ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Науковий журнал

8 (08) червень 2014

Одеса
2014

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

8 (08) червень 2014

Виходить шість разів на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.
Верстка-дизайн – Ткаченко М. С.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.
Засновник журналу: ГО «Південна фундація медицини».

© ГО «Південна фундація медицини», 2014
© Автори наукових статей, 2014
© Оформлення Ткаченко М. С., 2014

ЗМІСТ

Александровська Л. М., Пенішкевич Я. І.
СВІТЛОВЕ ПОШКОДЖЕННЯ СІТКІВКИ..... 5

Бабинец О. М., Гришина Е. И., Менкус Е. В.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТЕОАРТРОЗОМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ..... 8

Бакун О. В., Гриб О. В., Мартинюк К. С., Лупашко Т. І.
ВПЛИВ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ
ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ
У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДРТ..... 11

Бербець А. М.
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ЗМІН У СИСТЕМАХ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ
ТА ПРОТЕОЛІЗУ В ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ..... 13

Боднарюк О. І., Андрієць О. А., Мишковський І. В., Лисик О. С.
ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ САЛЬПІНГООФОРИТІВ НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК ТА СЕЧОВОГО МІХУРА У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ..... 17

Булик Т. С.
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ..... 20

Булик Т. С.
ТРОМБОФІЛІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ..... 23

Бурик А. Ю.
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ
ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ..... 26

Височанська Т. П., Гурніцький А. Е., Гречко О. В., Войтко М. З., Закутній Т. О., Бучинська А. Ю.
ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ПСОРІАЗУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ..... 30

Годованець О. І.
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ
У ДІТЕЙ ІЗ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ..... 34

Гресько М. М., Карпенко Ю. Г., Якобчук, І. О., Парастивюк Є. М.
ВТОРИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ..... 38

Гресько М. Д., Піліпяк К. Е., Косар Т. В.
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ
ПРИ ЛІКУВАННІ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ
У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ..... 41

Грошилин В. С., Московченко А. Н., Хоронько Ю. В.
РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К МЕТОДИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОДНОСТВОЛЬНЫХ КОЛОСТОМ..... 44

Рябоконь Е. Н., Доля Э. И.
РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАЦИЕЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА..... 47

Егорова М. А., Мирович Е. Д., Багликова А. Э.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РОДОВОЗБУЖДЕНИЯ..... 50

Завгородняя Н. Г., Михальчик С. В., Михальчик Т. С.
ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ..... 54

Ильченко С. И.
РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ
И КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА
В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
К ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ..... 57

Кавчук О. М.
ВПЛИВ ПАСИВНОГО КУРІННЯ НА СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ.....61

Карвацька Н. С., Пашковський В. М., Левицька А. П., Карвацька Т. Г.
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ НЕВРОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ ЗІ СТРЕСАМИ.....63

Карвацька Н. С., Курик В. І., Карвацька Т. Г., Вілігорська К. В.
ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ЗАТЯЖНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ.....66

Ключникова А. І., Лісяний М. І.
РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....69

Кривокульський Б. Д., Жулкевич І. В., Кривокульський Д. Б.
ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА СИСТЕМОЮ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ НА ОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ.....73

Кулініч В. С.
ПАТОГЕНЕТИЧНА І ПРОГНОСТИНА РОЛЬ ДИССИНХРОНІЇ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....78

Мирович Е. Д., Багликова А. Э., Егорова М. А., Карандей Ж. В.
АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ.....82

Кузняк Н. Б., Годованець О. І., Мороз А. В.
СТОМАТОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ.....87

Леонтьєва Ф. С., Морозенко Д. В., Рябкова Л. П
БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПОРУШЕНЬ БІЛКОВОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ.....90

Оніпко Д. А., Лазаріді Я. А., Руденко О. В.
ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЗАГОСТРЕНЬ ЧПЛ ВІД НАЯВНОСТІ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ У ПОРОЖНИНИ РОТА.....95

Орлова В. В., Сімрок В. В., Коробкова О. А., Романенко І. Ю., Лисенко О. А.
ВІКОВІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛАТОНІНУ В ЖІНОК.....98

Ошмянская Н. Ю., Гайдар Ю. А., Бабий А. М.
ОСОБЕННОСТИ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПРИ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ.....103

Пинчукова А. А., Руденко О. В., Пинчуков А. В.
ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА, СВЯЗАННЫЕ С НОШЕНИЕМ ПОЛНЫХ СЪЁМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ.....109

Погорєлов В. М., Брек В. В., Денисова С. В., Бірюков М. С.
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ.....112

Приймак С. Г., Торак М. С., Богусевич О. П.
ЗАСТОСУВАННЯ ЛОНГІДАЗИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ.....115

Степан Н. А., Денисенко О. І.
СТАН ТА ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЕКЗЕМУ У ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ).....117

Шай А. Н.
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ПРОТОКОВОЙ И ДОЛЬКОВОЙ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....121

Шумейко О. В., Шумейко М. В.
УДОСКОНАЛЕННЯ НАУКОВО-МЕТОДИЧНИХ ТА ДИДАКТИЧНИХ ПІДХОДІВ У МЕДИЧНОМУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПЕДАГОГІЧНОМУ ПРОЦЕСІ.....124

Юрценюк О. С., Рудницький Р. І., Соколова М. І.
ТРИВОЖНІСТЬ ЯК РИСА ОСОБИСТОСТІ У КАРДІОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ.....12

Александровська Л. М.
асистент кафедри офтальмології імені Б. Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету
Пенішкевич Я. І.
доцент, завідувач кафедри офтальмології імені Б. Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету

СВІТЛОВЕ ПОШКОДЖЕННЯ СІТКІВКИ

Анотація: Огляд літератури присвячений впливу світла на сітківку, наведені дані електронної мікроскопії, біохімічні реакції, що відбуваються в пігментному епітелії при променеву травму, а також діагностика сонячного ретиніту.

Аннотация: Обзор литературы посвящен влиянию света на сетчатку, приведены данные электронной микроскопии, биохимические реакции, происходящие в пигментном эпителии при лучевой травме, а также диагностика солнечного ретинита.

Summary: Review of the literature devoted to the influence of light on the retina, data electron microscopy, biochemical reactions occurring in the pigment epithelium in radiation injury, as well as diagnostics of solar retinitis.

Світло як елемент навколишнього середовища людини являє собою один з основних факторів найважливішої медико – біологічної проблеми сучасності – організм і середовище. Видатний натураліст, творець вчення про біосферу В.І. Вернадський писав, що «кругом нас, в нас самих, всюди і скрізь, без перерви, вічно змінюючись, збігаючись і зіштовхуючись, ідуть випромінювання різної довжини хвиль». У цьому діапазоні лежать і випромінювання оптичної ділянки спектра променистої енергії – світло сонця, неба і штучних джерел світла. Зараз у вік науково – технічного прогресу, в самих різноманітних областях широко застосовуються джерела променевої енергії. У зв'язку з цим людина піддається впливу природних і штучних джерел променевої енергії з самою різною спектральною характеристикою і надзвичайно великим діапазоном інтенсивності: від 100 000 лк і більше вдень при прямому сонячному світлі до 0.2 лк вночі при світлі місяця. Незважаючи на важливість освітлення для зору, деякі джерела світла можуть викликати небажані фізіологічні реакції, наприклад, непрацездатність і розлад внаслідок сліпучого яскравого світла, мерехтіння та інших форм очного стресу, пов'язаного з поганим ергономічним дизайном робочих місць. Емісія (випускання) інтенсивного світла при деяких промислових технологіях, наприклад, при дуговому зварюванні, через свої побічні ефекти також є потенційно небезпечною.[3].

Інфрачервоне випромінювання (IRR, довжина хвиль від 760 nm до 1 mm) також часто згадується як теплове випромінювання і випускається будь-яким теплим об'єктом (гарячими двигунами, розплавленим металом і іншими джерелами, пов'язаними з ливарним виробництвом, термічно обробленими поверхнями, електричними лампами розжарювання, системами вироблення променевого тепла і т.п.). Інфрачервоне випромінювання також виходить від широкого спектра різноманітного електрообладнання, наприклад, електричних моторів, генераторів, трансформаторів і різного електронного обладнання.

В основному три фактори збільшують небезпеку фотопошкодження зорових клітин сітківки, в механізмі якого важливе місце займають процеси вільнорадикального окислення. По-перше, наявність в клітинах великої кількості забарвлених речовин – зорового пігменту родопсину і продуктів його фотолізу. Тому тут можливі фотосенсібілізовані окислювальні реакції. По-друге, наявність величезної кількості поліненасичених жирних кислот. Як відомо, швидкість вільнорадикального окислення жирних кислот суттєво зростає із збільшенням ступеня їх ненасиченості. По-третє, надзвичайно високий вміст кисню: по споживанню кисня на одиницю ваги сітківка займає в організмі одне з перших місць серед інших органів і тканин. Згідно з останніми даними, близько 60% кисню в сітківці споживається саме її фоторецепторними клітинами. Особливості функції і хімічного складу мембран зорової клітини викликали необхідність формування в ній потужної системи антиокислювального захисту. Дійсно, вміст а- токоферолу (вітаміну Е) в фоторецепторі майже на порядок перевищує його вміст у клітинах інших тканин. Активність супероксиддисмутази, глютатіон – пероксидази та інших антиокисних систем в зорових клітинах також досить висока. Однак в деяких екстремальних ситуаціях (занадто яскраве світло або довгостроково діюче світло, гіпероксія) система антиокислювального захисту зорової клітини не витримує, і тоді можливий розвиток патологічного процесу. У хворий сітківці небезпека світловраження ще більш велика: система антиокислювального захисту функціонує недостатньо ефективно [5].

Електронна мікроскопія виявляє виражені патологічні зміни в зорових клітинах і клітинах пігментного епітелію ока через добу після тривалої дії на тварин світла помірної інтенсивності [2]. У пігментного епітелію, наприклад, руйнуються, а потім частково або повністю зникають мітохондрії, виявляються пошкодженими або зруйнованими численні відростки цих клітин (мікровіли). Відбуваються зміни в зовнішніх сегментах фоторецепторних клітин сітківки: вони набухають, стають патологічно довгими, зігнутими, фоторецепторні диски в них починають дезорієнтуватись. Особливо катастрофічним для зору є порушення тісних міжклітинних контактів між відростками клітин пігментного

епітелію і зовнішніми сегментами фоторецепторів. Мабуть, саме цим пояснюється також відсутність фагосом (уламків зовнішніх сегментів фоторецепторів) в пігментному епітелії, поява уламків в просторі, що утворився між сітківкою і пігментним епітелієм і надзвичайна довжина інтактних зовнішніх сегментів клітин.

Фотоокислення молекулярних компонентів фоторецепторної мембрани.

В основі порушення структури і функції зорових клітин при фотопошкодженні лежать тонкі молекулярні зміни в світлочутливих фоторецепторних мембранах цих клітин. Зовнішній сегмент фоторецептора – найбільш піддається пошкоджуючій дії світла.

Поряд з високою чутливістю нейросенсорних клітин до світлового впливу слід відзначити їх виражену регенераційну здатність. Навіть при повній деструкції зовнішнього сегмента і відриві еліпсоїда, але збереженні перікаріона і ядра можлива подальша регенерація. Крім високої регенераторною активності нейросенсорні клітини досить пластичні і здатні адаптуватися до мінливих умов освітленості. Так, при перемиканні світлового режиму з 3 лк на 200 лк спостерігається збільшення кількості аутофагосом, які містять опсин у внутрішніх сегментах фоторецепторів, що призводить до видалення надлишкової кількості зорового пігменту і розглядається як адаптивна реакція при збільшенні інтенсивності опромінення.

Крім того, пігментний епітелій захищає нейросенсорні клітини від окислювального стресу. Деструкція зовнішніх сегментів супроводжується накопиченням фагосом, які містять мембранні диски, в пігментоепітеліоцітах. У захисних механізмах передбачається важлива роль антирадикального впливу меланіну пігментного епітелію. При тривалому освітленні пігментний епітелій не може утилізувати таку кількість зруйнованих фоторецепторних мембран , які накопичуються в ньому у вигляді ліпофусцинових гранул. Ліпофусцин при дії на нього видимого світла здатний генерувати кисень і сам є фотосенсибілізатором. У результаті зриву адаптації розвивається загибель нейросенсорних клітин, особливо виражена після опромінення протягом 14 діб.

Деструкція нейросенсорних клітин супроводжується розростанням склеральний відростків радіальних глиоцитов, які проростають і в субретінальной простір. У зв'язку з цим, а також з загибеллю частини нейросенсорних клітин знижується чисельна щільність ядер, особливо після опромінення протягом 30 діб. Вітреальні відділи радіальної глії в основному залишаються мало зміненими, найбільш виражена деструкція глиоцитов після 7-14 діб опромінення.

Одночасно відзначається всплеск проліферативної активності глії. Хоча мітози в радіальної глії не спостерігаються, про проліферативну активність можна судити побічно щодо збільшення гліонейронального індексу та питомої щільності гліоцитів. Слід зазначити, що радіальна глія – це особливий вид глії, який крім опорноізолюючої і фагоцитарної функції бере участь у транспорті багатьох метаболітів, життєво необхідних для всіх нейронів сітківки, тому цілком закономірно, що зміни в них з'являються раніше і найбільш виражені, ніж у нейронах внутрішніх шарів сітківки. Асоціативні і гангліонарні нейрони виявилися відносно інтактні до тривалого низькоінтенсивного світлового впливу. У гангліонарному шарі збільшено вміст нейронів з вогнищевим хроматолізом, максимальний вміст таких нейронів спостерігається після 7 діб опромінення, а після опромінення протягом 30 діб ці значення відповідають контролю. Ймовірно, це пов'язано з адаптацією нейронів до тривалого освітлення, а оскільки вогнищевий хроматоліз – це зворотній стан, то можливе відновлення даних клітин [6].

Таким чином, тривалий низкоінтенсивний світловий вплив викликає неоднакової вираженості зміни всіх клітинних елементів сітківки. Найбільш чутливі до фотопошкодження нейросенсорні клітини і радіальна глія. Різна сприйнятливість клітин, ймовірно, пов'язана з механізмами фотодегенерації, а також з репараційними можливостями тих чи інших клітинних елементів.

Променевий ретиніт – це пряме пошкодження макулярної ділянки сітківки світловим випромінюванням високої інтенсивності. Найбільш часто він виявляється в осіб, які спостерігали сонячне затемнення без відповідних засобів захисту очей, іноді воно зустрічається у психічно хворих або учасників деяких релігійних церемоній. Зрідка, однак, його ознаки знаходять і у випадках, коли ураження не можна пояснити прямим спостереженням сонячного диска. Так , наприклад , зростає частка техногенних уражень очей.

Клінічна картина розвивається незабаром після ураження. Ведуча ознака світового ураження – зниження центрального зору, аж до його втрати. Майже завжди присутні й інші симптоматичні прояви у вигляді наявності центральної скотоми, хроматопсія, фотофобії, метаморфопсії, можливі, зрозуміло, і їх комбінації. Найчастіше ураження виявляється двобічним, але явно асиметричним за ступенем тяжкості. Зазвичай праве око пошкоджується більшою мірою, ніж ліве, вважається, що в цьому виявляється домінантність правого ока у фіксації об'єкта у більшості осіб [4].

У більшості випадків потерпілі особи мають еметропічну або слабку гіперметропічну клінічну рефракцію, що компенсуються акомодацією. Це природно, оскільки саме при такій рефракції, завдяки фокусуванню джерела світла досягається найвища щільність світлової енергії на сітківці. Однак можливі ураження сітківки і при короткозорості слабкою та середнього ступеня, особливо при дії на сітківку випромінювання від довгохвильових або інфрачервоних джерел випромінювання.

У легких випадках при огляді очного дна можна і не виявити змін. Часом виявляється стертость фовеального рефлексу, набряк макулярної і пери-

макулярної області, що має сіруватий відтінок. У таких випадках протягом кілька тижнів симптоми ураження зазвичай зникають з відновленням гостроти зору до нормального рівня.

При ураженнях середньої тяжкості клінічні знахідки й саме протягом процесу мають велику схожість з перебігом легких світлових уражень, однак внаслідок опікового процесу назавжди залишаються крапчастість макулярної зони сітківки. Це свідчить про наявність точкових дистрофічних осередків в шарі пігментного епітелію сітківки. Важкі світлові ураження сітківки з перших днів відрізняються наявністю жовто – сірих плям коагуляції в центральній області сітківки, часто облямованих сірим кільцем набряку. Приблизно через 2-3 тижні після нанесення світлової травми в макулярної ділянці утворюється круглий або овальний дефект сітківки червонуватого відтінку, по вигляду дуже схожий з неповним розривом сітківки. Однак, на відміну від розриву, при світловому ураженні дефект шарів розташований у глибині сітківки, з боку найбільш сильно поглинає світло пігментного епітелію. Згодом макулярне вогнище окаймляється відкладенням темного пігменту і в такому вигляді зберігається на багато років .

Отримані дані ОСТ фоторетініту, викликаного сонячним випромінюванням безпосередньо після світлового впливу і по закінченні «гострої фази», свідчать про те, що в центрі фовеа відмічається осередкове зниження оптичної щільності структур, розташованих у зовнішніх шарах сітківки в проекції розташування сегментів фоторецепторів (колбочкового апарату) з дефектом зовнішньої прикордонної мембрани [1].

Література:

1. Боброва Н.Ф., Суходоева Л.А., Иваницкая Е.В. Оптическая когерентная томография в диагностике солнечного ретинита у детей. Таврический медико – биологический вестник. 2012, том 15, № 3, ч. 3.

2. Логвинов С.В., Варакута Е.Ю., Потапов А.В., Михуля Е.П., Жданкина А.А.
Морфологические изменения клеточных элементов сетчатки глаза при длительном низкоинтенсивном световом воздействии. Бюллетень сибирской медицины. 2006. – № 3.

3. Преображенский П.В., Шостак В.И., Балашевич Л.И. Световые повреждения глаз. – Л.: Медицина, 1986, – 200с.

4. Скицюк С.В., Присташ И.В.Макула. Методы лечения, основные поражения, лазерное лечение, слабовидение. Киев. 2005, – 104с.

5. Швецова Н.Е. Изучение воздействия препарата селекартен на сетчатку (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

6. Эмануэль Н.М., Островский М.А.. Антиоксиданты в фотобиологии. Свободнорадикальные механизмы светового повреждения и защитные свойства антиоксидантов. (интернет – ресурс).

Бабинец О. М.
младший научный сотрудник
клинического иммунологического отделения
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова
Национальной академии медицинских наук Украины»

Гришина Е. И.,
заведующий отделением
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова
Национальной академии медицинских наук Украины»

Менкус Е. В.,
научный сотрудник
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова
Национальной академии медицинских наук Украины»

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация: Статья посвящена исследованию жесткости артерий у пациентов с остеоартрозом, метаболическим синдромом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В работе приведены новые данные о том, что прогрессирование сердечно-сосудистой патологии сопровождается ухудшением показателей как центральной, так и периферической гемодинамики. Оценка жесткости сосудистой стенки может служить предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов остеоартрозом с метаболическим синдромом.

