,7] methods of analysis of β -alanine are described.

Some of the offered methods require usage of expensive equipment, unobtainable reagents; some are hard in implementing, or are offered only for active pharmaceutical ingredients. Therefore, the expediency of development of new simple valid methods of quantitative determination of β -alanine specifically in pharmaceutical formulations is unquestionable.

The aim of the research

Development and validation of convenient, cost-efficient, sensitive method of quantitative determination of β -alanine in the pharmaceutical formulations through reaction with the sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid and establishment of stoichiometric proportions of the components of the reaction mixture « β -alanine-reagent».

Materials and methodology

Objects of study, reconstitution solutions and equipment

Study subject – medication «Abufen» (Laboratories Bouchara Recordati s.a.s, France), series 13080.

As reagents and solution, sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid with purity qualification CP (chemically pure), 0,01 M solution of NaOH and purified water were used. As a standard, a working reference sample of β -alanine was used.

Analytical equipment used: spectrophotometer Specord 200, electronic scales ABT-120-5DM, volumetric glass ware of class A.

General method of the quantitative determination of β -alanine content

The aliquot part (0,00065 g) of the aqueous solution of β -alanine is poured into a measuring flask of 25,00 ml volume, treated with 1,00 ml of 1,0% aqueous solution of sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid, with 1,50 ml of 0,01 M solution NaOH, and mixed up. A received solution is heated up for 10 minutes on the water-bath under temperature of 60°C, then is cooled down and filled to the mark with the purified water. Absorbance of the test solution is measured at 470 nm against the background of the compensation solution that does not contain any test solution.

Determination of β -alanine in pharmaceutical composition

At determining of the β -alanine in pharmaceutical formulation «Abufen», the exact weighted amount of a tablet mass (about 0,0150 g) is put into a 25,00 ml volumetric flask and filled to the mark with water. The amount of 1,00 ml of the resulted solution is poured into a 25,00 ml volumetric flask, then treated with 1,00 ml of 1,0% aqueous solution of the sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid, 1,50 ml of 0,01 M solution of NaOH, and mixed up. The received reaction mixture is heated up on the water bath at 60°C for 10 minutes, then cooled down and filled to the mark with the purified water. In parallel, the experiment with a working reference solution is carried out.

The calculation of the content of the active agent is performed according to the typical formula:

$$\chi = \frac{A \cdot \rho_{gen}}{A_0 \cdot \rho \cdot l \cdot 100} \cdot k \quad (1.1)$$

where A – absorbance of the testing solution;

ρ_{gen} – tablet mass average, g;

A_0 – absorbance of the reference solution;

ρ – weighted amount of the pharmaceutical formulation, g;

l – layer thickness, cm;

k – nominal ratio based on dilutions and the reference solution concentration.

Results and discussion

For the development of a method of quantitative determination of β -alanine based upon its reaction with the sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid, there have been studied the factors affecting the character of the absorbance spectrum and the value of absorbance, in particular – the nature of the solution medium, the amount of added reagents, pH of the reaction mixture, conduction period of the reaction and the reaction products resistance in time. When choosing a solution medium, a solubility of the testing substances, reagents and the maximum value of absorbance of the resulted solution were taken into account.

It was experimentally established that the reagent interacts

with β -alanine in the aqueous medium to form a colored composition with maximum light absorbance at 470 nm (fig. 1). Given that, the optimum amount of 1,0% reagent needed to form the reaction resultant with maximum absorbance is 1,00 ml.

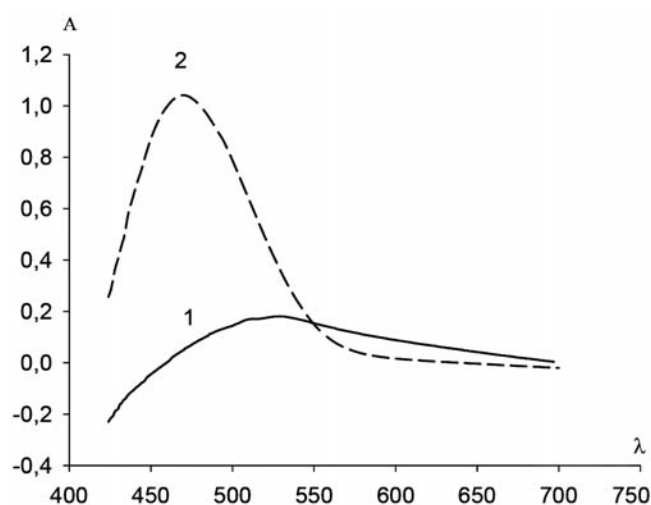


Fig. 1. Absorption spectra of: 1 – aqueous solution of the 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate, 2 – reaction resultant of β -alanine with 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate.

For more complete conduction period of reaction it is necessary to prepare an alkaline medium and heat it on the water bath. It was experimentally established that the maximum absorbance was reached with adding of 1,50 ml of 0,01 M NaOH solution and heating the reaction mixture for 10 min at 60°C.

Target values of the detection threshold and molar absorption coefficient are indicative of a high sensitivity of the reaction (table 1).

Table 1

Optical specifications and basic parameters of linear dependency of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate and β -alanine reaction

Molar absorbance rate ϵ	3330,3
Sendel factor W_s	0,0267
Detection threshold C_{min} (mcg/ml)	1,33
Equation of linear regression	$Y = bX + a$
Slope coefficient $b \pm (s_b)$	$0,3377 \pm (0,0018)$
Intercept term of a linear regression $a \pm (s_a)$	$0,0109 \pm (0,0048)$
Residual standard deviation $S_{x,0} \%$	0,170
Correlation coefficient r	1,000

Establishment of the stoichiometric ratios of components of the reaction mixture « β -alanine – sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid» was performed by means of the most common methods: by isomolar series and the molar-ratio method (saturation method) [8].

Isomolar series method is based on identifying of correlation between isomolar concentrations of the reacting agents that correspond to the maximum output of the compounds developed. Given that, the resultant output-solution composition curve is characterized by the turning point, which location is associated with stoichiometric factors m and n of the reaction resultant $M_m R_n$ (fig. 2).

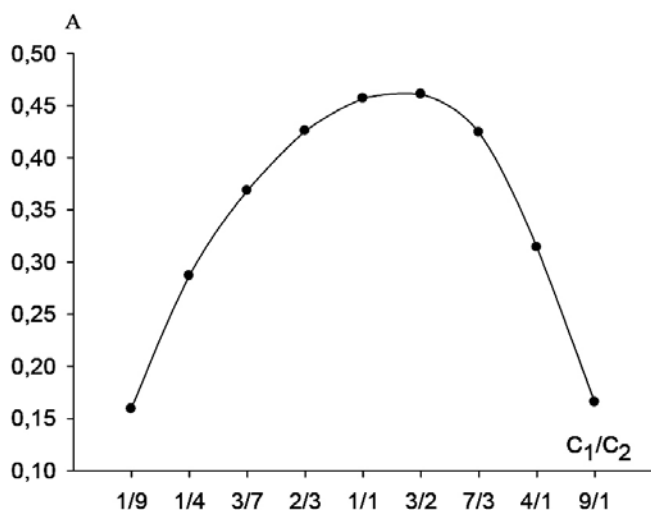


Fig. 2. Dependence diagram of the absorbance from the composition of the isomolar solution (C_1 – 0,007 M solution of β -alanine, C_2 – 0,007 M solution of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate).

The essence of the molar-ratio method lies in establishing of the dependency relation of the absorbance value and the concentration of one of the components with the constant concentration of the other component and vice versa. The correlation is established with the help of the transverse line lowered from the intersection of two curves (fig. 3).

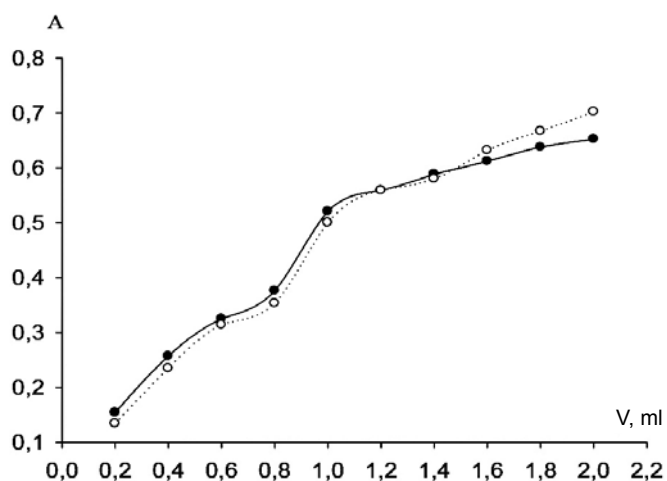


Fig. 3. Saturation curves: 1 – β -alanine at constant concentration of the reagent (1,00 ml 0,007 M solution); 2 – reagent at constant concentration of β -alanine solution (1,00 ml 0,007 M solution).

Stoichiometric ratios of the reactants of «1,2-naphthoquinone-4-sulfonate- β -alanine» obtained by the method of isomolar series and saturation method definitely agree with each other and make up 1:1, accordingly.

Determination of the main validation characteristics

Linearity was determined within the range of concentrations, in which a subjection to the Beer's law was observed. The solutions with the established concentration obtained by diluting of the reference solution of β -alanine were determined by the introduced general procedure. On the basis of the obtained data, a dependence diagram of absorbance and concentration of a testing substance was drawn (fig. 4), and the parameters of linear dependency were calculated (table 1).

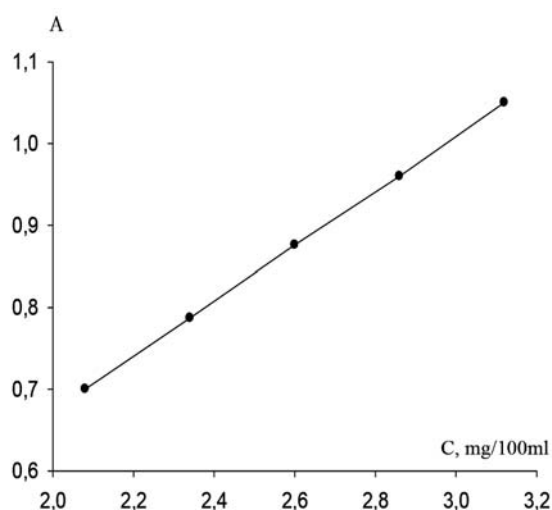


Fig. 4. Absorbance – β -alanine concentration dependency diagram.

The numeric indicators of linear dependency, obtained in line with regulations of SPU (State Pharmacopoeia of Ukraine), showed that all requirements as to the parameters to linear dependency have been met; thereby the technique linearity can be confirmed across the range of the selected concentrations [9].

According to SPU, the procedure used is *accurate on the level of convergence*, in case one-sided confidence interval (Δ_{xr}) does not exceed a maximum permissible uncertainty of analysis ($\Delta_{As}\%$). Basing on the data presented in the table 2, the technique is regarded accurate.

Table 2

Determination of the accuracy of the quantitation of β -alanine in tablets «Abufen»

Metrological characteristics					
$\bar{\chi}$	S	RSD, %	Δ_{xr}	$\Delta_{\bar{x}_r}$	$\Delta_{As}\%$
0,402	$3,24 \cdot 10^{-3}$	0,806	1,49	0,499	3,20

Accuracy of the results was established by the addition method. In regard to the condition $|\bar{Z} - 100| \leq \Delta_z$, the difference $|\bar{Z} - 100|$ is statistically significant, in this case SPU recommends to use a criterion of practical insignificance of the obtained systematic inaccuracy as regards to a maximum permissible uncertainty of analysis. The procedure is considered correct, as the condition $|\bar{Z} - 100| \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}\%$ is met [9]. The obtained data are given in Table 3.

Table 3

Determination of the validity of the quantitation of β -alanine in tablets «Abufen»

Metrological characteristics					
$\bar{Z} (n=9), \%$	RSD, %	$ \bar{Z} - 100 $	Δ_z	$\Delta_{\bar{z}}$	$\Delta_{As}\%$
100,8	0,605	0,800	1,12	0,375	3,20

The application range of the analytical procedure is the interval between the minimum and maximum concentrations of the testing substance, for which it was shown that the procedure exhibits a required linearity, validity and accuracy. Based on

the results of the undertaken study, the application range for the developed methodology is 62–138 % and ranges within the performance period for the procedures of quantitative determination according to SPU requirements (80–120%) [9].

Robustness assessment was carried out at the stage of technique development, as well as there were determined the stability of testing solutions in time and the influence of the quantity of the added reagents on the results of the determination. It was established that the test colored solutions are stable for no less than 60 min, and variations in the quantity of added reagent (a solution of the sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid) within ± 10 –20% do not affect the value of the absorbance.

Conclusions

1. There has been developed a highly sensitive, cost-effective and convenient spectrophotometric method of quantitative determination of β -alanine content in the pharmaceutical formulation.

2. By means of the method of isomolar series and saturation method, there have been established stoichiometric ratios of the reaction mixture components of « β -alanine-the sodium salt of 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid», which made up 1 : 1.

3. It has been proved that the developed technique of the quantitative determination based on such characteristics as linearity, accuracy, validity, application range and robustness, is consistent and features easiness in implementation and availability; hence, it can be used in Quality Control procedures for medicines.