Анотація: Стаття присвячена дослідженню жорсткості артерій у пацієнтів з остеоартрозом, метаболічним синдромом і факторами ризику серцево-судинних захворювань. У роботі наведено нові дані про те, що прогресування серцево-судинної патології супроводжується погіршенням показників як центральної, так і периферичної гемодинаміки. Оцінка жорсткості судинної стінки може служити предикторами розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів остеоартрозом з метаболічним синдромом.

Summary: The article is dedicated to study the arterial rigidity in patients with osteoarthritis, metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease. New data shows that the progression of cardiovascular disease is accompanied by deterioration in both central and peripheral hemodynamic. Evaluation of vascular wall rigidity can serve as predictors of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis of the metabolic syndrome.

В последнее время все чаще появляются данные о более высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уровне общей смертности по сравнению с популяцией для пациентов с остеоартрозом (ОА) [1, 2, 3, 4]. Одним из интегральных показателей сердечно-сосудистого риска, отражающим влияние на организм негативных факторов в течение жизни человека является артериальная жесткость [5, 6, 7, 8, 9, 10]. С возрастом артериальные сосуды подвергаются ремоделированию, что выражается в увеличении содержания коллагена и снижении эластических свойств сосудов. Аорта, обладая высокой эластичностью, способна мгновенно поглотить ударный объем и перевести значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы. Это приводит к снижению в аорте систолического артериального давления (САД) и повышению диастолического артериального давления (ДАД), тем самым уменьшается повреждающее действие пульсовой волны на сосуды мозга, сердца и почек, но кровоснабжение их при этом улучшается. На пути распространения пульсовой волны образуется много отраженных волн, которые наслаиваются на неё и прогрессивно усиливают (амплифицируют) от центра к периферии, потому уровень САД в периферических артериях выше, чем в аорте. Это явление позволяет обеспечивать адекватный капиллярный кровоток. Не смотря на то, что эластин является самым стабильным человеческим белком (период полужизни около 40 лет), на шестом десятке человеческой жизни за счет двух биллионов выполненных сокращений сердца происходит последующая фрагментация эластиновых волокон и пластинок, что сопровождается изменениями экстрацеллюлярного матрикса в виде продукции коллагена и отложения кальция. Кроме возраста на жесткость сосудистой стенки влияют артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия и другие ФР.

Этот диффузный дегенеративний процесс приводит к повышению жесткости сосудов. Жесткость артерий – краеугольный камень патофизиологии сердечно-сосудистой системы. При увеличении жесткости артерий пульсовой волны передаются быстрее и возвращаются в сердце во время систолы левого желудочка (а не в диастолу), в результате чего происходит увеличение центрального аортального систолического давления. Качественно этот эффект оценивается путем расчета индекса аугментации (AIx). AIx отражает, какой процент составляет прирост давления в аорте (связанный с возвратом отраженной волны) в структуре общего уровня центрального САД. Он коррелирует со степенью ремоделирования больших артерий и скоростью пульсовой волны (классическим показа-

телем жесткости сосудистой стенки). AIx в первую очередь является интегральным показателем общего периферического сопротивления артериального русла.

Целью работы было исследование жесткости артерий у пациентов с остеоартрозом, метаболическим синдромом (МС) и другими факторами риска (ФР) ССЗ.

Диагноз ОА формулировали в соответствии с рабочей классификацией Ассоциации ревматологов Украины (2000 год) [11]. МС диагностировали в соответствии с критериями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, 2005). Десятилетний риск развития острых коронарных событий оценивали с использованием шкалы Prospective Cardiovascular Munster (Münster, 2007).

Аппланационная тонометрия на аппарате «SphygmoCor» («AtCor medical», Австралия) осуществлялась с целью определения центрального АД и контурного анализа пульсовых волн. С помощью аппланационного датчика регистрировалась пульсовая волна на лучевой артерии методом инверсированной трансферной функции, определяли пульсовую волну в восходящем отделе аорты. Для калибровки АД оно измерялось на плечевой артерии. По форме пульсовой волны определяли показатели периферической гемодинамики: периферические виды давления (мм рт. ст.) – систолическое (P-SP), диастолическое (P-DP), пульсовое (P- PP) давление, давление в точке P1 (P-P1), что соответствует уровню АД, обусловленном сердечным выбросом, и в точке P2 (P-P2), что соответствует уровню АД в точке отраженной волны; центральные виды давления (мм рт. ст.) – систолическое (C-SP), диастолическое (C-DP) и пульсовое (C-PP) давление, давление в точке P1 (C-P1) и в точке P2 (C-P2). Кроме того, определяли центральное давление аугментации (C-AP = C-P2 – C-P1, мм рт. ст.), индексы аугментации (%) периферический (P-AI = (P-P2 – P-DP) / (P-P1 – P-DP)) и центральный (C-AI = (C-P2 – C-DP) / (C-P1 – C-DP)), индекс аугментации (C-AP/C-PP) с поправкой на ЧСС (C-AGPH – HR75,%). Измеряли показатели времени: время T1 (C-T1, мс), время начала отраженной волны (C-T1R, мс), время T2 (C-T2, мс) и скорость распространения пульсовой волны (СПВ) (СПВ-аорта, м/с). Результаты аппланационной тонометрии приведены в таблице.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ SPSS версии 15.0. Порог статистической погрешности различных тестов был установлен на уровне 5%.

Было обследовано 100 пациентов, которых разделили на три группы. Группу «1» составили 35 пациентов с ОА и МС без ССЗ, среди которых было 11 (31%) мужчин и 24 (69%) женщины в возрасте от 40 до 59 лет, средний возраст которых составил (M ± SD) (61 ± 9,2) год. Группа «2» – 33 пациента ОА с МС и другими ФР развития ССЗ без клинических проявлений, среди которых 8 (24%) мужчин и 25 (76%) женщин в возрасте от 60 до 72 лет, их средний возраст (M ± SD) – (65 ± 6,9) лет. В группу «3» вошли 32 пациента ОА с МС и ССЗ: 10 (31%) мужчин и 22 (69 %) женщины в возрасте от 64 до 79 лет, их средний возраст (M ± SD) – (69 ± 8,5) лет. Достоверных гендерных отличий между группами получено не было ($p > 0,05$ для всех случаев), в отчие от возрастных. Пациенты группы «1» были достоверно моложе, чем пациенты группы «2», $p = 0,0476$, и группы «3», $p = 0,0005$. Пациенты в группе «3» были достоверно старше, чем пациенты в группе «2», $p = 0,041$.

Таблица

Показатели периферической и центральной гемодинамики у пациентов с ОА, МС и другими ФР ССЗ, (M ± SD)

Показатели	Группа 1, n = 35		Группа 2, n = 33		Группа 3, n = 32	
	До наблюдения	В процессе наблюдения	До наблюдения	В процессе наблюдения	До наблюдения	В процессе аблюдения
P-SP, мм рт. ст.	123,2 ± 11,14	127,5 ± 12,58	152,9 ± 21,591)	162,4 ± 22,761) 4)	162,5 ± 17,242) 3)	165,7 ± 16,862) 3)
P-DP, мм рт. ст.	75,7 ± 8,60	79,2 ± 9,4	90,7 ± 12,341)	96,1 ± 13,211) 4)	98,2 ± 12,962) 3)	102,8 ± 13,022) 3)
P-PP, мм рт. ст.	42,9 ± 9,64	46,1 ± 8,77	54,5 ± 14,691)	60,9 ± 15,041) 4)	67,2 ± 16,242) 3)	69,5 ± 17,82) 3)
P-P1, мм рт. ст.	122,7 ± 11,35	127,1 ± 12,78	151,9 ± 21,561)	161,7 ± 20,781) 4)	160,1 ± 19,252) 3)	163,7 ± 20,342)
P-P2, мм рт. ст.	113,2 ± 12,03	117,69 ± 13,54	144,9 ± 21,701)	154,1 ± 20,931) 4)	153,9 ± 21,752)	157,9 ± 21,232)
P-AI, %	84,9 ± 12,64	89,9 ± 13,75	87,8 ± 16,591)	95,2 ± 17,81) 4)	90,9 ± 11,372)	94,5 ± 12,032)
C-SP, мм рт. ст.	113,1 ± 12,1	117,9 ± 13,7	143,6 ± 22,301)	153,5 ± 21,51) 4)	150,7 ± 18,582) 3)	155,2 ± 19,342)
C-DP, мм рт. ст.	77,7 ± 8,62	80,5 ± 9,34	101,4 ± 14,531)	108,3 ± 15,251) 4)	96,3 ± 12,122) 3)	100,3 ± 12,593)

C-PP, мм рт. ст.	34,5 ± 8,90	37,7 ± 9,6	43,5 ± 15,631)	50,4 ± 16,411) 4)	54,0 ± 15,722) 3)	57,3 ± 16,512) 3)
C-P1, мм рт. ст.	103,2 ± 9,65	106,8 ± 10,1	133,5 ± 18,221)	141,2 ± 17,591) 4)	132,2 ± 13,542)	135,5 ± 14,712) 3)
C-P2, мм рт. ст.	112,4 ± 12,2	116,6 ± 11,8	143,5 ± 23,161)	153,2 ± 22,181) 4)	148,7 ± 15,882) 3)	151,3 ± 14,922)
C-AP, мм рт. ст.	9,2 ± 4,41	11,1 ± 5,83	11,9 ± 8,231)	15,1 ± 6,311) 4)	15,7 ± 9,352) 3)	17,8 ± 8,542)
C-AI, %	135,2 ± 17,32	141,4 ± 18,56	142,5 ± 24,671)	152,9 ± 23,981) 4)	145,0 ± 17,222)	148,9 ± 16,832)
C-AGPH-HR75%	23,9 ± 10,12	27,7 ± 11,54	22,9 ± 11,58	28,1 ± 12,344)	26,8 ± 9,232)	29,4 ± 9,892)
C-T1R, мс	134,7 ± 12,3	139,9 ± 13,8	135,7 ± 9,52	139,9 ± 10,114)	134,4 ± 9,13	139,2 ± 8,78
ЧСС, уд/мин	72,1 ± 8,11	75,5 ± 9,23	72,6 ± 13,14	77,9 ± 11,674)	72,5 ± 17,92	76,1 ± 18,57
Амплификация (P-SP – C-SP)	8,9 ± 2,4	9,2 ± 3,1	11,1 ± 3,41)	12,8 ± 4,21) 4)	11,8 ± 3,52)	13,3 ± 4,12)
P-P1 – C_P1	17,7 ± 5,6	18,8 ± 6,3	20,9 ± 5,71)	23,7 ± 7,21) 4)	27,7 ± 9,22) 3)	31,6 ± 10,12) 3)
СПВ	7,52 ± 1,37	8,24 ± 2,51	8,76 ± 1,541)	9,42 ± 1,921) 4)	10,01 ± 2,122) 3)	10,94 ± 2,352) 3)

Примечания: Где n – количество пациентов, 1) $p < 0,05$ при сравнении групп «1» и «2», 2) $p < 0,05$ при сравнении групп «1» и «3», 3) $p < 0,05$ при сравнении групп «2» и «3», 4) $p < 0,05$ при сравнении внутри групп

Как показывают результаты, приведенные в таблице, прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (присоединение или осложнение ФР ССЗ) сопровождается ухудшением показателей как центральной, так и периферической гемодинамики. Оценка жесткости сосудистой стенки (контурный анализ пульсовой волны, измерение артериального давления в аорте и в бассейнах верхних и нижних конечностей) может служить предикторами развития ССЗ у пациентов ОА с МС. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку эффективных методов их профилактики и лечения.

Литература:

1. Caporali, R. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists / R. Caporali, M. A. Cimmino et al // Semin. Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 35, Suppl. 1. P. 31–37.
2. Kadam, U. T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Wales / U. T. Kadam, K. Jordan et al // Ann.Rheum.Dis. – 2004. – Vol. 63, N 4. – P. 408-14.
3. Schellevis, F. G. Comorbidity of chronic diseases in general practice / F. G. Schellevis, J. Velden et al // J Clin Epidemiol. – 1993. Vol. 46, P. 469–73.
4. Hochberg, M. C. Mortality in osteoarthritis / M. C. Hochberg // Clin. Exp. Rheumatology. – 2008. Vol. 5, Suppl. 51, P. S. 120-124.
5. Орлова Я. А., Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. // Сердце. – 2006. – № 2. – С. 65–69.
6. Reijman, M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. The Rotterdam Study / M. Reijman, H. A. Pols et al // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66, P. 158—162.
7. Riddoch, C. The European Youth Heart Study— Cardiovascular Disease Risk Factors in Children: Rationale, Aims, Study Design, and Validation of Methods / C. Riddoch, D. Edwards et al // European Youth Heart Study (EYHS) Journal of Physical Activity and Health. – 2005. – Vol. 2, P. 115-129.
8. Williams, B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom et al // Circulation. – 2006. – N 113. – P. 1213–25.
9. Коваленко В. Н. Номенклатура, классификация, критерии диагностики и программы лечения ревматических болезней / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба // МОРИОН. – Киев. – 2004. – 156 с.

Бакун О. В.
кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету
Гриб О. В.
студентка V курсу Буковинського державного медичного університету
Мартинюк К. С.
студентка V курсу Буковинського державного медичного університету
Лупашко Т. І.
студент V курсу Буковинського державного медичного університету

ВПЛИВ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДРТ

Анотація: При дослідженні показників гуморальної ланки імунного статусу в жінок з безплідністю, яких включено до програми запліднення in vitro та яким проводився плазмаферез, відмічено, що зміни були мінімальними або ж повністю відповідали контрольним показникам.

Аннотация: При исследовании показателей гуморального звена иммунного статуса у женщин с бесплодием, которых включено в программу оплодотворения in vitro и которым был проведен плазмаферез, отмечено, что изменения были минимальными или же полностью отвечали контрольным показателям.

Summary: Changes of indices in the study of humoral immune status in infertile women which were included to the in vitro impregnation programme and underwent plasmopheresis have been observed minimal or absolutely corresponding to the control ones.

Вступ. В результаті використання плазмаферезу у хворих із сальпінгоофоритом та безпліддям відбувається певний перерозподіл субпопуляцій лімфоцитів, зокрема кількості CD3+клітин, CD4+ і CD19+. Відповідно зростає імунорегуляторний індекс [5].

Значну роль в позитивному впливі плазмаферезу на стан Т- і В-лімфоцитарної ланки імунітету, мабуть, відіграє прискорення кровотоку, поліпшення мікроциркуляції [1,2]. Всі лімфоцити володіють здатністю до міграції та рециркуляції. Можна сказати, що здатність лімфоцитів до рециркуляції лежить в основі функціональної єдності та взаємодії всіх ланок імунної системи. Фактори, які прискорюють кровотік, мають позитивний вплив і на характер імунної реакції. В динаміці лікування відмічається деяке зниження концентрації імуноглобулінів А і М. Вміст імуноглобулінів класу G у хворих перевищує норму. В процесі лікування виявлено зниження їх вмісту [7].

У хворих із безпліддям і хронічним сальпінгоофоритом найбільш високим виявляється рівень імуноглобулінів класу Е, які свідчать про підвищену алергізацію організму [2,4]. При сальпінгоофориті відмічається також значне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у порівнянні з їх рівнем у здорових жінок [3].

Таким чином, при плазмаферезі відбувається видалення з кровоносного русла підвищеної концентрації антитіл, імунних комплексів, що розвантажує на певний час специфічні імунні механізми їх елімінації, забезпечуючи надійність функціонування цих систем [4,6]. З видаленням імунних комплексів, автоантитіл і антигенів відбувається вивільнення природних систем детоксикації, деблокування й активація макрофагальної системи за рахунок зміни функціональних властивостей клітинної мембрани імунокомпетентних клітин [7].

Мета дослідження. Дослідити вплив плазмаферезу на показники гуморальної ланки системного імунітету.

Матеріал та методи. Проведено обстеження 48 жінок, яких було розподілено на дві групи: І групу склали 38 жінок із безплідністю трубного походження, яким проводилося лікування за традиційною схемою; ІІ групу – 10 пацієнток, які поряд із традиційною схемою підготовки до запліднення отримували сеанси плазмаферезу. Вік жінок І групи складав 28,7±1,2, ІІ – 30,1±1,2 року, тривалість безплідності – відповідно 6,9±0,7 та 7,1±1,4 року. Всі пацієнтки були соматично здоровими. Популяційний і субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин крові оцінювали методом непрямої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента-Фішера. Результати вважали достовірними при значенні $p<0,05$. Статистичний аналіз отриманих даних у невеликих группах (n=10) проводили непараметричними методами за Mann-Whitney.

Проведення плазмаферезу жінкам з безпліддям не призводить до помітних змін у показниках функціонального стану гуморальної ланки системного імунітету (рис.1). Як наводилось вище

в жінок з безпліддям зміни в гуморальній ланці системного імунітету були мінімальними або ж повністю відповідали контрольним показникам, що виявлені в практично здорових жінок. Виходячи з цього, можна зробити висновок про те, що плазмаферез не порушує функцію В-лімфоцитів і продукування ними імуноглобулінів основних класів (Ig M, Ig G та IgA). Стабільність циркулюючих імунних комплексів засвідчує про адекватність гуморальної імунної відповіді. Показано, що традиційні засоби реабілітації та плазмаферез не мають негативного впливу на показники гуморальної ланки системного імунітету, яка в цих жінок не піддається суттєвим порушенням.

Висновок

1. Плазмаферез сприяє зменшенню запальних процесів та є ефективним засобом імунореабілітації у цієї категорії пацієнток.

2. Використання традиційних заходів та проведення плазмаферезу жінкам з безплідністю сприяє тенденції до поліпшення функціональної здатності гуморальної ланки системного імунітету, але не до реального поліпшення функції цієї ланки системного імунітету.

Література:

1. Лінніков В.І. Застосування плазмаферезу при синдромі втрати плода, обумовленому антифосфоліпідним синдромом / В.І.Лінніков // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 231-233.

2. Линников В.И. Плазмаферез в комплексном лечении акушерских осложнений, обусловленных приобретенной формой тромбофилии при антифосфолипидном синдроме / В.И.Линников //Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2005. – № 2. – С. 13-16.

3. Применение плазмафереза в комплексном лечении беременных с ассоциированной инфекцией / Т.Демина, Б.Иотенко, С.Чермных [и др.] // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – № 1. – С. 45-48.

4. Смольников В.Ю. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия / В.Ю.Смольников, Е.Я.Финогенова; под ред. В. И., Кулакова, Б. В. Леонова. – М: МИА, 2005. – С. 91-135.

5. Чека Н.Э. Плазмаферез в коррекции иммуноэндокринного и репродуктивного статуса пациенток с СПКЯ / Н.Э.Чека // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №1. – С.119-124.

6. Broekmans F.J.M. Comparison of basal markers of the ovarian reserve in IVF: a prospective study / Broekmans F.J.M., Bancsi L.F.J., Looman C.W. // Hum. Reprod. – 2000. – Vol.15, Suppl.I. – P. 22.

7. Druckmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response / Druckmann R. // Gynecol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15, No 6. – P. 69-76.

Бербець А. М.
доцент кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ЗМІН У СИСТЕМАХ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ В ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Анотація: Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 49 жінок з ознаками загрози невиношування в І триместрі. Вивчали показники гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові. Зроблено висновок, що при загрозі викидня в І триместрі виникає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові та активація тромбоцитарно-судинного гемостазу на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортальної системи крові. Запропоновано патогенетично обґрунтоване лікування виявлених змін за допомогою екстракту гінкго білоба та ериніту.

Аннотация: Обследовано 30 женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и 49 женщин с признаками невынашивания в 1 триместре беременности (основная группа). Проведено сравнение изменений показателей гемостаза и систем фибринолиза и протеолиза крови между группами до и после предлагаемого лечения. Показано, что у женщин с угрозой прерывания в 1 триместре беременности происходит увеличение общего потенциала свертываемости крови и активация тромбоцитарного гемостаза на фоне некоторого снижения активности фибринолитической и противосвертывающей систем крови. Комплексное лечение невынашивания, включающее экстракт гинкго билоба и эринит, нормализует показатели указанных систем крови.

Summary: 30 women with an uncomplicated course of pregnancy (the control group) and 49 women with the signs of miscarriage in the 1st trimester (the group under study) were examined. Changes of the hemostatic indices and the indices of fibrinolysis and proteolysis of the blood were compared between the groups before and after a proposed treatment. A conclusion has been made: the increase of the general coagulation potential of the blood and the activation of platelets occurs in women with a threat of miscarriage of the 1st trimester of pregnancy against a background of some decrease of the activity of the blood fibrinolytic and anti-coagulation systems. The multimodality treatment of miscarriage which includes an extract of ginkgo biloba and erynitum normalizes the conditions of the mentioned systems of blood.

Вступ. Проблема невиношування вагітності залишається однією із найважливіших в сучасному акушерстві. В Україні частота даної патології становить 15-23% усіх встановлених випадків вагітності [1], і не має тенденції до зниження. Більшу частину випадків невиношування складають переривання вагітності в першому триместрі, коли ще не повністю сформований фето-плацентарний комплекс. Причиною невиношування можуть бути генетичні вади ембріона, інфекції статевого тракту матері або недостатність жовтого тіла [2]. Однак основною ланкою в патогенезі невиношування є недостатня інвазія трофобласта в ділянці плацентарного ложа, яка веде до оклюзії спіральних та матково-плацентарних артерій, що зумовлює переривання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації [3]. Подібні зміни на тканинному рівні супроводжуються змінами змінами гемостазу у вагітних [4, 5].

Мета дослідження. Вивчити зміни показників гемостазу, а також фібринолітичної та протеолітичної систем крові в жінок, вагітність яких була обтяжена загрозою викидня в І триместрі, розробити патогенетично обґрунтоване лікування виявлених змін.

Матеріал і методи. Нами обстежено 49 вагітних із клінікою загрози невиношування в І триместрі гестації, які склали основну групу. Відбирали вагітних з чіткою клінікою загрози викидня в І триместрі, яка включала наступні групи скарг: біль у нижніх відділах живота, кров'янисті виділення із статевих шляхів мажучого характеру (або кровомазання), ультразвукові ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Жінки, які страждали тяжкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істміко-цервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за AB0 і Rh системами крові, TORCH-інфекції, були виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 вагітних із нормальним перебігом гестації.

Основна група розподілена на дві паритетні підгрупи. Так, 25 жінок склали *підгрупу з традиційним лікуванням,* які отримували комплексну зберігаючу терапію [1,6], зокрема, гормональне лікування (дуфастон у дозі 20-40 мг/добу), спазмолітики, седативні, гемостатичні препарати, вітаміни. Іншим 24 жінкам, які увійшли до *підгрупи корекції,* разом із традиційною терапією призначали розроблений нами [7] лікувальний комплекс у складі: екстракт гінкго білоба, що має дезагрегантну дію (капсули по 40 мг), по 1 капсулі тричі на день та донатор оксиду азоту ериніт (таблетки по 10 мг) по 1 таблетці 3 рази на день. Щодо застосування гінкго білоба при вагітності, у світовій літературі немає даних про ембріотоксичність або тератогенність препарату, проте рекомендується відмінити препарат за кілька тижнів до пологів задля уникнення розвитку кровотечі [5]. Курс лікування, за винятком дуфастону, складав 10-12 днів і призначався з 6-го – 8-го тижня вагітності. Курс повторювали три рази з інтервалом 7-10 днів, із закінченням до 12-го тижня гестації. Вплив запропонованої терапії спрямований на покращання кровопостачання трофобласта. У вагітних із підгрупи корекції нами досліджено загальний коагуляційний потенціал, тромбоцитарно-судинний гемостаз та стан фібринолітичної системи крові. Проведено порівняння отриманих показників із результатами обстеження жінок підгрупи, що отримувала традиційне лікування, та здорових вагітних

групи контролю. Дослідження здійснювали за допомогою реактивів фірми «Simko LTD» (м. Львів). Кров для досліджень набирали двічі: протягом 6-8 і 12-13 тижнів вагітності.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних відповідних груп представлено в табл. 1 і 2.

Таблиця 1
Характеристика загального коагуляційного потенціалу крові вагітних при лікуванні невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після І курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
ЧР, с	92,15±2,15	94,80±1,29	95,03±1,44
ПТЧ, с	18,50±0,38	19,45±0,61	19,50±0,45
ТЧ, с	16,80±0,31	17,45±0,56	16,30±0,38
АТ- III, %	88,85±3,98	86,14±4,83	85,47±2,74

*Примітка: *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

Як показали отримані результати, вірогідних відмінностей між групами у показниках, що характеризують загальний коагуляційний потенціал у 6-8 тижнів гестації, не встановлено (табл. 1). Натомість, у 12-13 тижнів (табл. 2) протромбіновий час та тромбіновий час у жінок групи корекції були вірогідно довшими, порівняно з групою жінок, які отримували традиційне лікування (p<0,05), і наближалися до значень, встановлених у групі контролю. Суттєвої різниці в активності антитромбіну-III виявлено не було.

Таблиця 2
Характеристика загального коагуляційного потенціалу крові вагітних при лікуванні невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після повторного лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
ЧР, с	99,94±1,01	91,95±1,71	99,50±1,03
ПТЧ, с	20,05±0,45*	17,95±0,51**	21,47±0,44
ТЧ, с	18,90±0,35*	16,85±0,66	17,37±0,36
АТ-III, %	90,25±4,86	82,14±3,82	90,60±1,60

*Примітка. *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

Також здійснено вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних обстежених груп (табл. 3 та 4).

Таблиця 3
Характеристика первинного гемостазу у вагітних при лікуванні невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після І курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
К-ть тромбоцитів, тис/мл	301,10±4,36	297,15±4,65	268,87±3,00
Адгезивні тромбоцити, %	43,45±0,58**	43,59±0,65**	40,60±0,47
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	4,68±0,27**	5,22±0,30**	3,03±0,17

*Примітка. *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

Таблиця 4
Характеристика первинного гемостазу у вагітних при лікуванні невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після повтор. лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
К-ть тромбоцитів, тис/мл	274,45±1,48*	300,55±3,63	277,40±2,13
Адгезивні тромбоцити, %	38,73±0,60*,**	43,25±0,43	42,32±0,43
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	3,50±0,14*	4,67±0,25**	3,19±0,11

*Примітка. *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

У жінок обох груп із ознаками загрози викидня в 6-8 тижнів спостерігається тенденція до активації тромбоцитарно-судинного гемостазу, у першу чергу, адгезивного потенціалу тромбоцитів. У терміні 12-13 тижнів у вагітних, що отримували призначену нами терапію, спостерігалося вірогідне зменшення, порівняно з групою з традиційною корекцією невиношування, кількості тромбоцитів на 1 мл крові, відсотка активних тромбоцитів та індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (p<0,05). На нашу думку, це сприяє зменшенню в'язкості крові та покращанню кровопостачання трофобласту.

Показники активності фібринолітичної та протеолітичної систем крові жінок обстежених груп представлені нами в таблицях 5 та 6.

Таблиця 5
Характеристика фібринолітичної та протеолітичної системи крові вагітних при лікуванні невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після I курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
Сумарна фібринолітична активність, Е440/мл/год	1,46±0,08*	1,18±0,11	1,27±0,04
Неферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,68±0,04*	0,45±0,06	0,58±0,02
Ферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,80±0,04*,**	0,67±0,05	0,69±0,02
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	34,89±0,84**	30,50±1,19	26,37±0,59
Активність XIII фактору, %	68,95±3,12	67,50±3,73	71,57±1,93
Фібриноген, г/л	3,31±0,17*	2,60±0,12	2,69±0,10
Лізис азоказеїну, Е 440/мл/год	3,53±0,18	3,39±0,27	3,44±0,13
Лізис азоальбуміну, Е 440/мл/год	4,31±0,11**	4,01±0,11	3,54±0,13
Лізис азоколу, Е 440/мл/год	0,79±0,07	0,87±0,10	0,53±0,03

*Примітка. *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

Таблиця 6
Характеристика фібринолітичної та протеолітичної системи крові вагітних при лікуванні невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)

	Група корекції після повторного лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
Сумарна фібринолітична активність, Е440/мл/год	1,34±0,07*	1,06±0,06	1,27±0,07
Неферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,61±0,03*	0,47±0,03	0,56±0,03
Ферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,71±0,04*	0,56±0,04	0,72±0,03
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	33,45±0,63**	29,72±1,10	26,17±0,70
Активність XIII фактору, %	68,15±1,85	62,28±2,57	81,37±1,93
Фібриноген, г/л	2,82±0,18	3,16±0,23	2,80±0,12
Лізис азоказеїну, Е 440/мл/год	3,60±0,12	3,20±0,21	3,50±0,11
Лізис азоальбуміну, Е 440/мл/год	3,82±0,16	3,96±0,10	3,91±0,08
Лізис азоколу, Е 440/мл/год	0,77±0,06	0,63±0,07	0,70±0,06

*Примітка. *– p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, ** – p<0,05 порівняно з групою контролю*

Таким чином, у терміні вагітності 6-8 тижнів, як і у 12-13 тижнів гестації, фібринолітична активність плазми крові в групі корекції була дещо вищою, порівняно з групою з традиційним лікуванням, на тлі певного уповільнення Хагеман-залежного фібринолізу (p<0,05). Протеолітична ж активність плазми крові в жінок різних груп вірогідно не відрізнялась. Слід зазначити, що в групі жінок, які отримували розроблену нами терапію, середній рівень фібриногену зменшився на 14,24% (p<0,05), тоді як у групі з традиційним лікуванням він навпаки, зріс на 21,54% (p<0,05).

Висновок. Зміни в системі згортання крові при загрозі переривання вагітності стосуються, в першу чергу, тромбоцитарно-судинного гемостазу, що, у свою чергу, викликає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортальної системи, а також нормальних показників системи протеолізу. Застосування розробленого нами лікувального комплексу з включенням екстракту гінкго білоба та ериніту дозволяє нормалізувати функціональний стан вказаних систем крові, і, як наслідок, покращити кровопостачання трофобласта/плаценти.

Перспективи подальших досліджень полягають у відстеженні впливу розробленого лікувального комплексу на функціональний стан фето-плацентарної системи в II-III триместрах вагітності в жінок, які перенесли загрозу викидня в ранніх термінах гестації.

Література:

1. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И.Жук, Я.В.Калинка, В.М.Сидельникова // Здоров'я України. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.

2. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М.Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 19-22.

3. Милованов А.П. Патология системы "Мать- плацента-плод" / А.П.Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 450 с.

4. Доброхотова Ю.Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности. Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан и др. // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2004. – № 3. – С.11-15.

5. Krabbendam I. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias / I.Krabbendam, G.A.Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 651-652.

6. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. – Офіц.вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. – 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол).

7. Бербець А.М. Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношуванні в ранні терміни гестації / А.М.Бербець // Клін. та експерим. патол. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 9-15.

Боднарюк О. І.
кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету
Андрієць О. А.
доктор медичних наук, прфесор кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету
Мишковський І. В.
студент V курсу Буковинського державного медичного університету
Лисик О. С.
студент V курсу Буковинського державного медичного університету

ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ САЛЬПІНГООФОРИТІВ НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК ТА СЕЧОВОГО МІХУРА У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Анотація: Робота присвячена дослідженню проблеми запальних захворювань внутрішніх статевих органів, які поєднуються з урологічною патологією запального генезу в дівчат-підлітків. Встановлено, що урологічна патологія суттєво негативно впливає на мікрофлору та її навантаження у вмісті порожнини піхви, підсилюючи запальний процес.

Аннотация: Работа посвящена исследованию проблемы воспалительных заболеваний внутренних половых органов, сочетаных с урологической патологией воспалительного генеза у девушек-подростков. У становлено, что урологическая патология имеет отрицательное влияние на микрофлору и ее нагрузку во влагалище, усиливая воспалительный процесс.

Summary: The thesis is dedicated to investigation of the problem of the inflammatory diseases of internal genitalia combined with inflammatory urological pathology in the adolescent girls. It has been established that urological pathology has the negative influence on microflora and its load in vaginal content what intensifies the process of inflammation.

На сьогоднішній день інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи у дівчат-підлітків відрізняються поліетіологічністю, стертою клінічною картиною, високою частотою мікст-інфекцій і схильністю до рецидування, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування [1,2].

Нерідко хронічний сальпінгоофорит поєднується із запальними захворюваннями нирок та сечового міхура, що потребує комплексного підходу як до діагностики, так і до лікування [3,4]. Асоціативна мікрофлора вмісту порожнини піхви дівчат, хворих на сальпінгоофорит, проявляє виражену антагоністичну активність стосовно гемолітичного стафілокока [5]. Більшість персистуючих мікроорганізмів у біотопі мають мутуалістичні взаємовідносини [6]. Незначна кількість (мікоплазми, ентерококи) мають певну екологічну спільність у біотопі з іншими мікроорганізмами вмісту порожнини піхви у дівчат, хворих на сальпінгоофорит [4,6].

Робота побудована на принципах комплексного дослідження з поєднанням клінічних, параклінічних та статистичних методів сучасного наукового аналізу. Збережено два основних методологічних напрями: діагностично-лікувальний та профілактичний. Обстежено 318 дівчат-підлітків, за згодою батьків, що відображено в поінформованих картах згоди, які згідно з дизайном дослідження були розподілені на такі групи: до I (основної) групи увійшло 116 дівчат- підлітків, хворих на сальпінгоофорит на тлі запальних захворювань нирок та сечового міхура; II (порівняльну) групу склало 169 дівчат-підлітків, хворих на сальпінгоофорит без супутньої урологічної патології запального генезу, до III (контрольної) групи увійшло 33 практично здорові дівчини.

Оскільки в I групі пацієнток, яку склало 116 дівчат, сальпінгоофорит формувався і перебігав на тлі циститу (31 пацієнтка) й пієлонефриту (38 осіб), а в 47 із них були випадки пієлонефриту або циститу в анамнезі, ми провели бактеріологічне обстеження сечі.

З-поміж дівчат основної групи запальні захворювання нирок та сечового міхура в анамнезі були відмічені в 40,5% обстежених, цистит – у 26,7%, пієлонефрит було діагностовано у 32,7% пацієнток. Екстрагенітальних уро-нефрологічних захворюваннь у дівчат групи порівняння та контрольної групи не було.

В результаті дослідження встановлено, що гостру форму захворювання було діагностовано у 24 хворих (19,7%) I групи та 46 хворих (27,2%) II групи, а хронічна – у 92 (79,3%) та 123 (72,8%) пацієнток I та II груп відповідно.

Основними скаргами у хворих на сальпінгоофорити дівчат обох груп були: патологічні виділення з піхви (водянисті, гнійні, пінисті), гіперемія та набряк вульви, печія, болючий сечопуск, ниючий біль внизу живота, вираженість яких залежала від форми захворювання.

З вивчених клінічних проявів найбільш частими скаргами у дівчат основної групи, з незначною тенденцією до зменшення їх частоти у випадку хронічного запального процесу, були: загальна слабкість (100% та 93,5% відповідно у разі гострої та хронічної форм захворювання), біль у нижньому

відділі живота (від 63 до 95,8%), патологічні виділення з піхви, які у переважної кількості пацієнток I групи були різноманітними за своїми ознаками – кількістю, кольором, запахом, густиною, що було характерно для відповідного збудника запалення та його асоціацій. Під час гострої та хронічної форм перебігу сальпінгоофориту практично у всіх дівчат групи порівняння також спостерігалася загальна слабкість (у 100% та 95,1% випадків відповідно). Гострий біль у нижньому відділі живота різної інтенсивності та патологічні виділення з піхви турбували переважну більшість пацієнток як I так і II груп (від 89,1 до 95,8% у випадку гострого перебігу сальпінгоофориту, та від 63,0 до 79,7% у разі хронічної форми запального процесу), при цьому під час хронічного перебігу запального процесу пацієнток як I групи (90,2%), так і II груп (85,4 %) турбував переважно тупий ниючий біль. Підвищення температури тіла було зафіксовано переважно у дівчат з гострим перебігом сальпінгоофориту (41,7 %) на тлі запальних захворювань нирок та сечового міхура у 3,2 раза частіше, ніж у дівчат II групи з гострим перебігом захворювання. У пацієнток з хронічною формою сальпінгоофориту підвищення температури тіла спостерігалось значно рідше, проте цей симптом проявлявся у 4,6 раза частіше у дівчат I групи порівняно з дівчатами, які склали II групу. Дизуричні явища турбували переважну більшість пацієнток I групи, як з гострим, так і з хронічним перебігом сальпінгоофориту, в 95,8 та 51,1 % пацієнток відповідно. Дівчат групи порівняння дизуричні розлади турбували рідше – у 26,1 та 4,9% відповідно пацієнток з гострим та хронічним перебігом. Це можна пояснити впливом супутньої урологічної патології на вираженість симптоматики та поширеністю запального процесу на слизову зовнішнього отвору уретри.

Під час оцінки клінічного перебігу сальпінгоофориту було виявлено, що у третини хворих (29,3%), які складали I групу, спостерігалися рецидиви захворювання до 4-6 разів на рік, що стало підставою для більш ретельного вивчення стану здоров'я цих дівчат, і їх обстеження суміжними спеціалістами (педіатром, урологом, нефрологом.). У дівчат II групи рецидиви траплялися значно рідше – тільки у 15,4%.