References

1. (2003). United States Pharmacopeia 26. – USP Convention Inc. Rockville.
2. (2000). British Pharmacopeia / Her Majesty's Stationery Office. London.
3. Abe, T, Kurozumi, Y, Yao, WB, & Ubuka, T. (1998) High-performance liquid chromatographic determination of beta-alanine, beta-aminoisobutyric acid and gamma-aminobutyric acid in tissue extracts and urine of normal and (aminoxyl)acetate-treated rats. *Journal of Chromatography B*, 712(1), 43–49. doi: 10.1016/S0378-4347(98)00154-6.
4. Van Kuilenburg, A. B., Stroomer, A. E., Peters, G. J., Van Genip, A. H. (2001) Simultaneous determination of F- β -alanine and β -alanine in plasma and urine with dual-column reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 759(1), 51–61. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00203-1.
5. Baxter, J. H. & Johns, P. W. (2012) Determination of Free Arginine, Glutamine, and β -alanine in Nutritional Products and Dietary Supplements. *Food Analytical Methods*, 5(4), 821–827. doi: 10.1007/s12161-011-9318-x.
6. Oshkaya, V. P. (1974). Ningidrinovye reakcii [The ninhydrin reactions]. Riga: Zinatne [in Latvia].
7. Korzhova, A. S. (2005) *Analiz likarskykh rehovyn z pervynnoiu alifatychnoiu aminohrupoiu ta soi slabkykh orhanichnykh kyslot po reaktsii z 1,3-dymetyl-aloksanom ta pokhidnymy benzoilhidrazonu-1,4-benzokhinonoksymu* (Dis...kand. farm. nauk). [Drug substances analysis with primary aliphatic amino group and salts of weak organic acids in reaction with 1,3-dimethyl-alloxan and derivative of benzoilhidrazon-1,4-benzohynoxym. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhya. [in Ukrainian].
8. Bulatov, M. I., & Kalinkin, I. P. (1986) *Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza* [The practical guide to photometric methods of analysis]. Leningrad: Himiya. [in Russian].
9. (2008) *Derzhavna Farmakopeja Ukrainy. Dopovnennja 2*. [Ukrainian Pharmacopoeia. Addition 2]. Harkiv. [in Ukrainian].

Information about authors:

Vasyuk S.O., PhD, PharmDr., Professor, Head of Analytical Chemistry Department of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Portna K.P., Post-graduate Student of Analytical Chemistry Department of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: kate-portnaya@ukr.net.

Відомості про авторів:

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Портна К.П., очний аспірант каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kate-portnaya@ukr.net.

Сведения об авторах:

Васюк С.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Портная Е.П., очный аспирант каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет,

E-mail: kate-portnaya@ukr.net.

Поступила в редакцию 07.11.2014 г.



UDC 547.873'856.1:615.277.3]-047.72:167

I. S. Nosulenko, O. Yu. Voskoboynik, O. M. Antypenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko

Methodology for prediction of anticancer action of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazolin-6-yl)thiones via QSAR and docking studies

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: Quinazolines, Triazines, Casein Kinase II, Quantitative Structure-Activity Relationship, Molecular Docking Simulation.

Aimed to elaborate new group of protein kinase inhibitors we conducted receptor-based screening (docking, QSAR modeling) and biochemical testing for derivatives of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thiones.

Methods and results. This study allowed identifying of new potential anticancer compounds among (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thiones' derivatives.

Conclusion. Obtained data may be used for the development of more active and selective inhibitors of protein CK2 kinase. Besides that QSAR-models which were created may be used for planning of chemical modification of structure aimed to creation of new anticancer agents.

Методологія пошуку протипухлинної дії (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)тіонів за допомогою QSAR і докінгових досліджень

I. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойник, О. М. Антипенко, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко

З метою розробки нової групи інгібіторів протеїнкіназ виконали рецептор-орієнтований віртуальний скринінг (докінг, QSAR-моделювання) та біохімічне тестування ряду похідних (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіону. Встановили, що ці сполуки є перспективними об'єктами для розробки активних і селективних інгібіторів протеїн КК2 кінрази. Здійснене дослідження дало можливість зробити значний внесок у пошук нових ефективних протипухлинних сполук у ряду (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіонів та може використовуватися як теоретичне підґрунтя для структурної оптимізації, що спрямовано на створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: хіназоліни, триазини, казеїн кіназа II, кількісна характеристика взаємозв'язку структура – активність, молекулярний докінг.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 99–104

Методология поиска противоопухолевого действия (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил)тионов с помощью QSAR и докинговых исследований

I. С. Носуленко, А. Ю. Воскобойник, А. Н. Антипенко, Г. Г. Берест, С. И. Коваленко

С целью разработки новой группы ингибиторов протеинкиназы провели рецептор-ориентированный виртуальный скрининг (докинг, QSAR-моделирование) и биохимическое тестирование для ряда производных (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил)тиона. Установлено, что данные вещества являются перспективными для разработки более активных и селективных ингибиторов протеин КК2 киназы. Проведенное исследование позволило внести значительный вклад в поиск новых эффективных противоопухолевых соединений в ряду (2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил)тионов и может быть использовано в качестве теоретической базы для структурной оптимизации, направленной на создание новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: хиназолины, триазины, казеин киназа II, количественная характеристика взаимосвязи структура – активность, молекулярный докиннг.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 99–104

It is well known, that derivatives of quinazoline have significant anticancer potential, that has been proved by our previous articles [2,10,11], and also by many other researchers. What is even more persuasive, that based on quinazoline skeleton a set of anticancer drugs is being used as an inhibitor of the tyrosine kinase activity associated with EGFR (epidermal growth factor receptor), HER2/neu (Human EGFR type 2), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the RET-tyrosine kinase, (Erlotinib, Lapatinib, Vandetanib) [1,4–6]. In most cases such drugs are prescribed to treat Non-small lung cancer, generally in combination with other drugs (Capecitabine, Letrozole, Gemcitabine, others).

Such, without any doubt focused search of a new active anticancer compound, among quinazoline derivatives is a cutting-edge theme.

So the aim of our work was to reveal the probable mechanism of action based on QSAR-analysis, docking and interaction with

available protein kinase, namely CK2 [18]. To find out reliable QSAR-model is the task, solving with, would help a lot for future work not only for our research group, but for many others too.

Materials and methods

Anticancer activity. The library of compounds, that consists of 76 derivatives of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thiones was obtained, as a part of PhD research. A range of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thiones is a promising object for a search of effective anticancer compounds. Cooperating with international research program (Development Therapeutic Program, DTP) of National Cancer Institute (NCI) these derivatives were preliminary tested *in vitro* for 60 cancer cell lines at a concentration of 10^{-5} M [3]. Some of them were investigated for dose dependent action in 5 concentrations (10^{-4} - 10^{-8} M). But the amount of those compounds is not enough to built QSAR-model. Detailed description of the procedure is written in <http://dtp.nci.nih.gov/>. So data of

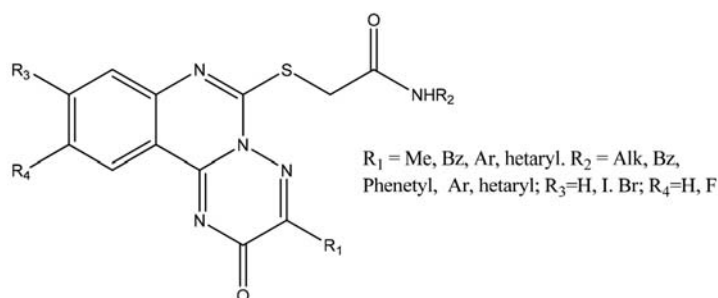


Fig. 1. Base core of structures used for QSAR calculations.

growth percent inhibition of cell lines in one concentration was used to build the QSAR model.

Main skeleton with radicals chosen for this work, to built QSAR models is displayed in *fig. 1*. The detailed description of the synthesis and structure elucidation is presented in our previous papers [2,10,11].

QSAR and statistical analysis. First of all, all molecules were built by MarvinSketch 6.3.0 [12]. Then they were preliminary optimized by program HyperChem8.0.8 using molecular mechanical MM+ algorithm combined with semi-empirical PM3 molecular modeling method with a maximum number of cycles and Polak-Ribiere (Conjugate Gradient) algorithm. Molecular mechanics has been used to produce more realistic geometry values for the majority of organic molecules owing to the fact of being highly parameterized. The next step was a re-optimization of the MM+ optimized structures by applying semi-empirical PM3 molecular modeling method. Obtained files were further used for calculations.

Descriptors were calculated using Dragon (> 1600 descriptors). The definition of all used molecular descriptors and the calculation procedures were summarized elsewhere [16,17]. Optimized structures were also used for calculation of additional important quantum-chemical parameters (final heat of formation, total energy, electronic energy, core-core repulsion, ionization potential, homo, lumo), that were also used as descriptors. MOPAC2012 was used to do mentioned computations [15]. Besides, scoring functions obtained by Autodock4 to CK2 kinase was added as a separate descriptor. It is a crucial parameter as it estimates the free energy of ligand binding to the receptor.

The correlation coefficients for all pair of descriptor variables used in the models were evaluated to identify highly correlated descriptors in order to detect redundancy in the data set. Hence, descriptors with constant variables and near-constant variables were excluded from the further consideration ($r \geq 0.95$).

The genetic algorithm (GA) and multiple linear regression analysis (MLRA) were used to select the descriptors and to generate the correlation models that relate the structural features to the cell growth percent of different cancer cell lines. The combination of the GA-MLRA technique was applied to obtain the best descriptors among 1671 calculated overall (DRAGON, MOPAC2012, Autodock4), and to construct QSAR models using the QSARINS 2.2.1 [8].

Calculation of QSAR-models was conducted separately for each line of non-small lung cancer (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522). Growth percent according to the NCI protocol wasn't converted to any other value, it was used in original version to built models. Some cell lines were given the value of -999, which means, that they were not tested.

Preliminary calculation was made to find the cancer line, which according to the statistical parameters correlated with the calculated descriptors most accurately. Thus, the amount of generation algorithm setup was set until 5 descriptors, and generation per size was established to the value of 500, and the division into training and test sets was performed automatically at a ratio of 80 to 20 percent relatively. Models, which showed statistical significance according to the parameters at a higher level ($r^2 \geq 0.5$), were selected for a more thorough rendering. For these lines the following options were given: the amount of generation algorithm setup was set until 7 descriptors, and generation per size was established to the value of 10000. Seventy-six derivatives of (2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl) thiones were spited into training and test sets and the division, was made such, as to establish equal distribution of substances of high and moderate percentage of inhibition of cell growth.

Docking. Receptor-oriented flexible docking was performed by software package Autodock 4.2.6 [13]. Ligands and macromolecules were prepared by software packages Vega ZZ (command line) [14] and MGL Tools 1.5.6 [13]. Autodock works with ligands and receptor molecules of PDBQT format, containing the coordinates of atoms and partial charges. Mol2 format was converted to PDBQT by means of Vega program, hydrogen atoms from non-polar atoms were removed and force field AUTODOCK was added. Changing of the receptor format from PDB to PDBQT and formation of the cards for docking was carried out in programs MGL Tools and AutoGrid.

The catalytic subunit of protein kinase CK2 was chosen as the target for the docking, namely, CK2 kinase, that was crystallized with inhibitor CX-494 (PDB code 3NSZ) [7]. Water molecules, ions and ligands were deleted from original PDB file.

The following parameters were set for the docking: step of forward movement equal 2 Å, quaternion angle – 50°, the torsion angle – 50°. The degree and coefficient of torsion freedom were 2 and 0.274 respectively. Cluster tolerance – 2 Å. External energy of the grid – 1000, the maximum initial energy – 0, the maximum number of attempts – 10000. The number of structures in the population – 300, the maximum number of stages assessing energy – 1000000, the maximum number of generations – 27000, the number of structures that move to the next generation – 1, the level of genetic mutations – 0.02, crossover rate – 0.8, way of crossover – arithmetic. α -Parameter of Gaussian distribution was equal to 0, β -parameter of Gaussian distribution – 1. The number of iterations of Lamarck genetic algorithm search is 10 for each ligand.

Visual analysis of compounds' interaction with amino acid residues of ATP-binding pocket of protein kinase CK2 was performed in the program Discovery Studio Visualizer 4.0.



Inhibition of protein kinase. Expressed in insect cells Sf21 (Upstate-Millipore) human CK2 kinase domain was used for *in vitro* test. Compounds' inhibitory activity to protein kinase CK2 was determined by inclusion of radioactive phosphorus in the peptide substrate during its kinase phosphorylation in the presence of γ -³²P-ATP [9].

The total volume of the reaction mixture was 30 μ L. First to 3 μ L of reaction buffer (200 mM of Tris-HCl (pH 7.5), 500 mM KCl, 100 mM MgCl₂) was added 0.5 μ L of peptide substrate solution (RRRDDDDSDDD (New England Biolabs), 135 μ M), 15.5 μ L of water and 0.05 μ L of protein solution (0.01 protein kinase relative activity). Then 1 microliter of inhibitor was added and after 3 minutes the reaction was initiated by adding to 20 μ L of reaction mixture volume 10 μ L 150 μ M ATP solution, which also contained 1 microcurie of γ -³²P-ATP. The final concentration of ATP in the reaction mixture was 50 μ M. The reaction mixture was incubated for 30 min at 30 °C. Reaction was stopped by adding 8 μ L of 5% phosphoric acid. The entire volume of sample was carried over onto a P-cellulose filter «Whatman P81», which were washed three times for 5 min with 0.75% phosphoric acid. Filters were dried, and their radioactivity was measured on a scintillation counter PerkinElmer Tri-Carb 2800-TR. As a negative control we used a sample of 1 μ L DMSO (final concentration was 3.8%) instead of the inhibitor. The degree of inhibition of protein kinase was determined by the ratio of ³²P in samples with inhibitor and in his absence.

Results and Discussion

According to the GA-MLRA we have obtained two good predictive models of non-small lung cancer (cell line EKVX and NCI-H522). The obtained equations consist of 6 descriptors. Most of the descriptors, used in models are among 3D ones (RDF, 3D-MoRSE, WHIM and GETAWAY descriptors). Such, it is clear, that not only presence of pharmacophore is important for biological activity, but also its spatial arrangement.