У вмісті порожнини піхви дівчат основної групи виділено та ідентифіковано 276 штамів бактерій, дріжджоподібних грибів роду Candida, найпростіших, мікоплазм, уреаплазм і хламідій, які належали 11-м різним таксономічним групам. Мікрофлора вмісту порожнини піхви дівчат основної групи характеризувалася домінуванням дріжджоподібних грибів роду Candida, менший ступінь домінантності мали уреаплазми, вагінальні гарднерели, вагінальні трихомонади. Взаємовідносини між цими мікроорганізмами характеризувалися як мутуалізм у біотопі, тому вони створювали асоціації не тільки з іншими видами мікроорганізмів, а також між собою.

Отже, в результаті проведених досліджень з'ясовано, що у дівчат пубертатного віку, хворих на сальпінгоофорит, супутня урологічна патологія запального характеру впливала на мікробіоценоз порожнини піхви. У більшості пацієнток у вмісті порожнини піхви виявляли асоціації, що складалися з 2-х (30–25,86%), 3-х (29–25,00%), 4-х (20–17,24%) та 5-и (3–2,5%) видів мікроорганізмів, які належали при цьому 11-м різним таксономічним групам умовно-патогенних мікроорганізмів (бактерій, уреаплазм, хламідій, мікоплазм, дріжджоподібних грибів роду Candida та найпростіших). Асоціації формувалися за рахунок особливих взаємовідносин між резистентними видами, які здатні до сумісного існування в одному біотопі. У дівчат основної групи зростала контамінація піхви золотистим стафілококом на 6,7 % ($p<0,01$), вагінальною гарднерелою – на 20,7 % ($p<0,01$), вагінальними трихомонадами – на 25,69% ($p<0,01$), уреаплазмами – на 37,38% ($p<0,001$), хламідіями – на 9,53% ($p<0,01$), мікоплазмами – на 5,94 % ($p<0,01$) та дріжджоподібними грибами роду Candida – на 25,69 % ($p<0,01$), порівняно з пацієнтками групи порівняння.

У результаті дослідження асоціацій мікроорганізмів, що персистували у вмісті порожнини піхви дівчат пубертатного віку, хворих на сальпінгоофорит без супутньої урологічної патології запального ґенезу (група порівняння), з'ясовано, що у 38,46% пацієнток виявлялася монокультура, в інших 61,54% – асоціації мікроорганізмів. При цьому найбільшою була асоціація, що складалася з 2-х видів мікроорганізмів. У вмісті порожнини піхви більшості дівчат групи порівняння виявлялися асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів, які складалися з 2-х (42,01 %), 3-х (5,02%) та 4-х (13,61%) видів мікроорганізмів, що належали 12-м різним таксономічним групам. У формуванні асоціацій брали участь усі виділені та ідентифіковані бактерії, гриби роду Candida, мікоплазми, хламідії, уреаплазми, найпростіші й віруси. Можна стверджувати, що виділені та ідентифіковані мікроорганізми з вмісту порожнини піхви дівчат групи порівняння були випадковими для біотопу, і ці умовно-патогенні мікроорганізми брали участь у формуванні запального процесу в яєчниках та маткових трубах. Встановлено, що домінуючими у біотопі при сальпінгоофориті, який перебігав без наявності супутньої урологічної патології запального ґенезу, були дріжджоподібні гриби роду Candida, епідермальний стафілокок, ешерихії, вагінальні гарднерели, трихомонади й ентерококи. Урологічна патологія здійснювала свій суттєвий негативний вплив на мікрофлору вмісту порожнини піхви та її навантаження, підсилюючи запальний процес. При цьому мікробна контамінація порожнини піхви значно зростала.

У 47 (40,52%) дівчат-підлітків із урологічною патологією, встановленою за анамнестичними даними, виявити будь-який мікроорганізм не вдалося, а в 69 (59,48%) пацієнток було виділено та ідентифіковано 79 штамів умовно-патогенних бактерій.

У пацієнток, які склали I групу, в сечі виявлялися умовно-патогенні ентеробактерії (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp., Enterococcus faecalis). При цьому провідним збудником у моно-

культурі були ешерихії. Ці бактерії також були наявними в усіх випадках формування асоціацій, що складалися з 2-х видів бактерій. Наведені факти дають підстави стверджувати, що з-поміж усіх умовно-патогенних ентеробактерій у сечі дівчат, хворих на сальпінгоофорит, ускладнений пієлонефритом або циститом, практично завжди виявлялися ешерихії, які постійно домінували у разі урологічної патології запального генезу.

Проведені дослідження свідчать, що супутня урологічна патологія запального генезу впливає не тільки на мікробний (етіологічний) фактор розвитку сальпінгоофоритів у дівчат пубертатного віку, а також, що є логічним, призводить до імунних порушень, які стосуються абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин.

Висновки.

1. Мікробіоценоз статевих шляхів дівчат-підлітків I групи порівняно з пацієнтками II групи на 19,08% частіше сформований за рахунок асоціацій з 3-х видів мікроорганізмів. Мікробне навантаження вмісту піхви однієї пацієнтки вище на 22,50%, а загальне мікробне навантаження – на 56,92%, при цьому в них зростає контамінація піхви золотистим стафілококом на 6,70%, вагінальною гарднерелою – на 20,70%, вагінальними трихомонадами – на 25,69%, уреаплазмами – на 37,38%, хламідіями – на 9,53%, мікоплазмами – на 5,94% та дріжджоподібними грибами роду Candida – на 25,69%, мають вищий індекс видового багатства вагінальні трихомонади, мікоплазми та уреаплазми.

Література:

1. Андрієць О.А. Запальні захворювання внутрішніх статевих органів на тлі урологічної патології в дівчат / О.А. Андрієць, О.І. Боднарюк, А.П. Ясинська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – №1. – С. 122-124.

2. Андрієць О.А. Значення мікст-інфекцій в етіології вульвовагінітів у дівчаток нейтрального віку / О.А. Андрієць, К.Ю. Данькова, О.І. Боднарюк [та ін.] : матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених [«Новітні підходи до лікування в сучасній медицині»], (Ужгород, 17-19 квітня 2007 р.). – Ужгород, 2007. – С. 139.

3. Андрієць О.А. Клінічні аспекти виникнення та розвитку сальпінгоофоритів на тлі запальних захворювань нирок та сечового міхура у дівчат-підлітків / О.А. Андрієць, О.І. Боднарюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2010. – № 2. – С. 34-37.

4. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recom Rep 2010; 59 (RR-12): 1–110.

5. Кузнецова И.В. Сочетанная инфекция мочевыводящей и половой систем у девочек / И.В.Кузнецова, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 32-36.

6. Пирогова В.І. Етіологічна структура інфекційного чинника при гострих запальних захворюваннях придатків матки / В.І. Пирогова, О.В.Прикупенко, О.А.Гарбузов // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 1. – С. 107-109.

Булик Т. С.
асистент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Буковинського державного медичного університету

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

Анотація: У статті висвітлено результати ретроспективного аналізу медичної документації перебігу вагітності та пологів вагітних із ожирінням. З'ясувано, що ожиріння, як наслідок незбалансованого харчування на тлі неадекватно зменшеного фізичного навантаження, є несприятливим чинником для розвитку вагітності, а кількість перинатальних ускладнень та ступінь важкості ускладнень зростає зі ступенем ожиріння.

Анотация: В статье отражены результаты ретроспективного анализа медицинской документации течения беременности и родов беременных с ожирением. Выяснено, что ожирение, как следствие несбалансированного питания на фоне неадекватно уменьшенной физической нагрузки, является неблагоприятным фактором для развития беременности, количество перинатальных осложнений и степень тяжести осложнений возрастает со степенью ожирения.

Summary: The article highlights the results of a retrospective analysis of medical records of pregnancy and childbirth pregnant women with obesity. Clarifications that obesity as a result of unbalanced nutrition in the background adequately reduced physical activity, is an unfavorable factor for the development of pregnancy. The number of perinatal complications and severity of complications increases with the degree of obesity.

Ожиріння є результатом впливу здебільшого комплексу чинників – надмірного харчування і порушення регуляції обміну речовин на тлі зниженої фізичної активності [2]. При цьому, зміни всіх видів обміну і головним чином, жирового виражаються в надлишковому накопиченні жиру, підвищення його надходження з їжею, утворення та порушення використання. Ці порушення зумовлені розладом не тільки регуляторних механізмів жирового обміну, а й дисфункцією загальних регуляторних механізмів організму [1, 6]. Ожиріння є лише місцевим проявом загальних реакцій, що розвиваються в цілісному організмі [2].

Встановлено, що у жінок з ожирінням в 6,1 раза частіше, ніж у жінок з нормальною масою тіла, спостерігається порушення менструальної функції (пізнє менархе, нерегулярність циклу, альгоменорея і гіперполіменорея), і майже вдвічі частіше – первинне безпліддя [3]. Доведено, що жінки з ожирінням значно частіше страждають гінекологічними захворюваннями (запальні захворювання матки і придатків, ерозії шийки матки, ендоцервіцит, міома матки, кісти) [2, 4].

Серйозну проблему викликає поширення ожиріння серед вагітних [5, 7]. При обстеженні великих контингентів населення, ожиріння у вагітних трапляється в 10-20% випадків, а за деякими даними – до 38% вагітних мають зайву вагу [5, 8]. Це формує несприятливі умови для розвитку вагітності, що в подальшому може вплинути на перебіг вагітності та пологів. З'ясування цих особливостей було поставлено за мету в нашій роботі.

Для вирішення поставленого завдання нами проведено ретроспективний аналіз 272 історій пологів жінок із ожирінням з архівного матеріалу Міського пологового будинку №1 м. Чернівці. Серед аналізованих документів вагітних з ожирінням І-го ступеню було 190 жінок, ІІ-го ступеню – у 66 та ІІІ-ого ступеню – 16 жінок. Середній вік жінок, склав 28,7±0,6 років. Впершенароджуючими виявились 108 (39,7%), повторнонароджуючими – 164 (60,3%) жінок.

Серед пацієнток переважали працюючі, з середньою освітою заміжні жінки (табл. 1, рис. 1 – 3).

Таблиця 1
Показники рівня зайнятості, освіти та сімейному стану

Характеристика	Абсолютне число
Освіта:	
– вища – середня – середня спеціальна – неповна вища	68 90 64 40
Працевлаштування:	
– працює – не працює – студент	186 86 40
Сімейний стан:	
– шлюб зареєстрований – шлюб не зареєстрований	206 66

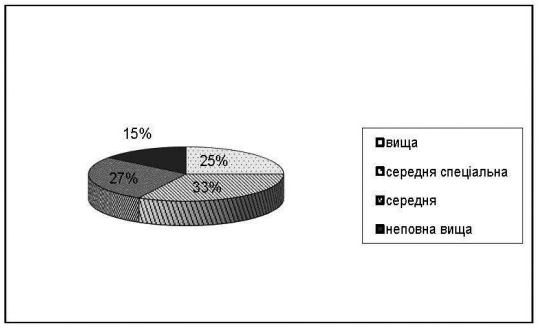


Рис. 1. Розподіл пацієнток за освітою

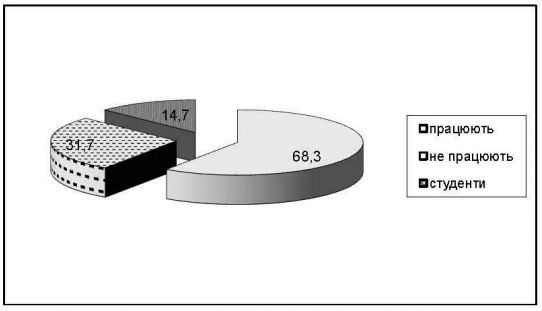


Рис. 2. Рівень зайнятості пацієнток

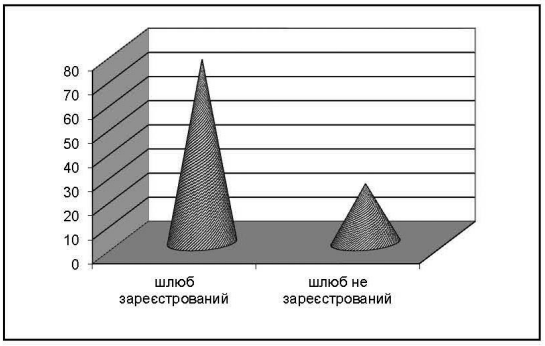


Рис. 3. Сімейний стан пацієнток

Звертає увагу значна кількість соматичної патології у жінок із ожирінням, причому частота поєднаної патології зростає зі ступенем ожиріння.

Серед серцево-судинних захворювань найчастіше зустрічався пролапс мітрального клапану 96 (35,3%), та варикозна хвороба – 50 (18,4%), причому у 34 % жінок з ожирінням відмічається поєднання цих патологічних станів, що свідчить про існування додаткового гемодинамічного навантаження на судинну систему у цієї категорії пацієнток. Відмічено також, що зі ступенем прогресування ожиріння артеріальна гіпертензія діагностувалась в 4 рази частіше. Патологія шлунково-кишкового тракту в основному представлена хронічним гастритом – 26 (9,6%). Хвороби жовчного міхура, особливо дискінезія жовчного міхура, траплялися тільки у жінок, які в анамнезі мали пологи – 22 (8,1%), що пояснюється впливом прогестерону на жовчовивідні шляхи під час попередніх вагітностей. Аналіз структури екстрагенітальної патології свідчить, що практично четверта частина (23,5%) вагітних із ожирінням мають хронічну патологію шлунково-кишкового тракту.

Серед аналізованих історій пологів звертає на себе також увагу частота захворювань сечостатевої системи, що не може не відображатися на перебігу вагітності. Пієлонефрит, як загострення хронічного, так і гестаційний були зареєстрований у 30 випадках, що склало 11% від загальної кількості, особливу увагу звертає, що серед пацієнток з III ст. ожиріння пієлонефрит зустрічався у 50%.

При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що ступінь обтяженості також зростає зі ступенем ожиріння, а відповідно вантаж проблем, з яким вступає жінка з ожирінням у вагітність не може не залишити сліду на перебізі гестаційного процесу. Серед 272 жінок лише 54 (19,9%) мали неускладнений анамнез, причому 92% серед них жінки першовагітні і усі вони мали ступінь ожиріння I. При аналізі документації виявлено, що в акушерському анамнезі переважає не виношування. Зі зростанням паритету вагітностей та пологів прослідковуються тенденція до збільшення кількості ускладнень на тлі зростання ваги. Якщо співставити ще й із зростаючою частотою екстрагенітальної патології на тлі зайвої ваги, то можна дійти висновку, що обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез поєднано з ускладненим соматичним анамнезом формує небезпечне тло для вагітності.

Найбільш поширеними гінекологічними захворюваннями серед аналізованих підгруп були – ектопія шийки матки (16,8%, 18,2% та 50%) та запальні захворювання додатків матки (16,3%, 9,1%, 31,2%). В підгрупі пацієнток з III ст. ожиріння з достовірно більшою частотою діагностувалися порушення менструального циклу (37,5%).

Проаналізувавши частоту виникнення ускладнень під час вагітності серед жінок із ожирінням, ми виявили, що найчастіше в I половині вагітності зустрічається загроза переривання вагітності в ранні терміни – 98 (36,1%) та різного ступеню ранні гестози – 32 (11,8%).

Поява загрозливих станів стосовно виношування вагітності в ранні терміни, коли відбувається формування плаценти, потребує уваги, адже закладаються основи перебігу всього гестаційного процесу. Особливо слід відмітити, що у відсотковому відношенні зі зростанням ступеню ожиріння зростає частота загрози самовільного викидня (28,9%, 50%, 62,5% відповідно).

Ще один факт, виявлений при аналізі – у 29,41% виявлено ознаки плацентарної дисфункції під час вагітності (передчасне дозрівання плаценти, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода). Серед цих пацієнток під час пологів було діагностовано 8 випадків дистресу плода, з приводу якого було виконано ургентну операцію кесарського розтину.

Значний відсоток пізніх гестозів різного ступеню важкості підтверджує загальновідомий факт, що жінки з ожирінням є групою ризику з розвитку прееклампсії. Загальна цифра діагностованих гестозів становить 124 (45,6%), тенденція зростання частоти виявлення та резистентності до лікування патологічного стану зі зростанням ступеню ожиріння зберігається (42,6%, 48,5%, 68,75%).

Варто відзначити, що у 64 (23,5%) випадку вагітні із ожирінням народили шляхом операції кесарева розтину, з них планових – 42, ургентних – 22. Серед пацієнток, що народили самостійно, відмічається високий відсоток патологічних пологів 110 (40,4%), в значній ступені завдяки наявності важ-

ких пізніх гестозів (41,8%) та патології відділенню посліду (25,5%).

Післяпологовий період перебігав у 89,7% жінок без ускладнень. Особливої уваги заслуговує післяпологовий період у жінок, полого– розрішення у яких було проведено оперативним шляхом, оскільки з різних причин було затримано виписку з пологового стаціонару. Серед ускладнень найчастіше були субінволюція матки – 14,6% та нестабільність гемодинамічних показників – 6,25% серед усіх прооперованих. Останній показник серед пацієнток з тяжкими гестозами, у яких пологорозрішення виконано шляхом кесарського розтину, становить 33,3%. Усі жінки з пізніми гестозами консультовані терапевтом і приймали призначену комплексну терапію призначену консультантом.

Аналізуючи приведені вище дані, можна дійти наступних висновків:

1) ожиріння, як наслідок незбалансованого харчування на тлі неадекватно зменшеного фізичного навантаження, є несприятливим чинником для розвитку вагітності;

2) у вагітних із ожирінням найчастіше зустрічаються такі ускладнення гестаційного процесу, як загроза переривання вагітності в ранні терміни, пізні гестози та плацентарна дисфункція;

3) кількість перинатальних ускладнень та ступінь важкості ускладнень зростає зі ступенем ожиріння.

Література:

1. Беляков Н.А. Ожирение / Н.А. Беляков, В.И. Мазуров. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 236 с.
2. Гинзбург М.М. Ожирение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М.: Медпрактика, 2002. – С.45-58.
3. Ожирение и артериальная гипертензия до беременности как факторы риска метаболических нарушений / А.Ю. Галяутдинова, О.Н. Ткачева, Н.С. Самсоненко [и др.] // Эфферентная терапия. – 2007. – Т.13, №1 – С. 103.
4. Прилепская В.Н. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды / В.Н. Прилепская, Е.В. Гогаева // Гинекология. – 2002. – Т.4, №1. – С.56-59.
5. Am Pregnancy outcome among obese women: a prospective study / E. Burstein, A. Levy, M. Mazor [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2008. – Vol.25, N9. – P.561-566.
6. Castro L.C. Maternal obesity and pregnancy outcomes / L.C. Castro, R.L. Avina // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 14, N 6. – P. 601-606.
7. Galtier-Dereure F. Obesity and pregnancy: complications and cost / F. Galtier-Dereure, C. Boegner, J. Bringer // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.71, N5, Suppl. – P. 1242S-1248S.
8. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis / D. Mandal, S. Manda, A. Rakshi [et al.] // J. Assoc. Physicians India. – 2011. – Vol.59. – P.486-489.