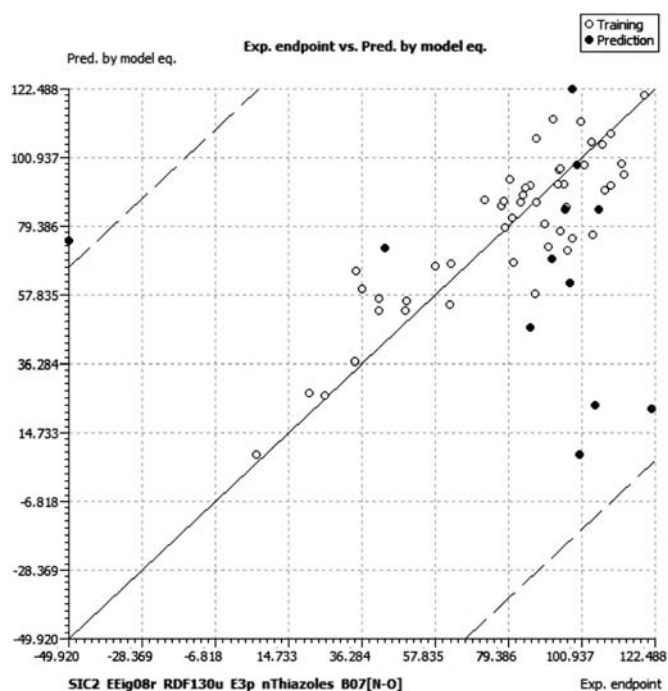


Fig. 2. Correlation of predicted versus experimental GP for model of non-small cell lung cancer, cell line NCI-H522 (Eqn.1)

$$GP = 192.6738(\pm 98.2228) \times SIC2 + 28.0662(\pm 20.2474) \times EEig08r - 8.1859(\pm 2.2395) \times RDF130u - 145.1481(\pm 57.7604) \times E3p - 45.6237(\pm 12.5782) \times nThiazoles + 51.2009(\pm 22.3854) \times B07[N-O] - 132.9902(\pm 102.6973) \quad (Eqn.1)$$

Statistical data: training set ($n=49$; $r^2=0.7583$; RMSE tr=13.3049; $s=14.3709$; $F=21.9629$; $Q^2_{LOO}=0.6945$); prediction set ($n=12$; $r^2=0.6951$; RMSE ext = 61.7888), where GP – growth percent, n – number of studied compounds, r^2 – squared regression coefficient, RMSE – root mean square error, F – variance ratio, Fisher coefficient, Q^2_{LOO} – weighted correlation coefficient by leave-one out method, and s – standard error.

According to the equation, higher value of SIC2, EEig08r and B07[N-O] is responsible for higher growth percent and responsively for lower anticancer activity. While higher value of RDF130u, E3p and nThiazoles decreases growth percent.

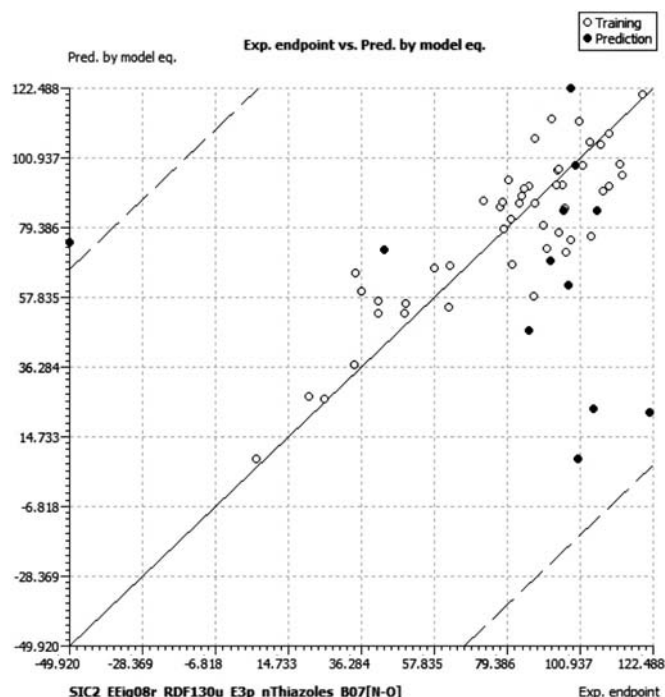


Fig. 3. Correlation of predicted versus experimental GP for model of non-small cell lung cancer, cell line EKVX (Eqn.2)

$$GP = 3.9897(\pm 2.2446) \times RDF145u - 4.6468(\pm 0.808) \times RDF080e - 27.9718(\pm 17.9189) \times Mor16v + 47.6055(\pm 21.3013) \times Mor19v - 767.041(\pm 377.4656) \times G2m - 30.5949(\pm 13.5572) \times H-048 + 267.3181(\pm 69.2583) \quad (Eqn.2)$$

Statistical data: training set ($n=48$; $r^2=0.7878$; RMSE tr=10.0414; $s=10.8460$; $F=25.9905$; $Q^2_{LOO}=0.7098$); prediction set ($n=13$; $r^2=0.7177$; RMSE ext = 22.5403).

Significance of descriptor contribution can be seen in table 1. The QSAR model containing only one descriptor has value of $r^2=0.3981$. It consists of RDF080e descriptor, that corresponds to radial distribution function – 8.0/weighted by atomic Sanderson electronegativities. It is among the RDF descriptors, obtained by radial basis functions centered on different interatomic distances (from 0.5A to 15.5 A).

Ranking ligand binding was performed by the energy of the kinase domain. It uses a scoring function program of Autodock4.

Statistical characteristics of multi-variable model (cell line EKVX)

Desc. amount	Descriptors	Training set				
		r^2	RMSE tr	s	F	Q^2_{100}
1	¹ RDF080e	0,3981	16,9119	17,2679	31,09	0,3446
2	RDF080e ² R6p+	0,5168	15,1532	15,6396	24,5989	0,443
3	FINAL HEAT OF FORMATION RDF080e ³ HATS2p	0,5798	14,1317	14,7464	20,6932	0,5081
4	⁴ MATS2p ⁵ RDF080u ⁶ RDF010v ⁷ Hypertens-80	0,6076	13,6547	14,4097	17,0355	0,5295
5	⁸ BELp2 ⁹ RDF100u RDF080e ¹⁰ E1s ¹¹ R1v	0,7276	11,3769	12,1447	22,9742	0,6359
6	¹² RDF145u RDF080e ¹³ Mor16v ¹³ Mor19v ¹⁴ G2m ¹⁵ H-048	0,7878	10,0414	10,846	25,9905	0,7098

Note: ¹RDF080e – Radial Distribution Function – 8.0/weighted by atomic Sanderson electronegativities; ²R6p+ – R maximal autocorrelation of lag 6/weighted by atomic polarizabilities; ³HATS2p – leverage-weighted autocorrelation of lag 2/weighted by atomic polarizabilities; ⁴MATS2p – Moran autocorrelation – lag 2/weighted by atomic polarizabilities; ⁵RDF080u – Radial Distribution Function – 8.0/unweighted; ⁶RDF010v – Radial Distribution Function – 1.0/weighted by atomic van der Waals volumes; ⁷Hypertens-80 – Ghose-Viswanadhan-Wendoloski antihypertensive-like index at 80%; ⁸BELp2 – Lowest eigenvalue n. 2 of Burden matrix/weighted by atomic polarizabilities; ⁹RDF100u – Radial Distribution Function – 10.0/unweighted; ¹⁰E1s – 1st component accessibility directional WHIM index/weighted by atomic electrotopological states; ¹¹R1v – R autocorrelation of lag 1/weighted by atomic van der Waals volumes; ¹²RDF145u – corresponds to: Radial Distribution Function – 14.5/unweighted; ¹³Mor16v, Mor19v – 3D-MoRSE – signal 16/19/weighted by atomic van der Waals volumes; ¹⁴G2m – 2st component symmetry directional WHIM index/weighted by atomic masses; ¹⁵H-048 – H attached to C2(sp3)/C1(sp2)/C0(sp).

Scoring function Autodock4 evaluates the free energy of ligand binding to the receptor in kcal/mol, smaller values correspond to more potent inhibitors.

In the table 2 ten compounds with the best affinity are present. We also show hydrogen bonds that were observed in the docking study with the residues of CK2 kinase.

For *in vivo* test on CK2 kinase we have selected two compounds. Namely, *N*-(2-fluorobenzyl)-2-((3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio)acetamide (MTB-67) with mean value of scoring function and 2-((2-oxo-

3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio)acetamide (MTB-13) with moderate scoring function. Second one turned to be quite active. Such, the percentage of rest of kinase activity, in concentration 33 μ M is 80 and 4 respectively. Cell growth percent of EKVX cell line according to the NCI protocol of *N*-(2-fluorobenzyl)-2-((3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio)acetamide is 89.22 and predicted by equation is 75.51. Such figures are comparable to measurements with CK2 kinase.

Table 2

Some of the active compounds according to the docking study

№ Comp. (№ NCI)	Chemical formula	Scoring function	Hydrogen bond	cell line EKVX		cell line NCI-H522	
				Exp.	Pred.	Exp.	Pred.
MTB-97 754975		-10,96	LYS68, VAL116, ASN118	101,15	91,28	85,87	92,29
MTB-100 754976		-10,53	VAL116	77,80	73,11	41,24	56,87
MTB-36 752628		-10,27	VAL116	25,61	16,93	-49,92	74,97
MTB-62 753035		-10,22	HIS160, ASP175, GLU114	97,36	104,32	104,33	76,90

Table 2 (Continued)

№ Comp. (№ NCI)	Chemical formula	Scoring function	Hydrogen bond	cell line EKVX		cell line NCI-H522	
				Exp.	Pred.	Exp.	Pred.
MTB-70 753040		-10,05	VAL116	103,47	98,28	83,69	89,31
MTB-52 753027		-9,95	GLU114	67,95	92,36	91,22	73,05
MTB-60 753033		-9,88	HIS160, ASP175	31,44	22,80	62,5	67,99
MTB-59 753032		-9,86	ASP175, GLU114	111,06	92,99	92,27	69,22
MTB-66 752624		-9,86	GLU114	73,85	82,89	-	77,43
MTB-67 753037		-9,77	VAL116, ASN118, GLU114	89,22	75,51	113,34	95,68
MTB-128 754998		-9,30	LYS68, VAL116, HIS160	95,89	99,58	107,94	90,87
MTB-121 (-)		-9,01	LYS68, VAL116	-	110,98	-	3,73
MTB-123 754989		-8,63	LYS68, VAL116	91,32	95,34	77,43	86,13
MTB-13 (-)		-8,13	LYS68, ARG47	-	80,48	-	118,55

References

1. Barbosa, M. L., Lima, L. M., Tesch, R., Sant'Anna, C. M., Totzke, F., Kubbutat, M. H., et al. (2014). Novel 2-chloro-4-anilinoquinazoline derivatives as EGFR and VEGFR-2 dual inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 71, 1–14. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.10.058.
2. Berest, G. G., Voskoboynik, O. Y., Kovalenko, S. I., Antypenko, O. M., Nosulenko, I. S., Katsev, A. M., & Shandrovskaia, O. S. (2011). Synthesis and biological activity of novel *N*-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 6066–6074. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.10.022.
3. Boyd, M. R. (1997). The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. Concept, implementation and operation. *Humana Press*, 2, 23–43.
4. Cao, C., Albert, J. M., Geng, L., Ivy, P. S., Sandler, A., Johnson, D. H., & Lu, B. (2006). Vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor azd2171 and fractionated radiotherapy in mouse models of lung cancer. *Cancer Res.*, 66(23), 11409–11415.
5. Carlomagno, F., Vitagliano, D., Guida, T., Ciardiello, F., Tortora, G., Vecchio, G., et al. (2002). ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.*, 62(24), 7284–7290.
6. Denny, W. A. (2001). The 4-anilinoquinazoline class of inhibitors of theerbB family of receptors tyrosine kinases, II. *Farmacologia*, 56, 51–56.
7. Ferguson, A. D., Sheth, P. R., Basso, A. D., Paliwal, S., Gray, K., Fischmann, T. O., & Le, H. V. (2011). Structural basis of CX-4945 binding to human protein kinase CK2. *FEBS Letters.*, 585(1), 104–110. doi: 10.1016/j.febslet.2010.11.019.
8. Gramatica, P., Chirico, N., Papa, E., Cassani, S., & Kovarich, S. (2013). QSARINS: A new software for the development, analysis, and validation of QSAR MLR models. *Journal of Computational Chemistry, Software news and updates*, 34, 2121–2132. doi: 10.1002/jcc.23361.
9. Hastie, C. J., McLaughlan, H. J., & Cohen, P. (2006). Assay of protein kinases using radiolabeled ATP: a protocol. *Nature Protocols*, 1(2), 968–971. doi: 10.1038/nprot.2006.149.
10. Kovalenko, S. I., Nosulenko, I. S., Voskoboynik, A. Y., Berest, G. G., Antypenko, L. N., Antypenko, A. N., & Katsev, A. M. (2012). Substituted 2-[(2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides with thiazole and thiazolidine fragments: synthesis, physicochemical properties, cytotoxicity, and anticancer activity. *Sci. Pharm.*, 80(4), 837–85. doi: 10.3797/scipharm.1208-07.
11. Kovalenko, S. I., Nosulenko, I. S., Voskoboynik, A. Y., Berest, G. G., Antypenko, L. N., Antypenko, A. N., & Katsev, A. M. (2013). Novel *N*-aryl(alkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, COMPARE analysis and docking. *Med. Chem. Res.*, 22, 2610–2632. doi: 10.1007/s00044-012-0257-x.
12. Marvin Sketch version: 6.3.0, (2014), Chem Axon. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>.
13. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. & Olson, A. J. (2009). Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, 16, 2785–2791.
14. Pedretti, A., Villa, L., & Vistoli, G. (2014). VEGA – An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming. *J.C.A.M.D.*, 18, 167–173.
15. Stewart, J. J. P. (2012). MOPAC2012. S.C. Chemistry. Retrieved from <http://openmopac.net/MOPAC2012.html>.
16. Todeschini, R., & Consonni, V. (2000). *Handbook of Molecular Descriptors*. Mannhold R., Kubinyi H., Timmerman H. (Eds.). Weinheim, New York.
17. Todeschini, R., & Consonni, V. (2003). DRAGON software for the Calculation of Molecular Descriptors, web version 3.0 for Windows.
18. Vangrevelinghe, E., Zimmermann, K., Schoepfer J., Portmann, R., Fabbro, D., & Furet, P. (2003). Discovery of a potent and selective protein kinase CK2 inhibitor by high-throughput docking. *J. Med. Chem.*, 46(13), 2656–2662. doi: 10.1021/jm030827e.

Information about authors:

Nosulenko I.S., Post-graduate Student of Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Voskoboynik O.Y., Associate Professor of Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, PhD.
Antypenko O.M., Post-graduate Student of Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Berest G.G., Associate Professor of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Post-graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, PhD.
Kovalenko S.I., Head of Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences, E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com.

Відомості про авторів:

Носуленко І.С., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Воскобойник О.Ю., к. фарм. н., доцент каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Антипенко О.М., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Берест Г.Г., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Коваленко С.І. д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com.

Сведения об авторах:

Носуленко И.С., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Воскобойник А.Ю., к. фарм. н., доцент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Антипенко А.Н., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Берест Г.Г., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Коваленко С.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com.

Поступила в редакцию 25.11.2014 г.

Н. С. Михайловська, І. О. Шевченко, О. О. Зеленіна

Патогенетичний взаємозв'язок ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, остеопороз, остеопенічний синдром, кальцифікація атерому, остеопротегерин.

Актуальність проблеми ішемічної хвороби серця, коморбідної з остеопорозом, зумовлена збільшенням поширеності, відсутністю своєчасного виявлення, профілактики, тяжкими ускладненнями та суттєвим впливом на якість життя пацієнтів. З метою висвітлити та узагальнити сучасний погляд на патогенетичний взаємозв'язок ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому здійснили огляд спеціалізованої літератури. Встановили, що ішемічна хвороба серця й остеопороз мають спільні фактори ризику (гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем, маса тіла, нерациональне харчування тощо) та механізми прогресування із залученням каскаду прозапальних цитокінів, остеопротегерину, ендотеліальної дисфункції, естрогенів, дефіциту кальцію, ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової системи.

Патогенетическая взаимосвязь ишемической болезни сердца и остеопенического синдрома

Н. С. Михайловская, И. О. Шевченко, О. О. Зеленина

Актуальность проблемы ишемической болезни сердца, коморбидной с остеопорозом, обусловлена увеличением распространенности, отсутствием своевременной диагностики, профилактики, тяжелыми осложнениями и значительным влиянием на качество жизни пациентов. С целью представить и обобщить современный взгляд на патогенетическую связь ишемической болезни сердца и остеопенического синдрома провели обзор специализированной литературы. Установили, что ишемическая болезнь сердца и остеопороз имеют общие факторы риска (гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, масса тела, нерациональное питание и т.д.) и механизмы прогрессирования с вовлечением каскада провоспалительных цитокинов, остеопротегерина, эндотелиальной дисфункции, эстрогенов, дефицита кальция, ренин-ангиотензин-альдостеронової та симпатической нервной системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, остеопороз, остеопенический синдром, кальцификация атеромы, остеопротегерин.
Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 105–110

Pathogenetic relationship between coronary heart disease and osteopenic syndrome

N. S. Mykhailovskaya, I. O. Shevchenko, O. A. Zelenina

The importance of the comorbidity problem of coronary heart disease and osteoporosis is caused by the rising prevalence, lack of early detection, prevention, severe complications and significant impact on the quality of life of the patients.

Aim. In order to compile and submit a current point of view on the pathogenetic relationship between the coronary heart disease and the osteopenic syndrome we reviewed specialized literature.

Conclusion. We established that coronary heart disease and osteoporosis have common mechanisms of progression involving a cascade of proinflammatory cytokines, osteoprotegerin, endothelial dysfunction, estrogen, calcium deficiency, the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous system.

Key words: Myocardial Ischemia, Osteoporosis, Osteopenia, Vascular Calcification, Osteoprotegerin.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 105–110

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації й смертності населення та залишається однією з найбільш актуальних проблем кардіології [1]. Згідно зі статистичними даними країн світу, різні клінічні форми ІХС реєструють у 15–20% дорослого населення. У нашій країні саме вона на 66,8% (у містах – на 63,9%, в селах – на 71,1%) визначає рівень смертності від хвороб системи кровообігу всього населення і на 53,8% працездатної когорти [1,2]. Сьогодні актуальною проблемою сучасної медицини є виявлення спільних патогенетичних механізмів ІХС і супутніх захворювань для вироблення комплексного та індивідуального підходу до лікування й профілактики коморбідної патології.

Поряд з ІХС в останні роки особливого медико-соціального значення набула проблема остеопорозу, що зумовлено збільшенням поширеності цього захворювання у зв'язку зі старінням населення, відсутністю своєчасного виявлення,

профілактики, тяжкими ускладненнями та суттєвим впливом на якість життя пацієнтів [3].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), остеопороз – це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та порушенням мікроархітектури кістки з наступним підвищенням її ламкості та збільшенням ризику розвитку переломів (Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis) [3]. У 1997 р. Європейським фондом з остеопорозу та захворювань кісткової тканини опубліковані методичні рекомендації щодо діагностики остеопорозу на підставі визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при остеоденситометрії: нормальний стан (зміна МЩКТ у межах одного стандартного відхилення SD від референтного значення в результаті вимірювання в осіб молодого віку), остеопенія (зниження МЩКТ на $>1,0$ SD і $<2,5$ SD від референтного значення), остеопороз (зниження МЩКТ



на $>2,5$ SD від референтного значення). Висловлюються рекомендації застосовувати діагностичні критерії лише для остеопорозу, а остеопенію не вважати критерієм хвороби. Проте у більшості осіб, у яких діагностована остеопенія, у наступні 10 років виникає остеопороз [3].

Нині поширеність остеопорозу (ОП) досягла розмірів пандемії. Більше ніж 80% жінок віком понад 50 років і майже усі жінки та чоловіки віком більше як 75 років мають остеопороз [3]. У Сполучених Штатах Америки на клінічно маніфестований остеопороз страждають понад 10 млн населення, з них переважна більшість – жінки. В Європі смертність, що пов'язана з остеопоретичними переломами, перевищує онкологічну (за винятком смертності від раку легень). За даними ВООЗ, остеопороз посідає четверте місце після інфекційної, серцево-судинної, онкологічної та ендокринної патології за епідеміологічним, науковим, профілактичним і клінічним значеннями [3].

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури узагальнити і представити сучасний погляд на можливі патогенетичні механізми взаємозв'язку ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому.

Сьогодні більшість науковців вважають, що остеопороз асоційований із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що може бути пов'язано з наявністю спільних факторів ризику: палінням, зловживанням алкоголем, цукровим діабетом, ожирінням, недостатністю фізичних навантажень, нераціональним харчуванням, гіпотиреозом тощо [4]. У багатьох наукових дослідженнях встановлено тісний взаємозв'язок між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та ризиком виникнення ССЗ [5–7]. Інші автори вважають, що ці захворювання пов'язані між собою тільки на рівні взаємозв'язку з віком [8].

За даними Н. Diamond і співавт. (1997), серед пацієнтів, які перенесли остеопоретичний перелом шийки стегнової кістки, у 70% наявна патологія серцево-судинної системи [9]. Ряд авторів вважають зниження мінеральної щільності кісткової тканини предикторами розвитку ССЗ, особливо уражень коронарних артерій, оскільки під час кальцифікації судин у них відбуваються процеси, що схожі з механізмами біомінералізації кісткової тканини [10].

L.V. Tanko і співавт. [11] обстежили 2 576 жінок постменопаузального віку та виявили, що в осіб із показниками МЩКТ у ділянці проксимального відділу стегна нижче ніж 2,5 SD (що свідчить про наявність ОП) спостерігали збільшення ризику кардіоваскулярних подій удвічі ($p < 0,01$) у порівнянні з жінками з остеопенією. За наявності хоча б одного компресійного перелому хребця ризик зростав утричі у порівнянні з групою осіб без переломів. У чоловіків збільшення важкості клінічних проявів ІХС також пов'язане з поширеністю остеопорозу й суттєвим зниженням МЩКТ [2].

При остеопорозі (як і при атеросклерозі) відбуваються подібні процеси, коли пошкоджені моноцитарні клітини в одному випадку диференціюються в макрофагоподібні «пінисті» клітини в межах судинної стінки, а в іншому

перетворюються на остеобласти [4]. Встановлено, що деякі ключові білки кісткового обміну беруть участь у патогенезі атеросклерозу: остеокальцин, кістковий морфогенний білок, матриксний Gla-білок, остеоонектин, сіалопротеїн, остеоопонтин тощо виявляються в компонентах судинного матриксу, а при прогресуванні атеросклерозу концентрація деяких з них суттєво збільшується. У судинному кальцифікаті також наявні інші елементи кісткової тканини: солі кальцію, фосфати, що пов'язані з гідроксиапатитом, колаген типу I тощо [4]. В уражених атеросклерозом артеріях є попередники остеобластів, котрі здатні синтезувати мінеральні компоненти кісткової тканини [4]. Отже, кісткова та судинна тканини мають ряд спільних морфологічних і молекулярних властивостей.

Під час судинної кальцифікації вражаються і клапани серця. Доведено, що сполучна тканина кальцифікованого аортального клапана має порушену організацію еластину, ліпідні включення, фіброз, відкладення кальцію, макрофагальну і Т-лімфоцитарну інфільтрацію [12]. Протягом клітинного й молекулярного аналізу клапанів виявляють остеобластогенез, маркери хронічного запалення, збільшення експресії остеоопонтину й наявність зрілої кісткової тканини. Кальцієві відкладення також виявляють у мітральному клапані. H.J. Willens (2007) довів, що кальцифікація мітрального кільця є універсальним предиктором серцевої смерті, незалежно від інших факторів ССЗ [12]. N. Sigihara і співавт. (1993) відзначили, що у жінок старших вікових груп кальцифікація мітрального клапана пов'язана зі значною остеопенією в постменопаузальному періоді, тоді як на кальцинування аортального клапана впливали інші фактори: артеріальний тиск і стресове навантаження [13]. Підвищений ризик кальцинування мітрального клапана при ОП виявили й V. Davutoglu і співавт. (2004) [14]. Інші автори довели збільшення частоти кальцифікації аорти у жінок з остеопоретичними переломами, виразність якої корелювала зі зниженням МЩКТ [15].

Серед факторів, що патогенетично об'єднують ІХС та ОП, важливе значення відіграють сироваткові ліпопротеїди: крім участі в атеросклеротичному процесі доведено їхній вплив на кісткові клітини – остеобласти й остеокласти в експериментальних дослідженнях [16,17]. Акумуляція окислених ліпідів у субендотеліальному просторі артерій призводить до їх кальцифікації та пригнічує мінералізацію кістки. Окислені ЛПНЩ індукують експресію клітинами судинного ендотелію моноцитарного хемотаксичного фактора й макрофагального колоніестимулюючого фактора, які, у свою чергу, є індукторами диференціювання остеобластів [17]. За наявності окислених ліпідів диференціювання остеобластів у кальцифікованих клітинах судин підвищується, а в кісткових клітинах знижується [18]. Крім того, окислені ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати розвиток остеопорозу через опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини. При цьому ЛПВЩ знижують експресію лужної фосфатази, що є маркером диференціювання остеобластів, і запобігають кальцифікації, впливаючи на рівень ЛПНЩ і прозапальних цитокінів [18].



Асоціація між ОП і ССЗ може зумовлюватися іншими причинами. Ендотеліальна дисфункція є обов'язковою складовою атеросклеротичного процесу. Нормальний тонус судин підтримується постійним вивільненням оксиду азоту (NO), який залучений також у процесі кісткового метаболізму і бере участь у розвитку остеопорозу через пригнічення формування кісткової тканини й апоптоз остеобластів [18].

Відомо, що в розвитку атеросклеротичного ураження судин важливу роль відіграють прозапальні цитокіни – інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). За даними Є.Л. Насонова (2002), саме вони беруть участь у резорбції кісткової тканини [19]. J.A. Pascko, M.A. Kotowich (2002) встановили, що підвищення рівня С-реактивного білка як маркера субклінічного системного запалення є фактором ризику переломів кісток [20]. Остеопороз та атеросклероз мають спільний елемент патогенезу – в обох випадках відбувається залучення моноцитарних клітин. Моноцитарний хемоатрактант регулює міграцію моноцитів в інтиму в місцях формування бляшок, а також експресується остеокластами в кістках [18]. Запалення відіграє ключову роль на всіх стадіях атерогенезу [18]. Важливе значення має активація Т-клітин із виділенням цитокінів, що призводить до активації нуклеарного фактора κB у макрофагах та остеокластах кісткової тканини [18]. Кількість макрофагів позитивно корелює зі ступенем раннього кальцинозу серця і судин, а запалення обернено пропорційне мінералізації кісткової тканини [18].

Серед компонентів цієї системи, що безпосередньо вказує на взаємозв'язок між остеопорозом і атеросклерозом, найважливіша роль належить остеопротегерину (OPG) – представнику класу модуляторів тумор-некротичного фактора [2]. Відомо, що OPG експресується не тільки клітинами кісткової тканини, але й клітинами інших тканин, зокрема серцево-судинної системи: міокардіоцитами, гладком'язовими клітинами артерій і вен, ендотеліоцитами. Остеопротегерин бере активну участь у кістковому метаболізмі та патогенезі остеопорозу, однак останніми роками виявлена його роль у передчасній кальцифікації судин [2]. Сьогодні доведено, що підвищений рівень остеопротегерину, з одного боку, корелює зі ступенем остеопорозу, з іншого, – є маркером важкості перебігу атеросклеротичних процесів [21].

Видатним відкриттям у патогенезі остеопорозу стала RANKL-RANK-OPG-цитокінова система (RANKL – ліганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В, RANK – специфічний для RANKL рецептор на мембрані клітин-попередниць остеокластів, OPG – остеопротегерин), яка не тільки ініціює остеобласто- і остеокластогенез у кістковій тканині та індукує диференціацію остеобластів і остеокластів, але й бере участь у процесі мінералізації судинної стінки [22]. Остеопротегерин є ключовим модулятором кісткової резорбції шляхом зв'язування ліганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В, що одночасно пригнічує диференціацію остеокластів [22]. В експериментах на тваринах S. Mogony і співавт. (2008) встановили, що у мишей із делецією гена OPG розвивається кальцифікація артерій у поєднанні з остеопорозом і множинними переломами; це підтвердило значення остеопротегерину як модулятора кальцифікації судинної стінки [23]. Показано, що

в кальцифікованих артеріях підвищена експресія OPG [21]. Остеопротегерин запобігає кальцифікації медії, можливо, завдяки імуномодуючому впливу на запальний процес у стінці судини [23].