Булик Т. С.
асистент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Буковинського державного медичного університету

ТРОМБОФІЛІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ

Анотація: стаття присвячена сучасним аспектам формування плацентарної дисфункції в опасистих жінок з урахування тромбофілічної складової. Метаболічні порушення при ожиріння впливають на коагуляцій ний потенціал, що віддзеркалюється на формуванні плацентарного дерева, як підгрунття розвитку плацентарної дисфункції.

Аннотация: статья посвящена современным аспектам формирования плацентарной дисфункции в тучных женщин с учетом тромбофилической составляющей. Метаболические нарушения при ожирения влияют на коагулянтный потенциал, который отражается на формировании плацентарного дерева, как основы развития плацентарной дисфункции.

Summary: the article is devoted to modern aspects of the formation of placental dysfunction in obese women considering trombofilicescie component. Metabolic disturbances in obesity affect the coagulant potential, which is reflected in the formation of the placental tree as a basis for the development of placental dysfunction.

Починаючи з другої половини XX сторіччя в економічно розвинених країнах виникла зовсім нова проблема – швидкий ріст захворювань, пов'язаних з ожирінням [1, 3]. Надмірна вага є серйозною медико-соціальною та економічною проблемою, актуальність якої визначається, в першу чергу, високою частотою ожиріння. Так в економічно розвинених країнах світу чверть населення має надлишкову масу тіла [1]. За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності до 2025 р. у світі буде налічуватися понад 300 млн. осіб з діагнозом «ожиріння» [2].

Серйозну проблему викликає поширення ожиріння серед вагітних [3, 7, 12]. При обстеженні великих контингентів населення, ожиріння у вагітних трапляється в 10-20% випадків, а за деякими даними – до 38% вагітних мають зайву вагу [19]. У вагітних з підвищеною масою тіла мають місце виражені зміни метаболічних процесів, які поглиблюються в процесі гестації [13]. У зв'язку з цим, ведення жінок з ожирінням є важливою акушерською проблемою. Високий рівень патології під час вагітності та в пологах, в післяпологовий період, материнська і дитяча смертність при ожирінні свідчать про необхідність подальшого вивчення патогенезу розладів, що відбуваються в організмі матері і плода, а також розробки науково обґрунтованих методів корекції та профілактики акушерських ускладнень [10, 11, 14].

В останні роки в науковій літературі особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні [6, 15]. З точки зору впливу тромбофілії найбільш яскравим прикладом є поліморфізм PAI-1 [15, 16, 20]. Тромбофілія, в тому числі і генетично зумовлена, посилює протромботичні механізми [18]. І в умовах гіпофібрінолізу (як внаслідок поліморфізму PAI-1, так і інших причин) відбувається десинхронізація процесів фібринолізу і фібриноутворення, що може призвести до дефектів імплантації і зниження глибини децидуальної інвазії трофобласта [20, 22]. Неповноцінні інвазія трофобласта і ремоделювання спіральних артерій ведуть до формування ПД [11]. Ряд дослідників, що займались питаннями надмірної ваги, вказують на схильність у своїх пацієнтів до тромбозів і підвищений рівень PAI-1 [15, 16, 18]. Тому виникають певні труднощі при веденні вагітних жінок з ожирінням, оскільки рівень PAI-1 відіграє важливу роль в процесі імплантації плодового яйця, а, крім того, є незалежним фактором тромбофілії [21, 23].

За даними проведених епідеміологічних досліджень, стан гіперкоагуляції і порушення фібринолітичної активності дуже часто поєднуються з гіпертригліцеридемією [4]. Високий рівень PAI-1 асоціюється з існуючим ожирінням ще до вагітності, а додаткова фізіологічна активація тромбофілічних факторів під час гестації на тлі надмірної ваги може призвести до акушерських проблем [18]. Порушується фібринолітична активність крові, оскільки гіперінсулінемія, сприяючи відкладенню жиру, зумовлює посилення синтезу в жировій тканині PAI-1, тим самим, знижуючи фібриноліз і сприяючи клітинній агрегації [20]. Багато дослідників пов'язують підвищення PAI-1 з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю [6], що є фізіологічно-адаптаційними механізмами під час вагітності. А гіпертригліцеридемія та ожиріння є обтяжуючим чинником [16], який може перевести цей стан в декомпенсаційну фазу, внаслідок надлишкової продукції PAI-1 в адипоцитах вісцеральної жирової тканини [6,16,21]. Активність PAI-1 в плазмі достовірно корелює зі ступенем ожиріння за даними індексу маси тіла і співвідношенню об'єму талії і стегон [6]. При ожирінні рівень PAI-1 втричі більший, ніж у здорових осіб, незалежно від концентрації активатора плазміногену [16].

Патофізіологічні основи підвищення концентрації та активності PAI-1 в осіб з ожирінням багатогранні. PAI-1 є основним інгібітором активаторів плазміногену. Він циркулює в плазмі крові, а також присутній в α-гранулах тромбоцитів. PAI-1 синтезується ендотеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами, гладком'язовими клітинами, адипоцитами вісцеральної жирової тканини. Ендотеліальні клітини і тромбоцити регулюють виділення PAI-1 в процесі фібринолізу. Концентрація PAI-1 в плазмі крові становить 5-20 нг/мл. Комплекс PA1-1 і протеїну С взаємодіє з фібрином і блокує виділення PAI-1 з ендотелію [6]. У контексті підвищеного тромбогенного ризику PAI-1 володіє, щонайменше,

подвійним ефектом. З одного боку, порушується активація плазміногену чим збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. З іншого боку, PAI-1 інгібує апоптоз, а як стало відомо, апоптозні клітини є фосфоліпідними матрицями, необхідними для формування протромбіназного комплексу і, отже, утворенню тромбіну [23].

Таким чином, при ожирінні порушується рівновага між протромботичною та фібринолітичною активністю, що призводить до розвитку протромботичного стану [6, 14, 18]. Крім вивільнення PAI-1 адипоцитами при ожирінні [20] спостерігається посилення вивільнення PAI-1 з ендотеліальних клітин – іншого основного джерела інгібітора [6]. PAI-1 бере участь в ремоделюванні судинної стінки та утворенні атеросклеротичної бляшки [20]. Вивчення генетичного поліморфізму жінок з невдачами в програмах екстракорпорального запліднення вказує на вирішальну роль тромбофілічної складової [15]. Присутність збільшеної кількості PAI-1 в ендометрії в період «вікна імплантації» пов'язують з 4G алелем PAI-1 [12]. Крім того, з'ясовано, що дисбаланс матково-плацентарного фібринолітичного контролю при синдрому затримки розвитку плода та гестозі в результаті підвищеної продукції PAI-1 відповідальний не тільки за підвищення депозиції фібрину в маткових судинах і зниження матково-плацентарного кровоплину, але також відіграє важливу роль у зниженні ступеня інвазії трофобласта на ранніх термінах вагітності, що також створює передумови для подальшого розвитку ПД [11, 20, 22].

Порушення інвазії трофобласта та імплантації в подальшому призводять і до дисбалансу процесів плацентації [5,20]. Така картина спричиняє порушення перфузії та гіпоксії плаценти. Змінена перебудова спіральних артерій супроводжується компенсаторним підвищенням артеріального тиску, спазмом судин, що веде до реперфузійних порушень, оксидативного стресу і як наслідок – пошкодження ендотелію [21]. Як відомо, дисфункція ендотелію є однією з основних ланок в патогенезі плацентарної дисфункції, а також посилює наявну тромбофілію [20,21]. Враховуючи участь тромбофілії в процесах мікротромбування судин плацентарного ложа, слід сказати, що всі ці зміни призводять до формування «замкнутого кола» [11]. Оскільки вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і сприяє реалізації прихованої тромбофілії не тільки у вигляді тромбозів, але і типових акушерських ускладнень, то наявність додаткових чинників ризику може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних [6]. До таких належать ожиріння [17]. Слід зазначити, що оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, прозапальний статус завжди супроводжують ожиріння [21]. Крім цього, в акушерській практиці ожиріння і генетично зумовлена тромбофілія входять до низки основних чинників ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень [6].

Беручи до уваги той факт, що ожиріння часто поєднується з тромбофілічними ускладненнями, а також роль тромбофілії в акушерській патології, слід сказати, що жінки з ожирінням входять до групи високого ризику з розвитку різноманітної акушерської патології. Таким чином, розробка основних принципів ведення вагітності та безпечного розродження у жінок з ожирінням є актуальною проблемою сучасних досліджень у цій галузі [8, 9].

Підводячи підсумок вищевикладеному, слід зазначити, що, незважаючи на численні дослідження, присвячені перебігу гестаційного процесу у жінок з ожирінням, проблема з'ясування причин акушерських ускладнень у вказаної категорії осіб остаточно не вирішена. З урахуванням "тромбофілічної складової" відкриваються нові резерви оптимізації ведення вагітності пацієнток з ожирінням.

Література:

1. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром / А.Н. Дмитриев. – Екатеринбург, УГМА, 2001. – С.37-48.
2. Дубоссарская З.М. Принципы коррекции липидного профиля у беременных женщин с ожирением / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Таврический мед.-биол. вестн. – 2012. – Т.15, № 2, ч.1 , № 58. – С.106–109.
3. Кан Н.И. Сравнительные аспекты течения беременности и родов у женщин с ожирением / Н.И. Кан // Проблемы беременности. – 2001. – №2. – С. 88-92.
4. Кудінова В.В. Вплив метаболічної корекції на горманальну систему мати-плацента-плід у жінок із невиношуванням вагітності ускладненою плацентарною дисфункцією / В. В. Кудінова // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 77-79
5. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апопотоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский науч.-мед. ж. – 2011. – Т.7, № 1. – С. 51-59.
6. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2003. – 312 с.
7. Ожирение и артериальная гипертензия до беременности как факторы риска метаболических нарушений / А.Ю. Галяутдинова, О.Н. Ткачева, Н.С. Самсоненко [и др.] // Эфферентная терапия. – 2007. – Т.13, №1 – С. 103.
8. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции / И.А. Жабченко, А.Г. Цыпкун, А.М. Жицкий [и др.] // Таврич. мед.- биол. вестн. – 2011. – Т. 14, №3, ч. 1 (55). – С. 81-88.
9. Сравнительная оценка функциональных и гистологических методов диагностики плацентарной недостаточности у женщин с ожирением / С.С. Жамлиханова, Т.Н. Охотина, Д.Н. Жамлиханова [и др.] // Матер. IV регион. науч. форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010. – С.98-99.
10. A randomized trial of the effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women / S. Wolff, J. Legarth, K. Vangsgaard [et al.] // Int. J. Obes. – 2008. – Vol. 32. – P.495–501.
11. Abnormal spiral arteries modification in stillbirths: the role of maternal prepregnancy body mass index / L. Avagliano, A.M. Marconi, S. Romagnoli [et al.] // J. Maternal-Fetal and Neonatal Med. – 2012. – Vol.19. – P.1-4.

12. Alessi M.-C. PAI-1 and the metabolic syndrome links, causes, and consequences / M.-C. Alessi, I. Juhan-Vague // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol.26. – P. 2200.
13. Am Pregnancy outcome among obese women: a prospective study / E. Burstein, A. Levy, M. Mazor [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2008. – Vol.25, N 9. – P.561-566.
14. Associations of maternal pre-pregnancy obesity and excess pregnancy weight gains with adverse pregnancy outcomes and length of hospital stay / A.A. Mamun, L.K. Callaway, M.J. O'Callaghan // BMC Pregnancy Childbirth. – 2011. – Vol.11. – P.62.
15. Balta G. PAI-1 gene 4G/5G genotype. A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs / G. Balta, C. Altay, A. Gurgey // Am. J. Hematol. – 2002. – Vol.71. – P.89-93.
16. Banfi C. PAI-1, the primary plasmatic inhibitor of fibrinolysis. Physiopathologic role and molecular mechanisms / C. Banfi, L. Mussoni, E. Tremoli // Minerva Endocrinol. – 2002. – Vol.27, N3. – P.181-191.
17. Brands B. Early life programming of obesity through perinatal nutrition / B. Brands, H. Demmelmair, B. Koletzko // Eur. Gastroenterol. Hepatol. Rev. – 2012. – Vol.7, N4. – P.246-250.
18. Comparison of thrombophilic gene mutations among patients xperiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis / C.B. Coulam, D. Wallis, J. Weinstein [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol.60. – P.426-431.
19. Contribution of overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes in a multi-ethnic cohort: population attributive fractions for Amsterdam / M.J. Djelantik, A.E. Kunst, M.F. van der Wal [et al.] // BJOG. – 2012. – Vol.119, Issue 3. – P.283-290.
20. Diebold I. The "PAI-1 paradox" in vascular remodeling / I. Diebold, D. Kraicun, S. Bonello, A. Gárlach // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol.100, N6. – P.984-991.
21. Dimova E.Y. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression / E.Y. Dimova, A. Samoylenko, T. Kietzmann // Antioxid. Redox. Signal. – 2004. – Vol.6, N4. – P.777–7791.
22. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy / A. Leiva, F. Pardo, M.A. Ramrez [et al.] // Exp. Diabetes Res. – 2011. – Vol.20. – P.349-386.
23. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M.T. Su, S.H. Lin, Y.C. Chen, P.L. Kuo // Thromb. Haemost. – 2013. – Vol.109, N1. – P. 8-15.

Бурик А. Ю.
асистент кафедри терапевтичної стоматології
Буковинського державного медичного університету

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Анотація: Безпосередні і віддалені клінічні спостереження за станом тканин пародонту у хворих на генералізований пародонтит після комплексного лікування з застосуванням методу диференційної корекції перекислого окислення ліпідів і антиоксидантного захисту показали його високу ефективність, яка характеризується стійкою клініко-рентгенологічною стабілізацією.

Аннотация: непосредственные и отдаленные клинические результаты наблюдения за состоянием пародонта у больных генерализованным пародонтитом после комплексного лечения с применением метода дифференциальной коррекции перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты показали его высокую эффективность, которая характеризуется стойкой клинико-рентгенологической стабилизацией.

Summary: Direct and remote clinical observations on state of parodontal tissues in patients with generalized parodontitis after complex treatment with application of differential correction method of lipids peroxide oxidation and antioxidant protection have shown its high effectiveness, characterized with firm clinico-roentgenologic stabilization.

Серед актуальних проблем сучасної стоматології одне з провідних місць займає пародонтит [1,2]. Тому питання профілактики та лікування захворювань пародонту постійно знаходяться в центрі уваги вітчизняних та зарубіжних дослідників [3,4]. Сучасні принципи лікування запальних захворювань пародонту базуються на знанні основних ланок патогенезу. Як свідчать дані літератури, у хворих на генералізований пародонтит відзначається посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, що призводить до накопичення перекисних продуктів і вільних радикалів з порушенням структури і функціональної організації клітинних мембран [5,6]. В зв'язку з цим обґрунтована необхідність патогенетичного використання в комплексному медикаментозному лікуванні препаратів, які нормалізують процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Показана ефективність таких препаратів на біохімічному, клітинному і клінічному рівнях [7-9]. Встановлена більша ефективність застосування антиоксидантів у хворих з перекисним варіантом перебігу захворювання. Відзначено, що у здорових осіб антиоксиданти не змінюють метаболічні процеси в організмі [10]. З іншого боку – в літературі описані різні типи перебігу запалення: гіпер-, гіпо- та нормоергічний [11-13]. Логічно припустити, що для різних типів запалення буде характерною різна інтенсивність процесів ПОЛ. Це обґрунтовує доцільність диференційної корекції вільнорадикального окислення і антиоксидантного (АО) захисту у хворих на пародонтит, залежно від інтенсивності цих процесів в тканинах пародонту.

Метою даної роботи є аналіз безпосередніх і віддалених результатів застосування методу диференційної корекції ПОЛ і АО-захисту в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 100 хворих віком 20–40 років з діагнозом загострення хронічного генералізованого пародонтиту першого ступеня. Діагностику проводили згідно з класифікацією М. Ф. Данилевського (1994). В залежності від динаміки біохімічних показників крові та ротової рідини (ДК, МДА), на першу добу після проведення кюретажу пародонтальних кишень всі хворі були розділені на 3 групи. Вибір показників обґрунтований їхньою високою інформативністю за результатами попередніх експериментальних та клінічних досліджень з визначенням рівня в крові та ротовій рідині в динаміці ДК, МДА, перекисного гемолізу еритроцитів, каталази, супероксиддисмутази, загальної антиокислювальної активності [12,13]. Рівень біохімічних показників визначали методом спектрофотометрії [13]. Першу групу склали 58 хворих (58%) з рівнем показників ПОЛ в крові і ротовій рідині, відповідно, в межах: ДК – 3,4-3,91 Е/мл (в середньому 3,78±0,07 Е/мл) і 3,6-4,12 Е/мл (в середньому 3,98±0,09 Е/мл); МДА-11,4-14,5 мкМоль/г білку (в середньому 12,4±0,9 мкМоль/г білку) і 11,6-14,7 мкМоль/г білку (в середньому 12,6±0,10 мкМоль/г білку). В другу групу ввійшли 22 хворих (22%) з більшим рівнем ДК і МДА в крові і ротовій рідині в порівнянні з першою групою (відповідно: ДК – 4,86±0,09 Е/мл і 5,06±0,12 Е/мл; МДА – 17,2±1,2 мкМоль/г білку і 17,4±1,6 мкМоль/г білку). Третю групу склали 20 хворих (20%) з нижчим рівнем ДК і МДА в крові і ротовій рідині в порівнянні з першою групою (відповідно: ДК – 2,84 ± 0,05 Е/мл і 3,04 ± 0,06 Е/мл; МДА – 10,4 ± 0,2 мкМоль/г білку і 10,6±0,3 мкМоль/г білку). 10 хворих представників кожної групи служили контрольну (препарати, що корегують ПОЛ не призначались). Пацієнтам цих підгруп обсяг необхідних втручань був обмежений проведенням базової терапії. Хворим основних підгруп 1-ї і 2-ї групп в схему лікування, після проведення базової терапії, включали антиоксиданти загальної (Евітол 2-3 пастилки на добу per os, 1 пастилка вміщує 100 мг токоферола ацетату) і місцевої дії (кверцитін – 20 г гранули препарату, розчинені в 100 мл гарячої води до одержання гелю, застосовували у вигляді інстиляцій і аплікацій на ясна щодня). Вибір препаратів обґрунтовано даними літератури про їхню високу клінічну ефективність [7,8,14,15]. Хворим основної підгрупи 3-ї групи після проведення базової терапії призначали: в перші 3 доби – препарат прооксидантної дії per os (делагіл по 0,25 1-2 рази на день) і місцево (ін'єкції делагілу у перехідну складку по 1 ml 5% розчину через день). Вибір препарату обґрунтовано

даними літератури про виражену прооксидантну дію на тканини пародонту [5,15]. В подальшому пацієнтам цієї групи призначали антиоксиданти загальної (евітол 2-3 пастилки на добу per os, 1 пастилка вміщує 100 мг токоферола ацетату) і місцевої дії (кверцитін – 20 г гранули препарату, розчинені в 100 мл гарячої води до одержання гелю; застосовували у вигляді інстиляцій і аплікацій на ясна щоденно). Зазначену схему лікування застосовували у весняний та осінній періоди. Місцеве лікування проводили до повного зникнення ознак запалення ясен, прийом антиоксидантів загальної дії продовжувався протягом одного місяця. Оцінку безпосередніх і віддалених результатів лікування проводили за даними клінічного обстеження і рентгенографії [4].