M. Schorpet і співавт. (2002) [24] відзначили, що OPG може бути тим молекулярним зв'язком між кальцифікацією артерій і резорбцією кісток, що лежить в основі клінічного поєднання судинних захворювань та остеопорозу. S. Kiechl і співавт. (2004) [25] виявили позитивний кореляційний взаємозв'язок між підвищенням рівня остеопротегерину, атеросклерозом і серцево-судинної смертністю. Надекспресія остеопротегерину у трансгенних тварин запобігала кальцифікації судин, а також знижувала резорбцію кісткової тканини [21]. У нормі експресія RANKL у судинах відсутня, але її виявили в OPG-дефіцитних мишей і в аортальних клапанах людей із кальцифікуючим аортальним стенозом [21]. Підвищення концентрації остеопротегерину виявили у жінок постменопаузального віку з остеопорозом у порівнянні зі здоровими жінками такого самого віку [18]. Спільним механізмом розвитку атеросклерозу, кальцифікації та остеопорозу може бути оксидативний стрес, під дією якого підвищується експресія RANKL у гладком'язових клітинах судинної стінки, що викликає остеокластогенез макрофагів кісткового мозку [21].

Значну увагу під час вивчення розвитку атеросклерозу та остеопорозу приділяють жіночим статевим гормонам – естрогенам, які впливають на ліпідний обмін, судинний ендотелій, гемостатичний потенціал крові та іонні канали, а також рівень артеріального тиску та інсулінорезистентність. Доведено, що естрогени регулюють баланс між остеобластами й остеокластами в процесі ремоделювання, знижують кісткову резорбцію та пригнічують її вторинне утворення, їх дефіцит зумовлює зниження секреції кальцитоніну та підвищує чутливість кісток до резорбтивної дії паратиреоїдного гормону [26].

В основі розвитку серцево-судинних порушень та остеопорозу важливе значення має недостатність кальцію. Дефіцит кальцію і вітаміну D є загальним механізмом, що зумовлює розвиток остеопорозу і васкулярної кальцифікації. Є дані, що саме від рівня кальцію залежить наявність ектопічної кальцифікації аорти, артерій і клапанів серця [26]. Достатнє споживання кальцію – необхідна умова зниження ризику остеопоротичних переломів кісток скелета, особливо у процесі старіння організму. Виникнення переломів при дефіциті кальцію зберігається і після усунення потенційного впливу інших факторів, що призводять до розвитку остеопорозу (куріння, вживання алкоголю, фізична активність, маса тіла тощо) [4].

Активація нейрогуморальних факторів відіграє ключову роль на всіх етапах серцево-судинного континууму. В останні роки встановили, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система крім регулювання об'єму циркулюючої крові та системного артеріального тиску має місцеві ефекти: білок рецептора ангіотензину-II є як в остеобластах, так і в остеокластах, ренін та АПФ наявні в мікросередовищі кістки [26]. Симпатична нервова система (СНС) регулює функцію остеобластів через адренорецептори на поверхні клітин. Ка-



техоломіни (адреналін, норадреналін і допамін) підвищують рівень кісткового морфогенетичного білка й індукують формування кісткової тканини [27]. Швейцарські вчені довели стимулюючий вплив $\beta 1$ -адренорецепторів на формування кісткової тканини на тлі домінування $\beta 1$ -адренергічного впливу над $\beta 2$ -адренергічним [28]. За результатами дослідження на мишах, СНС впливає на морфогенез кістки шляхом $\alpha 2a$ - та $\alpha 2c$ -адренорецепторів, що є найважливішими медіаторами триодтиронін-індукованої остеопенії [29].

Отже, остеопороз і серцево-судинні захворювання мають спільні патогенетичні механізми розвитку, які надалі потребують уточнення. Крім того, встановили модифіковані та немодифіковані фактори ризику, що спричиняють виникнення та прогресування цих захворювань: гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем, маса тіла, нераціональне харчування тощо.

Підвищене споживання алкоголю є доволі потужним фактором ризику серцево-судинної патології та має суттєве значення в розвитку остеопорозу [30]. У проспективному дослідженні встановили асоціацію між високим рівнем вживання алкоголю та переломами стегна у чоловіків і жінок. У Фремінгемському дослідженні виявлено, що при тривалому вживанні алкоголю в дозі понад 107 мл на тиждень істотно збільшується ризик переломів шийки стегна у жінок і чоловіків [31].

Куріння – один з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань та атеросклерозу [30]. Нещодавно доведено негативний вплив куріння і на кісткову масу. В 1 із 8 жінок переломи шийки стегна асоціювались із тривалим курінням. Кісткова маса центрального та периферичного скелета у курців на 6–10% нижча, ніж в осіб, які не курять, що майже вдвічі підвищує ризик розвитку переломів хребта й шийки стегна [31]. Однак механізм впливу куріння на кісткову масу залишається невідомим. Показано, що в курців кальцій гірше абсорбується у шлунково-кишковому тракті, а збільшення маркерів кісткового ремоделювання свідчить про посилення кісткової резорбції [31].

Зниження фізичної активності, гіподинамія – загальні фактори ризику як атеросклерозу, так і остеопорозу [30]. Доведено позитивний вплив фізичного навантаження на стан кісткової тканини, підвищення МЩКТ і зниження ризику переломів у літньому віці. У жінок, які ведуть фізично активний спосіб життя, ризик перелому стегна знижується на 36% [31,32].

Одним із важливих факторів ризику серцево-судинних захворювань та остеопорозу є нераціональне харчування [30]. Повноцінне харчування з достатнім споживанням кальцію, мінералів, вітамінів D, С і К дуже важливе для збереження кісткової маси. Відомо, що для профілактики серцево-судинних захворювань та атеросклерозу необхідно дотримуватись низькокалорійної і низькохолестеринової дієти. Це призводить до обмеженого споживання багатьох продуктів, що є джерелами кальцію. Харчування з підвищеним вмістом жирів може впливати на розвиток як атеросклерозу, так і остеопорозу [31].

Маса тіла як традиційний модифікований фактор ризику має різноспрямований вплив на серцево-судинну систему та скелет [30]. Ще зовсім недавно існувала думка, що підвищена маса тіла або ожиріння є чинником, що зумовлює розвиток атеросклерозу, але запобігає виникненню остеопорозу. Позитивний ефект підвищеної маси тіла на кісткову тканину пов'язували з продукцією естрогену, який утворюється в результаті периферичної конверсії андростендіону у периферичних тканинах, насамперед у жировій [30]. Естрон вважають основним естрогеном у жінок після повного припинення функції яєчників. Низька маса тіла (індекс Кетле $< 20 \text{ кг/м}^2$) є індикатором низької кісткової маси та її еквівалентом – МЩКТ [30]. У низці досліджень останніх років показано, що маса тіла має прямий кореляційний зв'язок із МЩКТ, а загальна жирова маса – зворотний зв'язок із масою кісткової тканини. Отже, маса тіла позитивно впливає на МЩКТ, а кумуляція жирової тканини – негативно [32].

Сьогодні немає однозначної відповіді на питання про характер і механізми взаємозв'язку між остеопорозом і серцево-судинною патологією. Наукові дані, які стосуються цієї проблеми, суперечливі, що пояснюється розбіжностями в методичних підходах до розв'язання поставлених завдань, різномірністю матеріалу, що ускладнює оцінювання результатів. Поглиблення наукових знань про спільні патогенетичні механізми та фактори ризику цієї коморбідної патології дає змогу своєчасно формувати групи підвищеного ризику розвитку ішемічної хвороби серця, котра поєднана з остеопорозом, та здійснювати немедикаментозну й медикаментозну профілактику цих захворювань.

Висновки

1. Актуальність проблеми ішемічної хвороби серця, коморбідної з остеопорозом, зумовлена зростанням поширеності, відсутністю своєчасного виявлення, профілактики, тяжкими ускладненнями та істотним впливом на якість життя пацієнтів. Остеопороз є предиктором розвитку серцево-судинної патології та суттєво впливає на перебіг уже наявних порушень з боку серця та судин.

2. У результаті останніх наукових досліджень із цього питання встановлено, що кісткова та судинна тканини мають подібні морфологічні й молекулярні властивості, а судинний кальцифікат містить елементи кісткової тканини: остеопонтин, солі кальцію, фосфати, пов'язані з гідроксиапатитом, кістковий морфогенетичний білок, матриксний Gla-білок, колаген типу I, остеонектин, остеокальцин; це свідчить про участь ключових маркерів кісткового обміну в патогенезі атеросклерозу.

3. Ішемічна хвороба серця та остеопороз мають спільні фактори ризику (гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем, маса тіла, нераціональне харчування тощо) та патогенетичні механізми прогресування із залученням каскаду прозапальних цитокінів, ліпопротеїдів, остеопротегерину, ендотеліальної дисфункції, естрогенів, дефіциту кальцію, ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової системи.

Перспективи подальших досліджень стосуються питань взаємозв'язку остеопорозу та ішемічної хвороби серця для їх розв'язання необхідні комплексні наукові програми із застосуванням клінічних, інструментальних, біохімічних, гістологічних і молекулярно-генетичних методів дослідження.



Список літератури

- Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2009. – №3. – С. 34–35.
- Барна О.М. Патологічні та клінічні паралелі ІХС та остеопорозу / О.М. Барна, Н.І. Ярема, А.Я. Базилевич // *Ліки України*. – 2009. – №3(129). – С. 43–46.
- Гависова А.А. Остеопороз: современный взгляд на проблему / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, О.В. Якушевская // *Русский медицинский журнал*. – 2012. – №29. – С. 1110.
- Остеопороз как компонент сердечно-сосудистого континуума [Электронный ресурс] / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Е.И. Горюлева и др. // *Лечащий врач*. – 2012. – №02. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435341/>.
- Аникин С.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания / С.Г. Аникин, Л.И. Беневоленская // *Научно-практическая ревматология*. – 2006. – №5. – С. 39–44.
- Osteoporosis and Cardiovascular Risk Among Premenopausal Women in Sri Lanka / S. Lekamwasam, T. Weerathna, M. Rodrigo et al. // *J. Clin. Densitom.* – 2009. – Vol. 12. – Issue 2. – P. 245–250.
- Nowicka G. Coronary heart disease and osteoporosis: factors related to development of both diseases / G. Nowicka, B. Panczenko-Kresowska // *Przegl. Lek.* – 2007. – Vol. 64(3). – P. 153–158.
- Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging / B. Sinnott, I. Syed, A. Sevrakov, E. Barendolts // *Calcif. Tissue. Int.* – 2006. – №78(4). – P. 195–202.
- Fracture of hip in older men / T. Diamond, S. Thornley, R. Sekel, P. Smerdely // *Osteoporos. Int.* – 1997. – №7. – P. 145–147.
- Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease / P.A. Marcovitz, H.H. Tran, B.A. Franklin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – №96. – P. 1059–1063.
- Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women / L.B. Tanko, C. Christiansen, D.A. Cox et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1912–1920.
- The mechanism of vascular calcification: a systematic review / W. Karwowski, B. Naumnik, M. Szczepański, M. Myśliwiec // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – №18(1). – P. RA1–11.
- Sugihara N. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women / N. Sugihara, M. Matsuzaki // *Jpn. Circ. J.* – 1993. – Vol. 57(1). – P. 14–26.
- Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women / V. Davutoglu, M. Yilmaz, S. Soyuncu et al. // *Am. Heart. J.* – 2004. – Vol. 147(6). – P. 1113–1116.
- Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study / A.E. Hak, H.A.P. Pots, A.M. van Hemert et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* – 2000. – №20. – P. 1926–1931.
- Скрипникова І.А. Взаємозв'язок серцево-судинних захворювань, обумовлених атеросклерозом, і генералізованого остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. – М., 2008. – 42 с.
- Взаємозв'язок мінеральної щільності кісток, ліпідного обміну і ендотеліальної функції у жінок з ІБС і постменопаузальним остеопорозом [Електронний ресурс] / І.С. Карпова, Н.А. Манак, О.В. Кошлатая і др. // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2012. – №4(08). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605>.
- Карпова І.С. Взаємозв'язок кальцинозу артерій і клапанного апарату серця і остеопорозу / І.С. Карпова // *Кардіологія в Україні*. – 2012. – №1. – С. 98–103.
- Насонов Е.Л. Остеопороз і захворювання серцево-судинної системи / Е.Л. Насонов // *Кардіологія*. – 2002. – №3. – С. 80–82.
- Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study / J.A. Pascho, M.A. Kotowich, M.J. Henry et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – №162(5). – P. 537–540.
- Егштян Л.В. Судиниста кальцифікація і можливості її корекції у пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок / Л.В. Егштян, Л.Я. Рожинська, Н.С. Кузнецов // *Ефективна фармакотерапія. Ендокринологія*. – 2011. – Спецвип. №2. – С. 40–46.
- Сагаловски С. Патологическое единство развития остеопороза и атеросклероза сосудов / С. Сагаловски, Т. Рихтер // *Международный медицинский журнал*. – 2012. – №4. – С. 71–78.
- Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr(-/-) mice / S. Morony, Y. Tintut, Z. Zhang et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – №3. – P. 411–420.
- Schoppet M. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function / M. Schoppet, K.T. Preissner, L.C. Hofbauer // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – №4. – P. 549–553.
- Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease / S. Kiechl, G. Schett, G. Wenning et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – №18. – P. 2175–2180.
- Ершова О.Б. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у пациентов старших возрастных групп: обзор литературы / О.Б. Ершова, А.В. Назарова, К.Ю. Белова // *Остеопороз и остеопатии*. – 2009. – №2. – С. 21–27.
- Catecholamines accelerate BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation / T. Uemura, Y. Ohta, Y. Nakao et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. S 275.
- Bonnet N. Low bone mass and decreased biomechanical response in beta 1 adrenergic receptor KO but in beta 2 adrenergic receptor KO mice / N. Bonnet, D. Pierroz, S. Ferrari // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. S41.
- Double deletion of $\alpha 2a$ - and $\alpha 2c$ -adrenergic receptors results in a phenotype of high bone mass and resistance to the thyrotoxicosis-induced osteopenia / T.L. Fonseca, C.C. Costa, A.C. Moulatlet et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23. – P. S 105.
- Клінічні рекомендації. Остеопороз: діагностика, профілактика і лікування. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 21.
- Скрипникова І.А. Взаємозв'язок серцево-судинних захворювань, обумовлених атеросклерозом, і остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н. – М., 2008. – 42 с.
- Relation of body composition, fat mass, end serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women / Y.H. Hsu, S.A. Veners, H.A. Terwedow et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 83(1). – P. S. 146–54.

References

- Horbis, I. M. (2009). Ishemichna khvoroba sertsia: epidemiologia i statystyka [Coronary heart disease: epidemiology and statistics]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 34–35. [in Ukrainian].
- Barna, O. M., Yarema, N. I., & Bazylevych, A. Ya. (2009). Patofiziologichni ta klinichni paraleli IKhS ta osteoporozu [Pathophysiological and clinical coronary heart disease and osteoporosis parallels]. *Liky Ukrainy*, 3(129), 43–46. [in Ukrainian].
- Gavisova, A. A., Tverdikova M. A., & Yakushevskaya O. V. (2012). Osteoporoz: sovremennyy vzglyad na problemu [Osteoporosis: a modern view on a problem]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 29, 1110. [in Russian].
- Vertkin, A. L., Naumov, A. V., Goruleva, E. I., Adonina, E. V., Skotnikov, A. S., Shakirova, S. R., et al. (2012). Osteoporoz kak komponent serdechno-sosudistogo kontinuumu [Osteoporosis as component of a cardiovascular continuum]. *Lechashchij vrach*, 02, Retrieved from <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435341>.
- Anikin, S. G., & Benevolenskaya, L. I. (2006). Osteoporoz i kardiovaskulyarnye zabolovaniya [Osteoporosis and cardiovascular diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 5, 39–44. [in Russian].
- Lekamwasam, S., Weerathna, T., Rodrigo, M., Arachchi, W. K., & Munidasa, D. (2009) Osteoporosis and Cardiovascular Risk Among Premenopausal Women in Sri Lanka. *J. Clin. Densitom*, 12(2), 245–250. doi: 10.1016/j.jocd.2009.02.001.
- Nowicka, G., & Panczenko-Kresowska, B. (2007). Coronary heart disease and osteoporosis: factors related to development of both diseases. *Przegl. Lek.*, 64(3), 153–158.

8. Sinnott, B., Syed, I., Sevrakov, A., & Barendolts, E. (2006). Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif. Tissue. Int.*, 78(4), 195–202. doi: 10.1007/s00223-005-0244-z.
9. Diamond, T., Thornley, S., Sekel, R., & Smerdely, P. (1997). Fracture of hip in older men. *Osteoporos Int.*, 7, 145–147.
10. Marcovitz, P. A., Tran, H. H., Franklin, B. A., O'Neill, W. W., Yerkey, M., Boura, et al. (2005). Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 96, 1059–1063. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
11. Tankó, L. B., Christiansen, C., Cox, D. A., Geiger, M. J., McNabb, M. A., & Cummings, S. R. (2005) Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 20(11), 1912–1920.
12. Karwowski, W., Naumnik, B., Szczepański, M., Myśliwiec, M. (2012). The mechanism of vascular calcification : a systematic review. *Med Sci Monit.*, 18(1), RA1–11. doi: 10.12659/MSM.882181.
13. Sugihara, N., & Matsuzaki, M. (1993). The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn. Circ. J.*, 57(1), 14–26. doi: 10.1253/jcj.57.14.
14. Davutoglu, V., Yilmaz, M., Soydinc, S., Celen, Z., Turkmen, S., Sezen, Y., et al. (2004). Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am. Heart. J.*, 147(6), 1113–1116. doi:10.1016/j.ahj.2003.12.002.
15. Hak, A. E., Pols, H. A., van Hemert, A. M., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2000). Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*, 20, 1926–1931. doi: 10.1161/01.ATV.20.8.1926.
16. Skripnikova, I. A. (2008). *Vzaimosvyaz' serdechno-sosudistykh zabolovaniy, obuslovlennykh aterosklerozom, i generalizovannogo osteoporozu u zhenshchin v postmenopauzal'nom periode* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [The relationship of the cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and generalized osteoporosis at women in the post-menopausal period. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
17. Karpova, I. S., Manak, N. A., Koshlataya, O. V., Solovey, S. P., & Mackevich, S. A. (2012). Vzaimosvyaz' mineral'noj plotnosti kostej, lipidnogo obmena i endotelial'noj funkcii u zhenshchin s IBS i postmenopauzal'nym osteoporozom [Interrelation of mineral density of bones, a lipidic exchange and endothelial function at women with IBS and post-menopausal osteoporosis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*, 4(08). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605>. [in Belarus].
18. Karpova, I. S. (2012). Vzaimosvyaz' kal'cinoza arterij i klapannogo apparata serdca i osteoporoz [The relationship of calcification of arteries and cardiac valves and osteoporosis]. *Kardiologiya v Belarusi*, 1, 98–103. [in Belarus].
19. Nasonov, E. L. (2002). Osteoporoz i zabolovaniya serdechno-sosudistoj sistemy [Osteoporosis and diseases of cardiovascular system]. *Kardiologiya*, 3, 80–82. [in Russian].
20. Pasco, J. A., Kotowicz, M. A., Henry, M. J., Sanders, K. M., & Nicholson, G. C. (2002) Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch. Intern. Med.*, 11.62(5), 537–540. doi:10.1001/archinte.162.5.537.
21. Egshatyan, L. V., Rozhinskaya, L. Ya., & Kuznecov, N. S. (2011). Sosudistaya kal'tsifikaciya i vozmozhnosti eyo korrakcii u patsientov s terminal'noj stadij khronicheskoy boleznj pochek [A vascular calcification and possibilities of its correction at patients with a terminal stage of a chronic illness Kidneys] *E'ffektivnaya farmakoterapiya. E'ndokrinologiya*, 2, 40–46. [in Russian].
22. Sagalovski, S., & Richter T. (2012). Patofiziologicheskoe edinstvo razvitiya osteoporozu i aterosklerozu sosudov [Pathophysiological unity of development of osteoporosis and atherosclerosis of vessels]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* 4, 71–78. [in Ukrainian].
23. Morony, S., Tintut, Y., Zhang, Z., Cattley, R. C., Van, G., Dwyer, D., et al. (2008). Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr(-/-) mice. *Circulation*, 117(3), 411–420. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707380.
24. Schoppet, M., Preissner, K. T., & Hofbauer, L. C. (2002). RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22(4), 549–553.
25. Kiechl, S., Schett, G., Wenning, G., Redlich, K., Oberhollenzer, M., Mayr, A., et al. (2004). Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 109(18), 2175–2180. doi: 10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB.
26. Ershova, O. B., Nazarova, A. V., & Belova, K. Yu. (2009). Patogeneticheskaya svyaz' serdechno-sosudistoj patologii i osteoporozu u patsientov starshikh vozrastnykh grupp : obzor literatury [Pathogenetic relationship of cardiovascular disease and osteoporosis in elderly patients: a literature review]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2, 21–27. [in Russian].
27. Uemura, T., Ohta, Y., Nakao, Y., Hashimoto, Y., & Takaoka, K. (2008). Catecholamines accelerate BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. *J. Bone Miner. Res.*, 23, S 275.
28. Bonnet, N., Pierroz, D., & Ferrari, S. (2008) Low bone mass and decreased biomechanical response in beta 1 adrenergic receptor KO but in beta 2 adrenergic receptor KO mice. *J. Bone Miner. Res.*, 23, S41.
29. Fonseca, T. L., Costa, C. C., Moullet, A. C., Freitas, R. S., Brum, P. C., & Gouveia, C. H. A. (2008). Double deletion of $\alpha 2a$ - and $\alpha 2c$ -adrenergic receptors results in a phenotype of high bone mass and resistance to the thyrotoxicosis-induced osteopenia. *J. Bone Miner. Res.*, 23, S105.
30. (2005) *Klinicheskie rekomendacii. Osteoporoz: diagnostika, profilaktika i lechenie* [Clinical recommendations. Osteoporosis: diagnostics, prophylaxis and treatment]. Moscow: GEOTAR-MEDIA. [in Russian].
31. Skripnikova, I. A. (2008) Vzaimosvyaz' serdechno-sosudistykh zabolovaniy, obuslovlennykh aterosklerozom, i osteoporozu u zhenshchin v postmenopauze [Relationship of atherosclerosis-induced cardiovascular diseases and osteoporosis in postmenopausal women]. *Sovremennaya revmatologiya*, 1, 41–47. [in Russian].
32. Hsu, Y. H., Veners, S. A., Terwedow, H. A., et al. (2006). Relation of body composition, fat mass, end serum lipids to osteoporotic fractures end bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 83(1), 146–154.

Відомості про авторів:

Михайловська Н.С., д. мед. н., професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет. Шевченко І.О., магістрант 1-го року навчання каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: iryna_zsmu@mail.ru.

Зеленіна О.О., студентка IV курсу 1 медичного факультету, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Михайловская Н.С., д. мед. н., профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Шевченко И.О., магистрант 1-го года обучения каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: iryna_zsmu@mail.ru.

Зеленина О.А., студентка IV курса 1 медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Mykhailovskaya N.S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the General Practice - Family Medicine Department, Zaporizhzhia State Medical University.

Shevchenko I.O., 1st year Master student of the General Practice - Family Medicine Department, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: iryna_zsmu@mail.ru.

Zelenina O.A., IV year student of the 1st Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 24.12.2014 г.



УДК:616.34-002-022-07

М. О. Макарова, О. В. Лятуринська, О. В. Спакі

Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: некротичний ентероколіт, новонароджені, діагностика, рентген-дослідження, лапароскопія, ультразвукове дослідження, лабораторне дослідження.

Актуальність вивчення некротичного ентероколіту зумовлена складністю його діагностики внаслідок неспецифічних клінічних симптомів. З метою аналізу клінічних симптомів, методів діагностики та можливостей прогнозування перебігу цього захворювання в новонароджених здійснили огляд фахової літератури. Виявили, що некротичний ентероколіт є провідною причиною смерті від шлунково-кишкових причин у недоношених дітей, а пацієнти, які вижили, потребують подовженої госпіталізації внаслідок різних ускладнень. Факторами ризику є зниження висцерального кровотоку, тривале емпіричне використання антибіотиків широкого спектра дії, затримка чи переривання ентеральних годувань, вплив мультирезистентної госпітальної флори, наявність інфекційного чинника. Сучасні методи діагностики передбачають інструментальні, рентгенологічні, лабораторні дослідження, що дають можливість оптимізувати лікування і спрогнозувати перебіг захворювання.

Некротический энтероколит: рентгенологические, ультразвуковые и лабораторные методы исследования, лапароцентез и лапароскопия

М. А. Макарова, О. В. Лятуринская, О. В. Спакхи

Актуальность изучения некротического энтероколита обусловлена сложностью его диагностики в результате неспецифических клинических симптомов. С целью анализа клинических симптомов, методов диагностики и возможностей прогнозирования течения этого заболевания у новорожденных провели обзор специализированной литературы. Установили, что некротический энтероколит является ведущей причиной смерти от желудочно-кишечных причин у недоношенных детей, выжившие пациенты требуют prolonged госпитализации в результате разных осложнений. Факторы риска: снижение висцерального кровотока, длительное эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра действия, задержка или прерывание энтеральных кормлений, влияние мультирезистентной госпитальной флоры, наличие инфекционного фактора. Современные методы диагностики предусматривают проведение инструментальных, рентгенологических, лабораторных исследований, которые позволяют оптимизировать и спрогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: некротический энтероколит, новорожденные, диагностика, рентген-исследование, лапароскопия, ультразвуковое исследование, лабораторное исследование.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 111–116

Necrotizing enterocolitis. Roentgenologic, ultrasonic and laboratory methods of the examination, laparocentesis and laparoscopy

M.O. Makarova, O.V. Liaturynska, O.V. Spakhy

Aim. The current issues of NEC's objective diagnostics in newborns are discussed in the article. Actuality of the necrotic enterocolitis (NEC) study is caused by the complexity of its diagnosis due to non-specific clinical symptoms. Necrotizing enterocolitis is the leading death cause in premature infants. The incidence of deaths due to NEC ranges from 28 to 54% and up to 100% in patients with the most severe disease course. Patients that have survived require prolonged hospitalization due to various complications including bowel obstruction, short bowel syndrome, cholestasis, psychomotor development delay.

Methods and results. Clinical symptoms were analyzed based on a literature review and the analysis of personal experience. Modern diagnostic methods (instrumental, radiological, laboratory) are offered in the article.

Conclusion. It is ascertained that they provide substantial assistance in NEC's treatment and the ability to predict its course.

Key words: Necrotizing Enterocolitis, Newborn, Diagnostics X-ray Study, Ultrasonography and Laboratory Diagnosis, Laparoscopy.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 111–116

Некротичний ентероколіт (НЕК) є головною причиною смерті від шлунково-кишкових причин у недоношених дітей. Незважаючи на досягнення в медицині, загальна виживаність за останні три десятиліття не поліпшилась. Частота летальних випадків унаслідок НЕК становить від 28 до 54% і досягає 100% у пацієнтів із найскладнішим перебігом захворювання. Показники смертності значно вищі у групі недоношених новонароджених, серед дітей із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку, а після оперативних втручань летальність становить 60% і більше. Крім того, пацієнти, які вижили, потребують подовженої госпіталізації внаслідок різних ускладнень, зокрема не-

прохідність кишечника, синдром короткої кишки, холестаза, затримка психомоторного розвитку [7].

Мета роботи

На підставі даних сучасної наукової літератури з питань лікування некротичного ентероколіту проаналізувати клінічні симптоми захворювання, методи дослідження (ультразвукові, інструментальні, лабораторні), можливості своєчасної діагностики та прогнозування перебігу некротичного ентероколіту в новонароджених залежно від стадії захворювання.