Отримані результати обробляли методами математичної статистики на комп'ютерах IBM-PC.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати клінічних досліджень показали, що за початковим станом пародонту виділені групи спостереження рівноцінні, не мають вірогідних відмінностей за показниками ступеня деструкції і глибини пародонтальних кишень (Таб. 1).

Таблиця 1

Початковий стан тканин пародонту хворих на генералізований пародонтит в групах з різним рівнем біохімічних показників в крові і ротовій рідині (M±m)

Показники	Групи спостереження		
	1 група (n=58)	2 група (n=22)	3 група (n=20)
Глибина кишень (мм)	2,98±0,34	3,03±0,35	3,01±0,34
Ступінь деструкції (мм)	4,48±0,50	4,52±0,54	4,50±0,52
Кількість ексудату (мм^2)	2,26±0,14	3,66*±0,22	1,58*±0,10
Індекс ПМА (%)	64,8±1,2	80,2*±1,34	41,8*±1,16
ПІ Расел (безр.)	2,78±0,02	2,94±0,04	2,60±0,02
ГІ (бали)	2,32±0,42	2,58±0,44	2,5±0,43
Проба Кулаженка (с)	39,2±1,20	28,3*±0,80	29,1*±0,91
Кількість уражених секстантів (безр.)	2,64±0,20	5,72*±0,52	5,68*±0,48
Індекс кровоточивості (бали)	4,08±0,07	5,2*±0,1	4,16±0,08

*Примітка: * – p < 0,05 проти значень в першій групі.*

Спостереження показало (таб. 2), що в 1-й групі і в контролі, і в досліді на 9-у добу визначалося зникнення ознак запалення ясен у всіх хворих на генералізований пародонтит. При цьому слизова оболонка мала блідо- рожевий колір, без набряку, щільно охоплювала шийки зубів, пародонтальні кишені були відсутні, рухомість зубів відсутня, зубних відкладень не визначалось. Така ситуація свідчить, що у хворих з підвищеним рівнем показників ПОЛ і АО-захисту в крові і ротовій рідині призначення препаратів-антиоксидантів не впливає на терміни зникнення запалення ясен при генералізованому пародонтиті. Це дає підставу рекомендувати в таких випадках не включати в схему лікування препарати – антиоксиданти і обмежуватися проведенням традиційної терапії. В 2-й групі у хворих з високим рівнем продуктів ПОЛ і незначним показників АО-захисту була зареєстрована відмінна клінічна динаміка в контрольній і основній підгрупах.

Таблиця 2

Результати безпосередніх клінічних спостережень хворих на генералізований пародонтит з різним рівнем біохімічних показників в крові та ротовій рідині

Групи спостереження		Клінічна динаміка (абс. число / %)		
		Зникнення ознак запалення ясен	Без змін	Посилення ознак запалення ясен
1 (=58)	Контроль (n=10)	10/100	–	–
	Основна (n=48)	48/100	–	–
2 (=22)	Контроль (n=10)	8/80	2/20	–
	Основна (n=12)	11/94,7	1/5,3	–
3 (=20)	Контроль (n=10)	7/70	2/20	1/10
	Основна (n=10)	9/94,4	1/5,6	–

В контролі, де хворим в схему лікування не включали препарати, що корегують ПОЛ, зникнення ознак запалення визначалось лише у 80% випадків. При цьому терміни загоєння були відстрочені на 3-4 доби в порівнянні з 1 групою. У 20% хворих цієї групи стан ясен залишався без змін, посилення ознак запалення у жодного пацієнта не визначалось. В основній підгрупі, де призначали препарати-антиоксиданти загальної і місцевої дії, у 94,7% хворих на 9-у добу стан ясен відповідав поняттю "здорові", і лише у одного пацієнта залишався без змін. Це обґрунтовує доцільність використання препаратів-антиоксидантів в комплексному лікуванні при генералізованому пародонтиті у хворих з високим рівнем показників ПОЛ і незначним АО- захисту в крові і ротовій рідині на першу добу після кюретажу пародонтальних кишень. В контролі 3-ї групи, де хворим не призначали препарати, що корегують ПОЛ, зникнення ознак запалення визначалось лише на 12-у добу і тільки у 70% випадків. У 20% хворих клінічна динаміка залишалася без змін, а у 1 пацієнта зареєстровано посилення ознак запалення ясен після проведення базової терапії. У відповідній основній підгрупі, де пацієнтам за схемою призначали про- і антиоксиданти, повне зникнення ознак запалення ясен було зареєстровано на 9-у добу у 94,4% випадків, у 5,6% – стан ясен залишався без змін, що в 5,35 разів краще ніж в контролі.

Отримані результати свідчать про необхідність у хворих з низьким рівнем ПОЛ і АО-захисту попередньо інтенсифікувати процеси вільнорадикального окислення до адекватного рівня з подальшою антиоксидантною корекцією. Підтвердженням результатів клінічного обстеження служили параклінічні показники. Встановлена співрозмірність параклінічних показників у хворих 1-ї групи з основними підгрупами 2-ї і 3-ї груп. При цьому відзначено нормальні значення досліджуваних параметрів: кількості ексудату, індексу ПМА, ПІ Рассела, ГІ Федорова-Володкіної, проби Кулаженка. Так, кількість ексудату в середньому складала 0,5 ± 0,08 мм2, індекс ПМА – 5,73 ± 0,9%, ПІ Расел – 0,63 ± 0,05, ГІ за Федоровим-Володкіною – 1,25 ± 0,3 бали, проба Кулаженка – 52,7 ± 1,8 с. В контролі 2-ї і 3-ї груп досліджувані показники залишалися вірогідно гіршими порівняно з відповідними основних підгруп. А саме кількість ексудату у хворих 2 групи в контролі була в 1,69 разів більшою порівняно з відповідними значеннями в основній групі. Розповсюдженість запалення ясен за індексом ПМА була вірогідно в 3,11 разів більшою ніж у хворих з відповідною корекцією показників ПОЛ і АО- системи ($p<0,05$). Ступінь деструкції тканин пародонту за ПІ Рассел у хворих контрольної підгрупи була в 1,53 рази більшою порівняно з відповідним дослідом. ГІ за Федоровим-Володкіною свідчив про незадовільний гігієнічний стан. Проникність капілярів у хворих контрольної підгрупи з високим рівнем показників ПОЛ і незначним АО-захисту після лікування залишалася вищою в порівнянні з дослідом в 1,22 рази. Схожими безпосередні результати за динамікою параклінічних параметрів зареєстровано в контролі 3-ї групи. А саме кількість ексудату у хворих 3-ї групи в контролі була в 1,79 разів більшою порівняно з відповідними значеннями в основній підгрупі. Розповсюдженість запалення ясен за індексом ПМА була вірогідно в 2,97 разів більшою ніж у хворих з відповідною корекцією показників ПОЛ і АО- системи ($p<0,05$). Ступінь деструкції тканин пародонту за ПІ Рассел у хворих контрольної групи була в 1,95 рази більшою порівняно з відповідним дослідом. ГІ Федорова-Володкіної свідчив про незадовільний гігієнічний стан. Проникність капілярів у хворих контрольної групи з низьким рівнем показників ПОЛ і АО-захисту, після лікування залишалася вищою, в порівнянні з дослідом в 1,15 рази.

Таким чином, безпосередні клінічні результати застосування методу диференційної корекції перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту свідчать про його високу ефективність, яка характеризується стійкою клініко-рентгенологічною стабілізацією процесу в пародонті. Це обгрунтовує доцільність широкого застосування методу в пародонтологічній практиці.

Література:

1. Данилевский Н. Ф. Систематика болезней пародонта //Вестник стоматологии – Одесса – 1994 – № 1, – С. 17-21.
2. Иванов В. С. Заболевания пародонта, – М.: МИА, 1998. – 296 с.
3. Грудянов А. И., Масленникова Г. В., Загнат В. Ф. Сравнительное изучение зффективности воздействия ряда местных антимикробных препаратов на видовой и количественный состав микробной флоры пародонтальных карманов //Стоматология,- 1992 – № 1- С. 25-26.
4. Борисенко А. В. Комплексное лечение генерализованного пародонтита //Журнал практического врача. – 1996, – № 92, – С. 21-22.
5. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окислення липидов в патогенезе пародонтита // Стоматология. – 1991, – № 4. – С. 5-10.
6. Тарасенко Л. М., Петрушанко Т. А. Стресс и пародонт,-Полтава, 1999. – С. 19.
7. Бобирєв В. М., Скрипникова Т. П. Експериментальні та клінічні основи застосування антиоксидантів, як засобів лікування та профілактики пародонтиту // ДентАрт- 1995. – № 1 – С. 18-22.
8. Максименко П. Т. Биофизические и физико- химические исследования в витаминологии- М., 1981 – С.119-121.
9. Грохольський А П., Козловський С. І., Павлик С. А., Хоменко О. Б. Застосування іммобілізованих препаратів для лікування пародонтиту: //Мат. І (VIII) з'їзду АСУ – Київ, 1999. – С. 191.
10. Белоклицкая Г. Ф. Клинические формы генерализованного пародонтита и их значение для его дифференцированной терапии //Вісник стоматології- 1998,- № 4, – С. 10-12.

12. Воложин А. И., Сашкина Т. И., Шулаков В. В. и др. Связь между неспецифической, иммунологической реактивностью организма и типом течения острого воспалительного процесса // Пат. физ. и экспер. терапия, – 1996, – № 3 – С. 20-22.
13. Сокрут В. Н. Формы реактивности организма и заживление инфаркта миокарда: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Донецк, 1992. – 29с.
14. Ярова С. П. Оптимізація відновлювального лікування генералізованого пародонтиту з використанням низькоінтенсивного лазерного випромінювання: Дис. ... д-ра мед. наук,- Донецк, 1999. – 270с.
15. Вишняк Г. Н., Максютина Н. П. Кверцетин и новые лекарственнопрофилактические средства в лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта //Вісник стоматології – 1997, – № 4 – С. 540-542.
16. Капитаненко А. М., Фецыч Л. Т., Бибик С. М., Козловская О. К. и др. Антиоксиданти в патогенезе и терапии заболеваний пародонта //Военно-медицинский журнал. – 1989, – № 82, – С. 39-42.

Височанська Т. П.
кандидат медичних наук, асистент кафедри дерматовенерології
Буковинського державного медичного університету
Гурніцький А. Е., Гречко О. В., Войтко М. З., Закутній Т. О.
студенти
Буковинського державного медичного університету
Бучинська А. Ю.
студентка
Медичного коледжу «Монада»

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ПСОРІАЗУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Анотація: У даній науковій статті проаналізовано результати досліджень щодо особливостей етіології та патогенезу псоріазу на сучасному етапі, акцентовано увагу на необхідності подальшого спрямування зусиль науковців на вивчення даної патології.

Аннотация: В данной научной статье проанализированы результаты исследований особенностей этиологии и патогенеза псориаза на современном этапе, акцентировано внимание на необходимости дальнейшего направления усилий ученых на изучение данной патологии.

Summary: In this paper results of the studies concerning the characteristics of an etiology and pathogenesis of psoriasis at the present stage are analyzed, the attention is accentuated on the need of further directing the efforts of scientists at to study this pathology.

Актуальним спрямуванням сучасної дерматології є визначення патогенетичних чинників псоріазу з метою розробки ефективних методів лікування та профілактики даного дерматозу [7].

Актуальність псоріазу визначається, насамперед, його поширеністю – у різних країнах світу захворюваність на псоріаз складає від 2 до 10%. За даними Національного фонду псоріазу (NPF – National Psoriasis Foundation), захворюваність на псоріаз щорічно зростає на 500-600 тисяч [18, 30].

Зростання рівня захворюваності на псоріаз відзначають і в Україні, особливо серед осіб дорослого працездатного віку, а також осіб молодого віку. На сьогодні в Україні реєструють понад 3 млн. осіб, тобто в кожній п'ятій родині є хворий на псоріаз. Дерматоз призводить до зниження професійної та соціальної активності хворих, негативно впливає на якість їх життя, нерідко є причиною самогубств [9, 29, 32, 34], що визначає серйозну медико-соціальну значимість проблеми псоріазу.

Актуальність псоріазу визначається також вагомим збільшенням частки хворих із тяжким клінічним перебігом, зростанням відсотку ускладнених форм псоріазу (еритродермічні, пустульозні, артропатичні), що є можливою причиною інвалідизації даної категорії пацієнтів [4, 21, 33].

Хронічний часто рецидивний перебіг псоріазу є причиною тривалої недієздатності пацієнтів, розвитку психоемоційних порушень та погіршення якості їх життя, що не тільки визначає медико-психологічну й соціальну значимість даного дерматозу, але й обгрунтовує актуальність наукових досліджень щодо з'ясування патогенетичних чинників псоріазу з метою оптимізації його лікування та профілактики [2, 22, 35].

За загальноприйнятим визначенням псоріаз – це еритематозно-сквамозний дерматоз мультифакторної природи з домінуючим значенням у розвитку генетичних факторів, що характеризується гіперпроліферацією епідермальних клітин, порушенням кератинізації, запальною реакцією в дермі, змінами в різних органах та системах [17]. Серед механізмів та етіологічних чинників, що сприяють розвитку псоріазу вказують на екзо- та ендогенну інтоксикацію, генетичну детермінованість, вплив вірусної інфекції, порушення імунних механізмів, розлади нейроендокринної регуляції, вплив хронічних вогнищ інфекції, соматичної патології, обмінних порушень в організмі тощо [6, 12] .

Важливого значення у виникненні та перебігу псоріазу надають умовам проживання пацієнтів, забрудненню навколишнього середовища токсичними для організму речовинами, радіонуклідами, що водночас із хронічним емоційним стресом знижує адаптаційні можливості організму людини [16].

У фахових джерелах є дані щодо впливу сезонності та метеофакторів (контрастні температури, вологість) на частоту виникнення та поширеність псоріазу. За даними статистичного управління МОЗ, зафіксовано найвищу захворюваність на псоріаз у Карпатському регіоні, що становить 2,1-3,7%.

За відсутності етіологічної концепції розвитку псоріазу гістологічними та патоморфологічними дослідженнями встановлено, що в основі патологічних процесів у шкірі при псоріазі лежить паракератоз, який проявляється підвищеною мітотичною активністю та порушенням диференціювання епідермоцитів внаслідок спадкової детермінованості, що засвідчує різна частота випадків псоріазу серед родичів першого ступеня споріднення порівняно з популяційною. За даними різних авторів, популяційна частота псоріазу складає 2,8% та 1,97%, серед батьків – 23% і 12%, серед дітей – 25% і 5%, а серед родичів другої спорідненості – 5,5% та 2,99% [14, 32]. Вважають, що якщо на псоріаз хворіє один із батьків, ризик виникнення дерматозу в дитини складає 8%, якщо обоє батьків – ризик зростає до 41%, а успадкування псоріазу здійснюється переважно по батьківській лінії [8, 25].

Встановлено, що істотну роль у розвитку запальної реакції в дермі при псоріатичному ураженні шкіри відіграють імунні механізми, які проявляються недостатністю Т-лімфоцитів з пригніченням СД4+елементів, інтактністю цитотоксичної (СД8+ клітин) субпопуляції та недостатнім вмістом попередників антитілопродукуючих (СД22+) клітин. За іншими даними, у хворих на псоріаз встановлено збільшення кількості Т-хелперів в уражених псоріазом ділянках шкіри при їх дефіциті в периферійній крові пацієнтів. Псоріаз розглядають також як автоімунне захворювання із системними порушеннями, з активацією продукції антитіл до фібробластів шкіри. При цьому досліджується концепція патології кишечника як етіологічного чинника псоріазу через формування системної автоінтоксикації [30].

Встановлено патогенетичне значення у розвитку псоріазу медіаторів запалення, зокрема цитокінів, інтерлейкінів, нейропептидів, циклін-залежної кінази, а також факторів неспецифічної реактивності організму – білків гострої фази запалення (гаптоглобін, альфа-протеїназний інгібітор тощо). Є дані, що за рахунок IL-1 і IL-6 гранулоцити забезпечують ексудативний процес у гострій фазі псоріатичного запалення. Моноцити пов'язують з утворенням тригерів апоптозу, зокрема фактору некрозу пухлин – TNFα, які беруть участь у процесі апоптозу в клітинах-мішенях при псоріазі. Відомо, що існує два внутрішньоклітинних апоптозних сигнальних каскади: мітохондріальний (зі зміною транспорту електролітів – Na+, K+, Mg++, Ca++ за участі білків про- й антиапоптичного сімейства) і шлях рецепторів «смерті», який значною мірою зв'язаний з TNFα [5, 7].

Як одну з важливих ланок патогенезу псоріазу розглядають функціональні та органічні порушення центральної й вегетативної нервової систем. Відомо, що дерматоз часто виникає після емоційних стресів або психічних травм. Є дані, що частота емоційних факторів серед причин розвитку псоріазу складає від 12 до 25%, а лікування майже 40% хворих на псоріаз є неефективним без урахування психоемоційної сфери пацієнтів. Водночас свербіж, а іноді й больові відчуття в ділянці висипки, порушують сон хворих, сприяє розвитку депресії і погіршує клінічний перебіг дерматозу [2, 9, 22, 27].

Встановлено, що вплив на організм хворого псоріазом різноманітних стресорів веде до напруження та виснаження центральних і периферійних адаптативних механізмів. Із загальної ланки адаптації стрес-реакція може перетворитися в неспецифічну ланку патогенезу захворювання. Зміни на нейронному рівні, що виступають пусковим механізмом розвитку псоріатичного процесу на шкірі, описують закордонні науковці [16, 29]

Вважають, що важливим патогенетичним чинником псоріазу є захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, а також дисбактеріоз кишківника [5, 31, 33, 36].