Некротичний ентероколіт – набуте захворювання, що проявляється значним пошкодженням кишечника внаслідок

дії комбінації різних чинників на відносно незрілий орган. Некротичний ентероколіт доношених новонароджених чи зрілих недоношених зазвичай розвивається у перший тиждень після народження, найчастіше пов'язаний із такими проблемами, як кишкові аномалії (наприклад, агангліоз чи атрезія), перинатальний стрес, вроджені вади серця, вживання наркотиків матір'ю. Класичний некротичний ентероколіт недоношених новонароджених є найбільш поширеною формою захворювання. Чим більша незрілість немовляти, тим пізніше після народження цей стан маніфестує.

НЕК діагностують у 4–11% недоношених дітей із дуже малою масою тіла при народженні.

Під час прогнозування хірургічних ускладнень відзначають низьку діагностичну значущість клінічних ознак на ранніх стадіях захворювання та труднощі диференційної діагностики.

Для діагностики можливого НЕК і прогнозу його перебігу необхідно враховувати фактори ризику: зниження вісцерального кровотоку, тривале емпіричне використання антибіотиків широкого спектра дії із затримкою або перериванням ентеральних годувань, а також впливом мультирезистентної госпітальної флори, наявності завжди інфекційного фактора (*Candida spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та коагулазонегативні стафілококи). Велике значення мають правила вигодовування немовлят і призначення фармакологічних препаратів: індометацину, вітаміну Е, блокаторів гістамін-2-рецепторів, а також переливання консервованої крові – трансфузійно-залежний НЕК. Не виключається значення таких факторів, як материнська гіпертонічна хвороба під час вагітності, відшарування плаценти, низька оцінка за шкалою Апгар, використання пуповинних катетерів,

лікування гіпотензії та відкритої артеріальної протоки, потреба у штучній вентиляції легень, наявність вроджених аномалій [4,5].

Діагностика НЕК, особливо на початковій стадії його розвитку (підозрюваний ентероколіт), найчастіше ґрунтується на суб'єктивному оцінюванні неспецифічних клінічних даних і переважно визначається індивідуальними особливостями трактування цих даних лікарем.

Відсутність інтоксикаційного та больового синдромів не мають перешкоджати обстеженню. Рання діагностика є одним із найбільш важливих способів мінімізації захворюваності та смертності, відсутність ранніх біомаркерів не дає клініцисту можливості чітко розрізнити стадії НЕК.

Клінічні прояви захворювання наведені в *таблиці 1*.

Ознаки клінічного перебігу значно відрізняються в доношених і недоношених новонароджених із НЕК. У доношених дітей цю патологію виявляють найчастіше в перші 1–3 дні життя безпосередньо в післяпологовому періоді (внаслідок таких системних порушень, як асфіксія, вроджені вади серця або метаболічні порушення, поліцитемія, ротавірусна інфекція), але симптоми можуть з'явитись і пізніше – у віці 1 місяць. Конкретні ознаки і симптоми – домішка жовчі у блювоті або шлунковому вмісті, здуття живота, кров у калових масах, ознаки системної інфекції, включаючи шок і ацидоз.

Недоношені діти схильні до розвитку некротичного ентероколіту протягом кількох тижнів після народження (в середньому 12 днів, від початку має зворотну залежність від гестаційного віку при народженні). Симптоми, як правило, розвиваються на тлі початку ентерального харчування або навіть при досягненні повного обсягу. Симптоми харчової

Таблиця 1

Класифікація НЕК*

Стадії перебігу НЕК		Симптоми		
		Соматичні	З боку ШКТ	Рентгенологічні
1. НЕК, що підозрюють	1А	Нестабільна t° тіла, апное, брадикардія, млявість.	Незначне здуття живота.	Кишкові петлі виглядають як зазвичай або дещо розширені, можлива поява горизонтальних рівнів.
	1Б	Такі самі.	Такі самі + домішка червоної крові в калових масах.	Такі самі.
2. Явний НЕК	2А – зворотня стадія	Такі самі.	Такі самі + парез кишечника з (або без) реакції на пальпацію черевної стінки.	Розширення кишкових петель із множинними горизонтальними рівнями, пневматоз кишкової стінки.
	2Б – незворотня	Такі самі + помірно виражений ацидоз і тромбоцитопенія.	Такі самі.	Такі самі + газ у портальній вені, асцит.
3. НЕК, що прогресує	3А	Такі самі + змішаний ацидоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, артеріальна гіпотензія, порушення коагуляції.	Генералізований перитоніт, різке здуття живота, криваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки.	Здуття кишечника, множинні горизонтальні рівні в кишечнику, пневматоз стінки кишечника, газ у портальній вені, виражений асцит.
	3Б	Такі самі + ДВЗ-синдром.	Симптоми генералізованого перитоніту, різке здуття живота, криваві випорожнення, парез кишечника з реакцією на пальпацію черевної стінки.	Здуття кишечника, множинні горизонтальні рівні в кишечнику, пневматоз стінки кишечника, газ у портальній вені, виражений асцит, пневмоперитонеум.

Примітка: * – за М. J. Bell, M. Walsh.



непереносимості можуть включати здуття живота/болісність, затримку евакуації зі шлунка, збільшення шлункових залишків, блювоту. Ознаки харчової непереносимості можуть прогресувати протягом кількох годин або доби.

Клінічні симптоми часто мають суб'єктивний характер, тому додаткові методи обстеження (рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні) є найбільш об'єктивними та мають суттєве прогностичне значення.

Рентгенологічне обстеження. Рентгенологічні дослідження треба виконувати, якщо є будь-які клінічні ознаки НЕК. Протягом обстеження пацієнтів, у яких є підозра НЕК, використовують оглядову рентгенографію – знімки роблять у прямій проекції (залежно від тяжкості стану дитини обирають вертикальне чи горизонтальне положення), латеропозиції (ліва бічна проекція) та в положенні на лівому боці.

На рентгенограмах живота для НЕК характерні такі симптоми [2,3]:

1. Розширення петель кишечника (55–75%) – множинні розширені петлі кишечника є ознакою часткової кишкової непрохідності. Розтягнуті петлі тонкої кишки є однією з найбільш поширених, хоча неспецифічних рентгенологічних ознак НЕК. Значне розширення петель кишечника вказує на складність захворювання та його прогресування.

2. Пневматоз стінки кишечника (28–90% пацієнтів) – інтрамуральне поширення газу із просвіту кишечника через пошкоджені слизову і підслизовий шар у міжм'язовий, субсерозний простір. Розрізняють розшаровуючий (коли стінка кишки має подвійний контур) і «бульбашковий» (стінка кишки «строката», спінена) пневматоз. Газ у цих пухирцях повітря складається переважно з водню, і це вказує на причину виникнення пухирців – бактеріальну ферментацію. Ферментація вуглеводів (лактози) кишковою флорою призводить до формування водню та вуглекислого газу, а також ряду органічних кислот із коротким ланцюгом, які можуть зумовлювати запалення.

Поширений пневматоз є прогностично несприятливою ознакою. У деяких дітей із кров'ю в калі, але мінімальними системними ознаками, пневматоз може бути обмежений товстою кишкою – відносно сприятливий перебіг захворювання [4,10,]. Швидке зникнення пневматозу може свідчити не про позитивну динаміку, а про прогресування процесу (відторгнення слизової). Ступінь пневматозу не корелює з тяжкістю захворювання. Пневматоз виявляють також при хворобі Гіршпрунга, важкій діареї, непереносимості вуглеводів.

3. Наявність статичної (нерухомої) петлі кишечника – петля кишечника не змінює своєї конфігурації і розташування на повторних рентгенограмах, що виконані з інтервалом 6–8 годин; цей симптом супроводжує гостру ішемію петлі кишки. Статичні петлі можуть бути одиничними і множинними. Кишковий некроз, який потребує оперативного лікування, розвивається приблизно у 50,0–83,6% дітей.

3. Зниження газонаповнення й асиметричне розташування кишкових петель – ознака ішемії, свідчить про порушення перистальтики (кишковий вміст просувається з життездатних, функціонально активних сегментів кишечника до ішемічно уражених, у котрих перистальтика або знижена, або взагалі відсутня).

4. Раптова поява асцити – прогностично несприятлива ознака, свідчить про транслокацію бактеріальної флори у вільну черевну порожнину. Ця реакція можлива внаслідок як перфорації кишечника, так і проникнення мікроорганізмів через «інтактну» кишкову стінку та розвиток перитоніту. Асцит виявляють як затемнення черевної порожнини, відсутність газонаповнення, медіальне переміщення петель кишечника із затемненням периферії та збільшеною відстанню між петлями. Поєднання асцити та поява газу у воротній вені супроводжується високою летальністю пацієнтів. Асцит – пізній симптом, який зазвичай розвивається, якщо є перитоніт або після перфорації кишечника. Асцит видно на передньо-задній рентгенографії як зосередження кишкових петель, котрі наче плавають на тлі затемнення. Для його визначення рекомендоване УЗД.

5. Наявність повітря у воротній вені (9–20% дітей із НЕК) – погана прогностична ознака хвороби. Визначення повітряного контуру гілок воротної вени на тлі тіні печінки на рентгенограмі свідчить про порушення кровотоку в ній і відтоку крові від кишечника. Краще виявляється під час УЗД.

6. Розширення шлунка – непостійний симптом, що зумовлений атонією шлунка внаслідок дії бактеріальних токсинів або псевдообструкції пілоричного відділу через набряк слизової оболонки, може поєднуватись із попередньою масивною шлунковою кровотечею.

7. Токсична дилатація товстої кишки є для НЕК рідкісним симптомом, аналогічний токсичному мегаколону при важкому коліті та хворобі Гіршпрунга.

8. Пневмоперитонеум (несприятлива прогностична ознака, зазвичай, потребує екстреного хірургічного втручання) свідчить про перфорацію кишечника, але не завжди супроводжує це ускладнення. Відсутність на рентгенограмі газу в черевній порожнині за наявності перфорації пояснюються тим, що перфорація може бути прикритою чи відкритою в порожнину сальникової сумки, що ізольована від вільної черевної порожнини. Пневмоперитонеум виявляли тільки у 50–63% дітей із перфорацією кишечника (у 20–25% хворих із перфорацією є асцит, але немає вільного повітря; у 16–20% – немає ні асцити, ні пневмоперитонеуму). Для реєстрації цього симптому необхідно робити оглядові знімки у 2 проекціях: вертикальній і латеропозиції. Ліва бічна позиція (правим боком догори) дає змогу виявити внутрішньочеревне повітря, що піднімається над тінню печінки й візуалізується легше. Хоча вільне повітря звичайно є ознакою перфорації кишечника, можливі й інші причини: пневмомедіастинум у вентильованих новонароджених, перфорація шлунка (найчастіше через назогастральний зонд), хвороба Гіршпрунга.

Усі рентгенологічні прояви НЕК, як правило, поділяють на дві групи: ознаки зворотного й ознаки незворотного НЕК. До першої групи належать розширення кишкових петель із невеликими паретичними рівнями рідини, нерівномірне газонаповнення петель кишечника, обмежений пневматоз. Необоротні зміни характеризуються обширним пневматозом стінки кишечника, наявністю статичної петлі кишки на рентгенограмах, що виконані з інтервалом 6–8 годин, токсичною дилатацією кишки (шлунка), прогресив-



но наростаючим асцитом, наявністю газу у воротній вені, пневмоперитонеумом.

Класифікація НЕК за даними рентгенологічного дослідження:

Стадія I – видуті петлі кишечника, незначний набряк, кишкової стінки, печінка і селезінка дещо збільшені.

Стадія II – розтягнення, що посилюється, кишечника газом, набряк стінки кишечника, інтестинальний пневматоз, що починається.

Стадія III – секвестрація вільної рідини в черевну порожнину з сепарацією набряклих кишкових петель, що не змінюють своїх форми і положення протягом неодноразових досліджень.

Стадія IV – зниження легкості кишечника при асциті, що посилюється, інтестинальний пневматоз у вигляді ланцюжка «перлин», який розташований до внутрішньопечінкового розгалуження ворітної вени. При неприкритій перфорації ділянки кишки – пневмоперитонеум.

Контрастні методи рентгенологічного дослідження при НЕК використовують тільки для диференційної діагностики ознак непрохідності кишечника (гостра форма хвороби Гіршпрунга, синдром мальротатії (заворот), постНЕК стриктура кишечника). Для обстеження цих пацієнтів слід використовувати тільки водорозчинну контрастну речовину (ризик наявності перфорації).

Ультразвукове обстеження (УЗД) черевної порожнини є корисним, якщо виникла будь-яка підозра НЕК. Перевагами методу є мобільність і неінвазивність, а недоліками – необхідність підготовленого персоналу, який спеціалізується на неонатальній патології, утруднення оцінювання внутрішніх структур через внутрішньочеревне повітря.

Сучасні ультразвукові сканери дають можливість діагностувати пневматоз стінки кишки і газ у воротній вені (у вигляді бульбашок, що наявні у веннозній системі) тоді, коли вони ще не видні на рентгенограмах. При явному НЕК ультразвукове сканування дає змогу виявити потовщення стінок кишечника, зниження перистальтики в уражених сегментах, іноді наявність «прозорого випоту». У стадії прогресування (хірургічній) відзначають збільшення ознак запалення з боку стінки кишечника, інфільтрати, підвищується об'єм кількості рідини в животі, рідина стає менш прозорою для ультразвукових хвиль (з'являється осад). Крім того, при ультрасонографії можна виявити поширення пневматозу і газу по воротній вені.

Послідовні УЗД здійснюють також для моніторингу прогресування асциту (маркер перебігу захворювання), виявлення абсцесу або «прикритої» перфорації при персистуючому НЕК (пацієнти з персистуючим НЕК мають зниження газонаповнення або постійну площу ділянки рентгенографічної щільності). УЗД може дати інформацію про стан перфузії кишкової стінки.