У хворих на псоріаз виявлено різноманітні метаболічні порушення з проявами ендогенної інтоксикації. Встановлено, що в патогенезі псоріазу мають значення порушення обміну ліпідів. Виявлено зв'язок між тяжкістю псоріазу та рівнем в сироватці крові хворих фосфоліпідів, вільного холестерину і його ефірів, тригліцеридів, ліпопротеїнів. У хворих на псоріаз констатовано зміни співвідношення насичених та ненасичених жирних кислот, розвиток ожиріння [1, 6, 12, 20], а також наявність глютенової ентеропатії. Є також свідчення про розвиток запальнодистрофічних змін у кістковій системі при псоріатичному ураженні суглобів [4].

Є окремі свідчення щодо порушення іонного обміну в організмі у хворих на псоріаз, макро- та мікроелементного дисбалансу, а також елементні зміни за наявності уражень суглобів і нігтів [13].

У хворих на псоріаз виявлено активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів й білків із розвитком стану ендогенної інтоксикації на тлі недостатності факторів антиоксидантного захисту [19].

Свербіж шкіри при псоріазі науковці пов'язують з наявністю значної гіпоксії, зумовленої патологічними змінами в мітохондріях клітин і порушенням мікрогемоциркуляції чи розвитком нефротичного синдрому [23].

У перебігу псоріазу істотну роль відводять розладам мікроциркуляції шкіри, які нерідко передують клінічним ознакам захворювання і мають характер проліферативно-ексудативного артеріолокапіляриту з наявністю пристінкового тромбозу і деструктивних склеротичних змін в периваскулярній сполучній тканині. Є дані щодо впливу цитостатиків на проникність еритроцитарних мембран при псоріазі [3, 24, 28].

Низка досліджень пов'язує розвиток псоріазу з мікробною інфекцією. Так, у 56-97% хворих дебют псоріазу був пов'язаний із гелікобактерною інфекцією чи загостренням тонзиліту, спричиненого β-гемолітичними стрептококами групи А. Встановлено, що токсини Stafphylococcus aureus зумовлюють активацію всіх типів Т-клітин та вивільнення цитокінів у шкірі хворих на псоріаз. Окремі автори стверджують, що причиною розвитку псоріазу є ретровіруси і папіломавіруси чи кандидозна інфекція [31].

На клінічний перебіг псоріазу впливають і шкідливі звички. Встановлено зв'язок псоріазу з тютюнопалінням. Відомо, що вживання алкоголю призводить до імунного дисбалансу в організмі, що є причиною загострення псоріатичного процесу на шкірі [26, 27].

Як засвідчує аналіз даних літератури, патогенез псоріазу є складним і багатофакторним, який включає комплексну дію різноманітних екзо- та ендогенних чинників. Водночас, окремі результати досліджень є суперечливими, ряд механізмів розвитку псоріазу залишаються до кінця не з'ясованими. Це обгрунтовує актуальність наукових досліджень щодо з'ясування механізмів розвитку псоріазу, зокрема особливостей макро- та мікроелементного гомеостазу хворих, з метою розробки нових ефективних, патогенетично спрямованих методів його лікування та профілактики [13].

Згідно з чисельними дослідженнями, порушення в організмі людини балансу макро- й мікро-

елементів виявляє негативний вплив на функції органів і систем, сприяє розвитку різноманітних захворювань, у т.ч. й шкіри [10, 25].

Згідно з даними сучасних публікацій, виявлено дефіцит мікроелементів у хворих на псоріаз, який пов'язують з порушенням їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Також встановлено підвищений рівень нікелю у прогресуючій стадії псоріазу у крові хворих на псоріаз – мешканців екологічно несприятливих регіонів [10].

За іншими повідомленнями, у хворих на псоріаз зростає вміст натрію та кальцію на тлі зниження калію та магнію, що супроводжується порушенням енергозабезпечення мітохондрій, а клінічно – появою свіжої висипки [7].

Дослідження останніх років фіксують дефіцит мікроелементів у змінених нігтьових пластинках у хворих на псоріаз, що проявляється: затримкою росту нігтів – при дефіциті марганцю; деформаціями, стоншенням та ламкістю – при дефіциті заліза; розшаруванням, крихкістю та наявністю білих плям на нігтях – при дефіциті цинку, а при надлишку цинку – ламкість нігтів [11].

Іншими дослідниками виявлено дисбаланс мікроелементів у крові, сечі та волоссі хворих на псоріаз, що проявляється підвищенням кальцію, фосфору, заліза, калію, цинку та зниженням магнію, натрію, міді – у сечі, а також підвищенням вмісту магнію, калію, натрію, міді та дефіцитом кальцію, фосфору, заліза і цинку у волоссі хворих на псоріаз, що може бути спричинене особливостями місцевості, на якій мешкають обстежені хворі. Водночас у прогресуючій стадії псоріазу у волоссі хворих було встановлено підвищений вміст міді, нікелю, кадмію та понижений рівень заліза, а у хворих – мешканців міст – понижений вміст марганцю і цинку [10, 11].

У хворих на псоріатичний артрит констатовано підвищений вміст у волоссі кадмію (у 71% осіб), заліза (у 46% осіб), свинцю (у 86% осіб) при зниженні алюмінію (у 43% осіб), барію (у 94% осіб), нікелю (у 83% осіб), рівень яких залежав від віку хворих та характеру суглобового синдрому [4, 10].

Згідно з іншими дослідженнями, у хворих на поширені форми псоріазу мають місце глибокі порушення обміну іонів металів: у сироватці крові встановлено підвищений вміст іонів фосфору, заліза, міді, цинку, калію, натрію, кальцію і зниження іонів магнію; в еритроцитах спостерігалося підвищення концентрації іонів кальцію, магнію, натрію, міді та зниження калію, цинку, заліза, фосфору; у сечі виявлено збільшення рівнів іонів фосфору, заліза, цинку, калію, кальцію та зниження магнію, натрію; у волоссі виявлено збільшення вмісту іонів магнію, натрію, калію, міді та зниження кальцію, цинку, заліза і фосфору. Ці дані свідчать про полісистемні структурно-метаболічні порушення і розвиток мембранної патології при псоріатичній хворобі [13, 15].

Водночас є дані щодо ефективності використання елементовмісних засобів системної дії («Три-ві плюс», «Есмін») при хронічно-рецидивуючих дерматозах, а також засобів із вмістом міді й цинку при екземі і псоріазі [7].

Отже, аналіз даних сучасної літератури свідчить про важливе значення макро- й мікроелементів у підтриманні гомеостазу людини та у патогенезі хронічних захворювань, у т.ч. й шкіри. Разом з тим, дані літератури щодо вмісту есенційних елементів та ксенобіотиків у хворих на псоріаз є поодинокі, наведені в них дані часто є суперечливими. Водночас під час аналізу елементного гомеостазу у хворих на псоріаз не враховано особливості місць проживання пацієнтів, при тому, що, як відомо, рівень елементів в організмі людини значною мірою залежить від складу питної води і характеру харчування людини, а склад харчових продуктів – від місця їх вирощування, зокрема елементного складу ґрунту. У зв'язку з цим актуальним спрямуванням сучасної дерматології є встановлення можливих зв'язків між змінами макро- й мікроелементного гомеостазу у хворих на псоріаз та вмістом цих елементів у ґрунті різних фізико-географічних (рівнинних, передгірних, гірських) регіонів – місцях проживання пацієнтів з метою уточнення патогенетичних чинників цього дерматозу та удосконалення методів його лікування та профілактики.

Література:

1. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома / С. Г. Ткаченко, А. Н. Беловол, В. Б. Кондрашова [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 2 (41). – С. 29-36.

2. Анализ некоторых личностных характеристик у больных псориазом / Д. В. Прохоров, Л. Н. Гуменюк, Н. С. Ольшевская, В. Н. Смолиенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – №1 (48). – 2013. – С. 50-52.

3. Бакулев А. Л. Псориаз волосистой части головы: новые возможности топической терапии / А. Л. Бакулев, С. С. Кравченя // Вестник дерматологии и венерологии. – №2. – 2013. – С. 73-78.

4. Бєляєв Г. М. Сучасне уявлення про патогенез псоріатичної артропатії і лікування цих хворих / Г. М. Біляєв // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 1 (47). – С. 7-30.

5. Вірстюк Н. Г. Вплив інтерлейкіну-23 на перебіг псоріазу залежно від змін функціонального стану печінки / Н. Г. Вірстюк, М. С. Волошинович // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – №4 (51). – 2013. – С. 67-71.

6. Вірстюк Н. Г. Особливості перебігу псоріазу у хворих з метаболічним синдромом / Н. Г. Вірстюк, М. С. Волошинович // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (42). – С. 19-21.

7. Вульгарный псориаз: особенности патогенеза и терапии / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, М. И. Юрчик, А. В. Патрушев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 23-27.

8. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филиминкова, В. И. Голубцов, С. А. Корхмазова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 1. – С. 23-27.

9. Каденко О. А. Особливості психічного стану хворих на псоріаз, що перебувають на стаціонарному лікуванні / О. А. Каденко, І. В. Томаржевська // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 1 (40) – С. 34-39.

10. Клинико-патогенетическое значение изменений содержания микроэлементов в волосах больных псориатическим артритом / О. В. Синяченко, Е. Е. Пушкарева, М. В. Ермолаева, О. В. Сосновская // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 1 (47). – С. 60-64.
11. Куц Л. В. Значення порушень мікроелементного обміну в ушкодженнях нігтьових пластинок при псоріазі / Л. В. Куц, В. А. Бочаров, В. А. Бочарова // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3(49). – С. 78-79.
12. Попова І. Б. Деякі аспекти впливу метаболічного синдрому у хворих на псоріаз / І. Б. Попова, М. О. Дудченко, А. Ф. Артеменко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – №2 (49). – 2013. – С. 46-52.
13. Порівняльний аналіз вмісту мікроелементів у сироватці крові, еритроцитах,
сечі та волоссі у хворих на псоріаз / Е. М. Солошенко, Н. В. Жукова, О. В. Висоцька [та ін.] // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2010. – № 1-2. – С. 41-44.
14. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения российской федерации / А. А. Минеева, О. С. Кожушная, Л. Ф. Знаменская, В. В. Чикин, Н. В. Фриго // Вестник дерматологии и венерологии. – №5. – 2013. – С. 78-90.
15. Сизон О. О. Дискусійні питання артропатичного псоріазу як суглобового синдрому псоріатичної хвороби / О. О. Сизон, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – №1 (44). – 2012. – С. 25-35.
16. Сизон О. О. Роль стресс системи у розвитку артропатичного псоріазу / О.О. Сизон, В. І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – № 1 (48). – 2013. – С. 33-43.
17. Ткаченко С. Г. Кардіоваскулярний ризик у хворих на псоріаз / С. Г. Ткаченко, В. Б. Кондрашова // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 2 (48). – С. 11-17.
18. Чоботар А. І. Особливості перебігу псоріазу на Кіровоградщині / А. І. Чоботар // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 1 (40). – С. 40-43.
19. Adenosine deaminase activity, trypsin inhibitory capacity and total antioxidant capacity in psoriasis / M. Hashemi, H. Mehrabifar, M. Daliri, S. Ghavami // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 329-334.
20. Alsufyani, M. A. Psoriasis and the metabolic syndrome / M. A. Alsufyani, A. K. Golant, M. Lebwohl // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 137-143.
21. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with diseases severity / Enas A. S. Attia, Ayman Khafagy, Sameh Abdel-Raheem [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 30-35.
22. Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients / M. M. Kossakowska, C. Ciescinska, J. Jaszewska, W. J. Placek // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 429-433.
23. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy / F. Bardazzi, R. Balestri, E. Baldi [et al.] // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 14-19.
24. Cutaneous vascular patterns in psoriasis / Giuseppe Micali, Francesco Lacarrubba, Maria Letizia Musumeci [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2010. – Vol. 49, № 3. – P. 249-256.
25. Duffin K. C. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association / K. C. Duffin, J. Woodcock, G. G. Krueger // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 101-113.
26. Farkas A . Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? / A. Farkas, L. Kemeny // British Journal of Dermatology. – 2010. – Vol.162, № 4. – P. 711-716.
27. Hayes J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits / J. Hayes, J. Koo // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 174-180.
28. Heidenreich R. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis / R. Heidenreich, M. Rocken, K. Ghoreschi // International Journal of Experimental Pathology. – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 232-248.
29. Neuronal changes in psoriasis exacerbation / H. El.-Nour, A. Santos, M. Nordin [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2009. – Vol. 23, № 11. – P. 1240-1245.
30. Pickering H. The patient's journey: living with psoriasis / H. Pickering // British Journal of General Practice. – 2010. – Vol. 60, № 571. – P. 140-141.
31. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / P. Gisondi, M. DelGiglio, A. Cozzi, G. Girolomoni // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 155-159.
32. Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their families? / T. Vergou, A. J. Stratigos, C. Tzavara [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 1282-1287.
33. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis / H. L. Tey, H. L. Ee, A. S. Tan [et al.] // Journal of Dermatology. – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 426-430.
34. Seidler E. M. Socioeconomic disability in psoriasis / E. M. Seidler, A. B. Kimball // British Journal of Dermatology. – 2009. – Vol. 161, № 6. – P. 1410-1412.
35. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics / T. M. Ljosaa, T. Rustoen, C. Mork [et al.] // Acta Dermato-Venereologica. – 2010. – Vol. 90, № 1. – P. 39-45.
36. Wenk K. S. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease / K. S. Wenk, K. C. Arrington, A. Ehrlich // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 383-391.

Годованець О. І.
доцент кафедри хірургічної та дитячої стоматології
Буковинського державного медичного університету

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ДІТЕЙ ІЗ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню стану твердих тканин зубів у дітей із дифузним нетоксичним зобом, зокрема вивченню поширеності та інтенсивності карієсу постійних зубів та його ускладнень (пульпіту, періодонтиту), а також аналізу клінічних форм цих стоматологічних захворювань.

Аннотация: Статья посвящена исследованию состояния твердых тканей зубов у детей с диффузным нетоксичным зобом, в частности изучению распространенности и интенсивности кариеса постоянных зубов и его осложнений (пульпита, периодонтита), а также анализа клинических форм этих стоматологических заболеваний.

Summary: This article investigates the state of dental hard tissues in children with diffuse toxic goiter, including the study of the prevalence and intensity of permanent teeth caries and its complications (pulpitis, periodontitis), and analysis of clinical forms of this dental diseases.

На сьогоднішній день проблема патології щитоподібної залози, її впливу на стан здоров'я та інтелектуальний розвиток населення, у першу чергу дитячого, є надзвичайно актуальною. Ряд регіонів України, у тому числі й Буковина, за критеріями ВООЗ оцінюються як території з легким та помірним ступенем йодного дефіциту, що є причиною розвитку, так званих, йоддефіцитних захворювань, провідним з яких є тиреопатологія [1, 2, 5].

Тому метою нашої роботи було дати клінічну оцінки стану твердих тканин зубів у дітей із супутньою патологією щитоподібної залози, зокрема дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ).

З цією метою нами було оглянуто 180 дітей віком 12 років. Сформовано чотири групи спостереження: І група – соматично здорові діти (30 осіб); ІІ група – діти з дифузним нетоксичним зобом Іа ступеня (50 осіб); ІІІ група – діти з дифузним нетоксичним зобом Іб ступеня (50 осіб); IV група – діти з дифузним нетоксичним зобом ІІ ступеня (50 осіб). Проведено визначення поширеності та інтенсивності карієсу постійних зубів у дітей та його ускладнень (пульпіту, періодонтиту), а також здійснено аналіз клінічних форм цих стоматологічних захворювань, вивчено розповсюдженість некаріозних уражень зубів.

Проведені нами дослідження показали такі результати. Розповсюдженість каріозного процесу в дітей усіх груп спостереження була понад 80%, тобто високою згідно з оціночними критеріями ВООЗ. Відмічається зростання показника поширеності карієсу у групах із збільшенням ступеня тяжкості тиреопатології. Найбільше значення зафіксовано в обстежених IV групи (96%), воно вірогідно відрізнялося від показника групи порівняння ($p<0,05$). Натомість розповсюдженість карієсу зубів серед соматично здорових дітей та дітей із ДНЗ Іа ступеня не мала вірогідної відмінності між собою, хоча й помітна тенденція до зростання останньої.

Інтенсивність карієсу в усіх групах спостереження коливалась у досить широкому діапазоні – 2,8-4,2 ураженого зуба на одного обстеженого і корелювала зі ступенем тяжкості захворювання (табл.1).

Зокрема, у групі порівняння, а також у ІІ і ІІІ групах спостереження встановлена середня інтенсивність карієсу зубів. У дітей із ДНЗ ІІ ступеня інтенсивність каріозного процесу була високою. Аналіз рівнів інтенсивності карієсу постійних зубів у обстежених дітей засвідчує статистично достовірне зростання даних показників при тиреопатології у порівнянні з групою соматично здорових дітей ($p<0,05$). Показники КПВ дітей з ДНЗ Іа ступеня хоча й не мають вірогідної відмінності з показниками контролю, однак займають проміжне положення між І та ІІІ, IV групами.

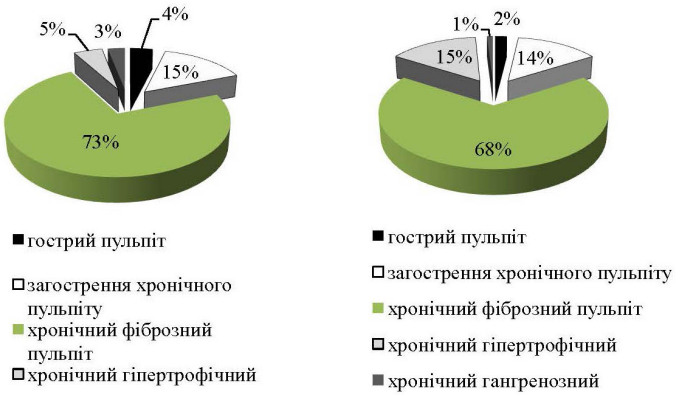
Таблиця 1
Показники інтенсивності карієсу зубів у дітей груп спостереження

Групи спостереження	Інтенсивність карієсу (КПВ)	Підгрупи за статтю	Каріозні (К)	Пломбовані (П)	Видалені (В)
Контрольна	2,8 ± 0,14	разом	1,4±0,05	1,3±0,11	0,04±0,002
		хлопчики	1,3±0,09	1,2±0,09	0,03±0,001
		дівчатка	1,5±0,12	1,4±0,13	0,05±0,005
ДНЗ Іа	3,0 ± 0,19	разом	1,6±0,14	1,3±0,12	0,08±0,009
		хлопчики	1,5±0,11	1,2±0,09	0,07±0,007
		дівчатка	1,7±0,16	1,4±0,15	0,09±0,005

ДНЗ Іб	3,4 ± 0,25*	разом	1,9±0,20	1,4±0,08	0,1±0,02
		хлопчики	1,8±0,17	1,3±0,12	0,09±0,01
		дівчатка	2,0±0,16	1,5±0,11	0,2±0,008
ДНЗ II	4,5 ± 0,37*	разом	2,0±0,38*	2,0±0,17*	0,5±0,03*
		хлопчики	1,9±0,15*	1,9±0,13*	0,6±0,05*
		дівчатка	2,1±0,17*	2,1±0,20*	0,4±0,01*

*Примітка: *– вірогідна відмінність показників із групою контролю, p<0,05.*

Аналіз окремих компонент індексу КПВ показав перевагу уражених карієсом зубів у дітей над санованими. Стурбованість викликають й досить високі показники видалених зубів: 0,1±0,008 – у дітей III групи, 0,5±0,013 – у дітей IV групи. Ці дані до певної міри вказують на якість надання стоматологічної допомоги дітям, однак можуть говорити й про погіршення умов функціонування пломб внаслідок рецедивування каріозного процесу. У будь-якому випадку результати наштовхують на думку про необхідність удосконалення системи надання стоматологічної допомоги таким дітям. Наприклад, адаптації стоматологічної санації чи цілої системи диспансеризації дітей із супутніми захворюваннями щитоподібної залоз.