Ультразвукове оцінювання основних вісцеральних судин допоможе під час диференційної діагностики НЕК. Орієнтація верхньої брижової артерії щодо верхньої брижової вени надасть інформацію про можливість мальротатії з наступним заворотом кишок. Коли є заворот, то артерії та вени перекручені [11].

За допомогою УЗД черевної порожнини досвідчений лікар може швидше отримати більше діагностичної інформації і з меншим ризиком для дитини, ніж повторні рентгенологічні дослідження [9]. Інші методи візуалізації (магнітно-резонансна томографія) дотепер широко не використовують.

Лабораторна діагностика. Клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначенням гематокриту та кількості тромбоцитів зазвичай повторюють принаймні кожні 6 годин, якщо клінічний стан пацієнта погіршується. На початку захворювання у 25–30% пацієнтів рівень лейкоцитів відповідає віковій нормі, а в стадії хірургічних ускладнень – у 25–30% дітей відзначають зниження числа лейкоцитів, що є поганою прогностичною ознакою. Розвиток нейтропенії може бути пов'язаний із міграцією нейтрофілів у черевну порожнину [13–15].

Гострий перебіг НЕК частіше асоціюється з тромбоцитопенією (<100 000/мкл) – у 50% випадків. Тромбоцитопенія може бути реакцією на грамнегативні мікроорганізми й ендотоксини. Зниження числа тромбоцитів частіше зумовлене їх прискороною периферичною деструкцією, а не зменшенням продукції. Коагулопатія споживання характеризується тяжкою тромбоцитопенією, подовженням протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, зниженням фібриногену і збільшенням концентрації продуктів деградації фібрину. Раптове зниження тромбоцитів при загальній негативній динаміці стану пацієнта протягом 6–8 годин відповідає розвитку некрозу кишечника.

Кількісне визначення вмісту С-реактивного білка (СРБ) на момент призначення антибіотиків і в динаміці (через 18–24 год) є обґрунтованим і має високу прогностичну цінність негативного результату [16].

Для кислотно-лужного стану (КЛС) крові характерний ацидоз, який на початкових стадіях хвороби має змішаний характер. Метаболічний ацидоз, що зберігається більше ніж 4 години на тлі інтенсивної терапії, є ознакою погіршення і, як правило, свідчить про розвиток некрозу кишечника, сепсису. Дослідження газів артеріальної крові може допомогти у визначенні потреби в респіраторній підтримці (гіповентиляцію й апное часто спостерігають при НЕК). Лактат-ацидоз зі зниженням серцевого викиду є відображенням недостатньої перфузії периферичних тканин.

Дослідження електролітів (Na^+ , K^+ , і Cl^-) необхідне для первинного оцінювання, а потім через 6 годин залежно від гостроти стану пацієнта. Гостра гіпонатріємія є тривожною ознакою (ознака капілярного витоку в «третій простір»). Залежно від віку дитини та режиму харчування базовий рівень Na^+ може зменшуватись. Різне зниження <130 мг/хв/л має викликати тривогу.

Рівень глюкози зазвичай має тенденцію до підвищення на ранніх стадіях і нестабільність показників пізніше.

Метаболічний ацидоз – низький бікарбонат сироватки (<20) у дитини з раніше нормальним КЛС є поганою ознакою, що вказує на недостатню перфузію тканин і некроз тканин.

Зниження толерантності до лактози, особливо у недоношених дітей, є прогностично несприятливою ознакою – підвищення цього показника передуватиме розвитку НЕК за 1–4 дні.



Аналіз артеріальної крові – зручний спосіб одночасно одержувати культуру крові, клінічний аналіз крові, електrolіти сироватки й аналіз артеріальної крові на гази для первинного оцінювання (але венозну кров краще брати для визначення бактеріємії, ніж артеріальну). Залежно від гостроти хвороби рекомендоване введення периферичного внутрішньоартеріального катетера, тоді як периферична перфузія і внутрішньосудинний об'єм як і раніше знаходяться в межах норми. Цей периферичний внутрішньоартеріальний катетер полегшує серійний забір крові й інвазивний моніторинг артеріального тиску, що дуже важливо, коли стан дитини погіршується.

Лапароскопія і лапароцентез. Використання ендохірургічних діагностичних методів при НЕК, як правило, обмежене важким станом пацієнта і значним збільшенням обхвату живота (підвищення внутрішньочеревинного тиску може поставити під загрозу забезпечення дихальної функції). Оптимальним вважаємо виконання лапароцентезу після (або під контролем) УЗД живота, що дає змогу уникнути ушкодження фіксованих до черевної стінки петель кишечника. Це особливо актуально в пацієнтів із підгострим перебігом НЕК [13–16].

Позитивний висновок лапароцентезу – принаймні 0,5 мл бурої рідини вільним потоком. Отриманий із черевної порожнини випіт аспірують для мікробіологічного і цитологічного досліджень. Виявлення бактеріального забруднення вмісту черевної порожнини при бактеріоскопії підтверджує діагноз некрозу кишки навіть за відсутності явних змін

в аспіраті. Якщо під час лапароцентезу отримали велику кількість прозорого серозного випоту, консервативне лікування може бути успішним. Каламутний, жовто-коричневий, насичений коричневий або зелений колір аспірату вказує на некроз кишки. Наявність в аспіраті виразного домішку кишкового вмісту – прояв перфоративного перитоніту. Негативний результат парацентезу при кишковому некрозі може бути наслідком «прикритої перфорації». Якщо вільну перитонеальну рідину не виявили, можна застосувати перитонеальний лаваж (30 мл/кг ізотонічного розчину хлориду натрію) для отримання субстрату для мікробіологічного і цитологічного досліджень.

У сумнівних клінічних випадках, коли «не вистачає» показань для оперативного втручання, діагностична лапароскопія дає можливість уточнити характер, локалізацію і поширеність ураження, визначити необхідність продовження консервативного лікування.

Висновки

При огляді та виходжуванні недоношених і глибоконедошених дітей збільшилась кількість проявів некротичного ентероколіту. Трапляються труднощі в діагностиці, лікуванні та прогнозуванні перебігу цього захворювання. Чіткість розподілу клінічних симптомів залежно від стадії захворювання та використання нових додаткових методів дослідження (ультразвукових, інструментальних, лабораторних) надають суттєву допомогу при лікуванні некротичного ентероколіту.

Список літератури

1. Ашкрафт К. Детская хирургия : в 3 т. / К. Ашкрафт, Т. Холдер. – СПб : Пит Тал, 1997. – Т. 2. – С. 333–334.
2. Гаймоленко С. Некротический энтероколит новорожденных: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика / С.Г. Гаймоленко, С.Л. Дручкова // Забайкальский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 13–22.
3. Визначення лікувальної тактики при некротичному ентероколіті у новонароджених за даними інструментальних методів дослідження / О. Горбатюк, Г. Недавні, І. Стадник та ін. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2. – №3(5). – С. 54–58.
4. Красовская Т.В. Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей: патогенетическое обоснование путей профилактики / Т.В. Красовская, В.А. Новожилов, С.В. Ионушине, Е.И. Кикина // Детская хирургия. – 2004. – №2. – С. 15–19.
5. Караваева С. Хирургическое лечение некротического энтероколита : дис.. на соискание ученой степени д.мед.н. / С. Караваева. – СПб., 2002. – 41 с.
6. Красовская Т. Хирургия новорожденных: диагностика и интенсивная терапия : методические рекомендации / Т. Красовская, Т. Кобзева. – М. : Издатель Мокеев, 2003. – 80 с.
7. Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. – М. : Видар, 1997. – С. 185–220.
8. Ситко Л.А. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных / Л. Ситко, А.К. Чернышев, В.Н. Торопченко, Т.М. Мандрик, И.Ф. Шлякина // Детская хирургия. – 2003. – №6. – С. 468.
9. Цап Н. Хирургическое лечение и прогнозирование послеоперационного периода у новорожденных с некротическим энтероколитом / Н.А. Цап, Н.Н. Кузнецов, Т.Б. Аболина и др. // Детская хирургия. – 2004. – №2. – С. 13–15.
10. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis / B. Bohnhorst // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2013. – Vol. 98(5). – F445-50.
11. Dilli D. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates / D. Dilli, S. Suna Oguz, R. Erol, H. Ozkan-Ulu, H. Dumanli, U. Dilmen // Pediatric Surg Int. – 2011. Vol. 27(3). – P. 321–327.
12. Gordon P. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC) / P. Gordon, R. Christensen, J. Weitkamp // Review and Opinion EJ Neonatol Res. – 2012. – Vol. 2(4). – P. 145–172.
13. Maheshwari A. Neonatal necrotizing enterocolitis / A. Maheshwari, L. Corbin, R. Schelonka // Research and Reports in Neonatology. – 2011. – Vol. 1. – P. 39–53.
14. Patel B.K. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review / B.K. Patel, J.S. Shah // Gastroenterology. – 2012. Vol. 10. – P. 562–594.
15. Raval M.V. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials / M.V. Raval, N.J. Hall, A. Pierro, R.L. Moss // Seminars in Pediatric Surgery. – 2013. – Vol. 22. – Issue 2. – P. 117–121.
16. Travadi J.N. Pneumatosis coli, a benign form of necrotising enterocolitis / J.N. Travadi, S.K. Patole, K. Gardiner // Indian Pediatr. – 2003. – Vol. 40(4). – P. 349–351.



References

1. Ashkraft, K., & Kholder, T. (1996). *Detskaya khirurgiya [Pediatric Surgery]*. Saint Petersburg: Pit tal. [in Russian].
2. Gaimolenko, S., & Ruchkova, S. (2014). Nekroticheskij e`nterokolit novorozhdennykh: e`tiopatogenez, klassifikatsiya, klinika, diagnostika [Neonatal necrotizing enterocolitis: etiopathogenesis, classification, clinical picture]. *Zabajkalskij medicinskij zhurnal*, 1, 13–22. [in Russian].
3. Gorbatyuk, O., Nedavnij, G., Stadnik, I., Martinyuk, T., Chekanov, Y., & Mart'ianova N. (2012). Vyznachennia likuvalnoi taktyky pry nekrotychnomu enterokoliti u novonarozhdzenykh za danymy instrumentalnykh metodiv doslidzhennia [Determination of medical tactics in newborns with NEC ACCORDING instrumental-diagnostic data]. *Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na medicina*, 2, 3(5), 54–58. [in Ukrainian].
4. Krasovskaja, T. V., Novozhilov, V. A., Ionushene, S. V., & Kikina E. I. (2004). Khirurgicheskie oslozhneniya nekroticheskogo e`nterokolita u novorozhdennykh detej: patogeneticheskoe obosnovanie putej profilaktiki [Surgical complications of necrotizing enterocolitis in newborn infants: a pathogenetic substantiation of ways to prevent]. *Detskaya khirurgiya*, 2, 15–19. [in Russian].
5. Karavaeva, S. (2002). *Khirurgicheskoe lechenie nekroticheskogo e`nterokolita*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Surgical treatment of necrotizing enterocolitis. Dr. med. sci. diss.]. Saint Petersburg. [in Russian].
6. Krasovskaya, T., & Kobzeva, T. (2003). *Khirurgiya novorozhdennykh: diagnostika i intensivnaya terapiya [Neonatal surgery: diagnosis and intensive care]*. Moscow: Izdatel' Mokeev. [in Russian].
7. Lelyuk, V. G., & Lelyuk S. E'. 1997). Osnovnye principy gemodinamiki i ul'trazvukovogo issledovaniya sudov [Basic principles of hemodynamics and vascular ultrasound]. *Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike*. Mit'kov V.V. (Ed.). Moscow: Vidar. [in Russian].
8. Sitko, L. A., Chernyshyov, A. K., Toropchennko, V. N., Mandrik, T. M., Shlyakin, I. F. (2003). Kriterii tyazhesti i prognoza nekrotiziruyushchego e`nterokolita u novorozhdennykh [Criteria of severity and prognostication in necrotic enterocolitis in newborns]. *Detskaya khirurgiya*, 6, 468. [in Russian].
9. Cap, N. A., Kuznecov, N. N., Novoselova, O. V., Abolina, T. B., Bobkovskaya, E. E., Vershinina, G. A., & Chudakov, V. B. (2004). Khirurgicheskoe lechenie i prognozirovanie posleoperacionnogo perioda u novorozhdennykh s nekroticheskim e`nterokolitom [Surgical treatment and prediction of postoperative neonates with necrotizing enterocolitis]. *Detskaya khirurgiya*, 2, 13–15. [in Russian].
10. Bohnhorst, B. (2013). Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 98(5), 445–450. doi: 10.1136/archdischild-2012-302848.
11. Dilli, D., Suna Oguz, S., Erol, L., Ozkan-Ulu, H., Dumanli, H., & Dilmen, U. (2011). Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates. *Pediatric Surg Int.*, 27(3), 321–327. doi: 10.1007/s00383-010-2737-8.
12. Gordon, P., Christensen, R., & Weitkamp, G. (2012). Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Review And Opinion EJ Neonatol Res.*, 2(4), 145–172.
13. Maheshwari, A., Corbin, L., & Schelonka, R. (2011). Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research And Reports In Neonatology*, 1, 39–53.
14. Patel, B., & Shah, J. (2012). Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. *Gastroenterology.*, 10, 562–594. doi: 10.5402/2012/562594.
15. Raval, M., Hall, N., Pierro, A., & Moss, R. (2013). Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials. *Seminars In Pediatric Surgery*, 22(2), 117–121. doi:10.1053/j.sempedsurg.2013.01.009.
16. Travadi, J., Patole, S., & Gardiner, K. (2003). Pneumatosis coli, a benign form of necrotising enterocolitis. *Indian Pediatr.*, 40(4), 349–351.

Відомості про авторів:

Макарова М.О., к. мед. н., асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет.
Лятурина О.В., к. мед. н., доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: olgalyat@gmail.com.

Спахі О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Макарова М.А., к. мед. н., асистент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Лятурина О.В., к. мед. н., доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: olgalyat@gmail.com.

Спахы О.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Makarova M.O., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery and Anaesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University.

Liaturynska O.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anaesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: olgalyat@gmail.com.

Spakhy O.V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Anaesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 16.12.2014 г.