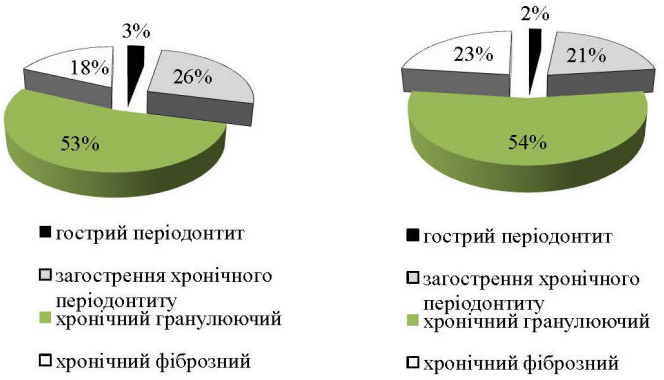


А Б

Рис. 1. Структура клінічних форм пульпіту в соматично здорових дітей (А) та дітей, хворих на ДНЗ (Б)

Цікавим виявився аналіз ускладнень каріозного процесу в дітей із супутньою тиреопатологією. Приблизно у половини обстежених, хворих дифузним нетоксичним зобом реєструвались ті, чи інші нозологічні форми пульпіту та періодонтиту постійних зубів. Найбільший відсоток був у IV групі, він сягнув 64%. У всіх дітей переважали хронічні форми запалення пульпи та періодонту, однак спостерігалась певна відмінність у клінічних формах даних патологій. Зокрема, серед пульпітів у соматично хворих дітей перше місце займає хронічний фіброзний пульпіт (рис. 1). З анамнезу встановлено, що у більшості випадків (73%) захворювання розвивалося як первинно-хронічний процес, тобто не було гострої фази запалення пульпи.

Звертає на себе увагу достатньо висока частота виявлення хронічного гіпертрофічного пульпіту в дітей із тиреопатологією – 15%, у порівнянні з соматично здоровими дітьми. Особливістю клінічного перебігу даної форми пульпіту можна вважати відсутність вираженого розростання пухкої сполучної тканини, натомість оголена пульпа була набрякла, застійно гіперемована, із збереженим симптомом кровоточивості. Гангренозний пульпіт зустрічався з однаковою частотою у всіх групах спостереження.



А Б

Рис. 2. Структура клінічних форм періодонтиту в соматично здорових дітей (А) та дітей, хворих на ДНЗ (Б)

Серед періодонтитів, класично, найпоширенішим виявився хронічний гранулюючий (рис. 2), однак перебіг його мав певні особливості. Відсутні виражені грануляційні розростання, слизова в ділянці нориці набрякла, застійно гіперемована, різко позитивний симптом перкусії. З анамнезу вдалося з'ясувати, що не у всіх дітей грануляційному періодонтиту передувала будь-яка клінічна форма пульпіту.

Зустрічались поодинокі травматичні гострі періодонтити. Не було нами зареєстровано жодного випадку гранулематозного періодонтиту, що, скоріше за все, пов'язано із віком груп спосте-

реження. У дітей віком 12 років корені практично всіх постійних зубів знаходяться на різних стадіях формування, що ускладнює процес утворення гранульоми. Фіброзні форми хронічного періодонтиту також більш характерні для зубів із сформованим коренем, тому відсоток їх виявлення був невеликим. У багатьох випадках розширення періодонтальної щілини супроводжувало хронічні форми пульпітів, як реакція на процес хронічного запалення.

Часто спостерігались випадки наявності різних форм періодонтитів в ендодонтично пролікованих зубах у дітей із супутньою патологією щитоподібної залози. Тобто, можна констатувати неефективність загальноприйнятих методів лікування пульпітів та періодонтитів у дітей із ДНЗ, що вимагає детального їх аналізу та подальшої адаптації для даного контингенту хворих.

Кількісні показники ураження зубів дітей груп спостереження пульпітом та періодонтитом наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Кількісні показники пульпітів та періодонтитів у дітей груп стостереження

Група	P (кількість зубів)	Pt (кількість зубів)
Контроль	0,14 ± 0,01	0,16 ± 0,02
ДНЗ Іа	0,24 ± 0,02	0,2 ± 0,01
ДНЗ Іб	0,23 ± 0,02	0,35 ±0,04
ДНЗ II	0,38 ±0,03	0,44 ± 0,05

Виявлені клінічні особливості перебігу пульпітів та періодонтитів у дітей, хворих на ДНЗ, вказують на необхідність подальших параклінічних досліджень з метою виявлення патогенетичних механізмів формування ускладнень карієсу зубів за умов патології щитоподібної залози. Адже зрозуміло, що страждають певні ланки запального процесу або механізми його регуляції, що призводить до домінування хронічних продуктивних форм запалення. Не останню роль у цьому, на нашу думку, відіграє функціональний стан сполучної тканини, з якої побудовані всі структурні елементи пульпи та періодонту.

Метою нашого дослідження було не лише вивчити особливості каріозного процесу в дітей з ДНЗ, але й комплексно оцінити стан твердих тканин зубів при даній соматичній патології. Тому було проведено аналіз некаріозних уражень зубів, результати якого представлені на діаграмі (рис.3).

Під час огляду переважали ураження, що виникають внаслідок порушення розвитку зачатків зубів: системна та місцева гіпоплазії. На їх долю припало 86% всіх некаріозних уражень. Із патології, що виникає після прорізування, діагностувалися лише травми зубів.

Зокрема, у 1/3 дітей, хворих на ДНЗ спостерігались ті чи інші форми системної гіпоплазії. Як відомо, системна гіпоплазія – це надзвичайно чут-

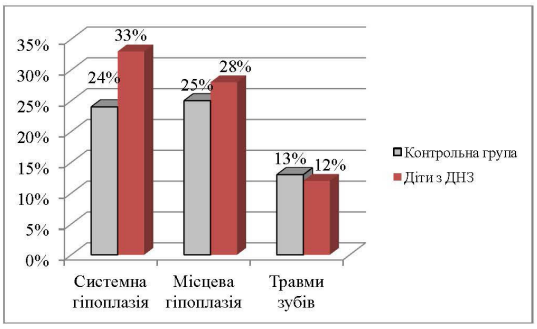


Рис. 3. Частота некаріозних уражень зубів у дітей груп спостереження

ливий діагностичний критерій наявності системного патологічного впливу на популяцію в цілому. Навіть незначне підвищення показників поширеності даного захворювання вказує на появу нових екзогенних тератогенних чинників. Складність вивчення даної нозології полягає у розтягнутій у часі діагностиці, оскільки від моменту формування гіпопластичної емалі до моменту її візуалізації проходить щонайменше 6-7 років. Крім того, у нашому випадку, діти всіх груп спостереження проживають в одних геокліматичних та екологічних умовах, тому їх не коректно порівнювати за цим критерієм. Ми співставили отримані результати з літературними даними [3]. Виявилось, що в усіх групах спостереження частота виявлення системної гіпоплазії була приблизно на 20-30% вищою, ані ж середні показники по умовно екологічно благополучних регіонах України. Тому можемо припустити, що йододефіцит, який у природі майже завжди поєднаний з дефіцитом інших мікроелементів, зокрема фтору, призводить до порушення первинної мінералізації емалі зубів, що клінічно проявляється системною гіпоплазією.

Достатньо високий відсоток ураження місцевою гіпоплазією постійних зубів (28%), зокрема, у 68% випадків це були премоляри, свідчить про значні каріозні ураження зубів молочного прикусу.

Проаналізувавши всі отримані результати можна зробити висновок, що основним захворюванням твердих тканин зубів, що зустрічається в дітей із ДНЗ є карієс та його ускладнення. Крім того, спостерігалася чітка тенденція росту всіх його показників із збільшенням ступеня тяжкості соматичного захворювання. Тому цікавим, на нашу думку, є вивчення впливу основних чинників розвитку каріозного процесу для того, щоб спростувати чи підтвердити дію тих чи інших етіологічних факторів. Загальновідомо, що карієс не почнеться при відсутності хоча б одного із трьох ключових факторів: карієсогенних мікроорганізмів, карієсогенних вуглеводів та сприйнятливої до демінералізації емалі зуба.

Найпростішим методом оцінки карієсогенної ситуації спричиненої мікроорганізмами є визначення гігієнічного індексу. Середні значення індексу OHI-S становили 1,83+0,12 у дітей II групи, 1,69+0,4 – III групи, 1,93+0,14 – IV групи, і не мали

вірогідної відмінності між собою та показником групи контролю (1,74+0,16). У всіх групах спостереження гігієна ротової порожнини була незадовільною, що підтверджує присутність цього карієсогенного чинника, однак дія його однаково сильна як у дітей з ДНЗ, так і в соматично здорових дітей.

Схильність до вживання карієсогенних вуглеводів була однаковою в усіх групах спостереження (табл.3). Подібною була ситуація і щодо забезпечення організму аліментарним кальцієм. Тому можна зробити висновок, що данні чинники з однаковою ймовірністю призводять до розвитку каріозного процесу як у дітей із тиреопатологією, так і в соматично здорових дітей.

Таблиця 3
Результати анкетування дітей груп спостереження щодо деяких карієсогенних чинників

Група	Вживання вуглеводів	Вживання аліментарного кальцію	Обтяжена спадковість
Контроль	74%	60%	66,6%
ДНЗ Іа	81%	64%	68%
ДНЗ Іб	79%	58%	60%
ДНЗ ІІ	72%	62%	72%

Отже, залишається можливим вплив останнього ключового чинника – це карієссприйнятність емалі. Міцність емалі зумовлена ступенем її мінералізації. Мінералізація частково детермінована спадковістю, однак на 70% вона залежить від умов, в яких відбувається. Зокрема, достатнього надходження кальцію, фосфору, ряду інших ессенціальних мікроелементів, вітамінів, а також метаболічного фону формування гідроксиапатитів. За даними проведеного нами клінічного дослідження можна зробити припущення, що при ДНЗ, окрім присутності карієсогенних мікроорганізмів та вуглеводів, є додатковий сприятливий карієсогенний фактор, а саме порушена мінералізація емалі, що й зумовлює достовірно вищу поширеність та інтенсивність каріозного процесу в соматично хворих дітей.

Для ілюстрації висунутого припущення нами проведено аналіз ступенів активності каріозного процесу у всіх групах спостереження (табл. 4).

Таблиця 4
Ступені активності каріозного процесу в дітей груп спостереження

Ступінь активності / форма карієсу	Контроль	ДНЗ Іа	ДНЗ Іб	ДНЗ ІІ
І ступінь / компенсована	76,6%	56,7%	56,6%	43,4%
ІІ стунінь / субкомпенсована	16,7%	20,0%	26,7%	23,3%
ІІІ ступінь / декомпенсована	6,7%	23,3%	16,7%	33,3%

Встановлена позитивна кореляційна залежність середньої сили між ступенем тяжкості соматичної патології та кількістю суб- та декомпенсованих форм карієсу. Ще більш показовими можуть бути результати вивчення поширеності компенсованого каріозного процесу, які беззаперечно вказують на зменшення показників із збільшенням тяжкості ДНЗ у дітей. Ці факти ще раз підкреслюють зв'язок між двома досліджуваними патологіями, який, швидше за все, реалізується шляхом впливу тиреоїдної регуляції на процеси первинної та вторинної мінералізації твердих тканин зуба, а також функціонування всіх сполучнотканинних компонентів зуба за умов норми та при формуванні стоматологічної патології.

Література:

1. Вплив йододефіциту на розумовий і фізичний розвиток дітей гірської зони Прикарпаття / [В.І. Боцюрко, Н.М. Воронич, І.Г. Бабенко та ін.] // Буковин. мед. вісн. – 2004. – Т.8, №3-4. – С.130-133.
2. Маменко М.Є. Епідеміологічні маркери існування йодного дефіциту на сході України / М.Є Маменко, О.І. Єрохіна, Н.А. Белих // Перинатологія та педіатрія. -2010. – №3 (43). – С.74-77.
3. Остапко О.І. Наукове обґрунтування шляхів та методів профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей в регіонах з різним рівнем забруднення довкілля: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія » / О.І. Остапко. – Київ, 2011. – 27с.
4. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011 – 224с.
5. Haddow J.E. Urine iodine measurements, creatinine adjustment, and thyroid deficiency in an adult United States population / J.E. Haddow, M.R.Clain, G.E. Palomaki [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 92. – P.1019.
6. Radetti G. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children / G. Radetti, E. Gottardi, G. Bona // Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol.149(6). – P.827-832.

Гресько М. М.
кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії
Буковинського державного медичного університету
Карпенко Ю. Г., Якобчук, І. О., Парастивюк Є. М.
студенти IV курсу лікувального факультету
Буковинського державного медичного університету

ВТОРИННИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ

Анотація: Наведено аналіз клініко-імунологічного обстеження 49 хворих на різні форми перитоніту. Доведено, що в умовах виснаження функціональної здатності захисних механізмів та вторинного імунодефіциту у хворих з III – Б, IV ступенем тяжкості перитоніту, проведення імуностимуляції є недоцільним. З метою корекції вторинного імунодефіциту в комплексному лікуванні обґрунтовано уведення плазми донорів – реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт.

Аннотация: Приведен анализ клинико-иммунологического обследования 49 больных с разными формами перитонита. Доказано, что в условиях изнеможения функциональных возможностей защитных механизмов и вторичного имунодефицита больных III – Б, IV степеней тяжести перитонита, проведение иммуностимуляции есть не коректным. С целью коррекции вторичного иммунодефицита в комплексном лечении обосновано введение плазмы доноров – реконвалесцентов, переболевших острым перитонитом.

Summary: The analysis of clinical and immunological examination of 49 patients with various forms of peritonitis is presented. It is proved that carrying of immunostimulation is inappropriate in conditions of depletion of the functional ability of defense mechanisms and secondary immunodeficiency in patients with III – B, IV severity of peritonitis. Introduction of plasma donors – reconvalescents who recover from acute peritonitis is justified to correct the secondary immunodeficiency.

Актуальність теми. Сучасний етап розвитку клінічної хірургії характеризується суттєвим прогресом технологічного та іноваційного рівня оперативних технологій. Проте, ці досягнення не вплинули суттєво на показники загальної та післяопераційної летальності хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом [1,3,4]. Загрозу прогресування синдрому поліорганної дисфункції, що виникає на тлі ендогенної токсемії та ентеральної недостатності, неможливо зупинити сучасними антибіотиками та протизапальними засобами.

Постійна активація факторів неспецифічної відповіді, зумовлена перманентними змінами мікробних чинників, негативний вплив токсичних речовин на імунокомпетентні структури, заважають розвитку адекватної імунної відповіді. Порушується антиінфекційний захист. У підсумку виникає вторинний імунодефіцит – фаза імунопаралічу, що підсилює ендотоксикоз унаслідок як зростання кількості, активності та агресивності мікрофлори, так і зниження ефективності знешкодження токсинів [2, 5, 6, 8].

Все це обумовлює актуальність досліджень з корекції вторинного імунодефіциту у хворих на розповсюджені форми перитоніту.

Мета дослідження. Розробити та обґрунтувати корекцію порушень рівня специфічних антитіл проти хірургічної мікрофлори в комплексному лікуванні хворих на різні форми гострого гнійного перитоніту.

Матеріал і методи. Матеріал дослідження утворили 49 хворих на розповсюджений гострий перитоніт. Серед них було чоловіків – 21(42,9%), жінок – 28(57,1%), віком від 23 до 82 років (середній вік – 54,61±4,63 роки).

Пацієнти розподілені на дві групи, залежно від розповсюдженості та тяжкості перебігу перитоніту. У I групу (n=16) увійшли хворі на дифузний перитоніт (МІП<20), у II групу (n=33) – хворі на розлитий перитоніт (МІП 21-30), яким застосовувалась імуномоделююча терапія. Друга група включала наступні підгрупи: II A (n=13) – застосовувався імуномодулятор імунофан; II B (n=20) – застосовувалась пасивна імунотерапія, з них 12 хворим переливалась плазма від донорів – реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт, а 8 хворим переливалась плазма від здорових донорів.

За причинами виникнення перитоніту розподіл хворих був наступним: унаслідок гострого апендициту в 4 хворих (8,2 %), гострий деструктивний холецистит – 11 хворих (22,4%), гострий деструктивний панкреатит – 6 хворих (12,2%), перфоративна виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки – 8 хворих (16,3%), патологія кишечника (непрохідність, перфорація, тощо) – 7 хворих (14,3%). У 9 хворих перитоніт ускладнював післяопераційний період (18,4%), решта пацієнтів набули перитоніт внаслідок травм (2 – 4,1%) або гінекологічної патології (2 – 4,1%). Контролем (К.) слугували показники імунного статусу 22 практично здорових донорів -добровольців.

Інтраопераційно перитоніт розцінено як розлитий в 61% хворих, дифузний в 39% випадків. Летальність склала 20,4% (10 хворих).

За ступенем тяжкості перебігу 7 хворих було з II ступенем тяжкості; 19 хворих – III А ступенем і 23 хворих – III Б ступенем, за класифікацією Б.О.Мількова та співавт. [5]. Тяжкість перитоніту оцінювали за Мангеймським перитонітним індексом (МІП) (M.M.Linderetal et al., 1987). Лікування усіх хворих проводили згідно клінічних протоколів МОЗ України.

Для оцінки порушень імунної системи використовували універсальний метод оцінки імунних розладів – формулу імунних розладів (ФРІС) (А.М. Земсков, 1996) [7]. Оцінку імунного статусу

проводили за загальноприйнятими методиками [9]. Так вивчення титру специфічних антитіл проти ешеріхій, клебсієл, псевдо монад, стафілококу, бактероїдів, пептококів визначалось шляхом постановки розгорнутої реакції аглютинації по загальноприйнятій методиці (М. О.Біргер, 1982). В якості діагностикумів (антигенів) використано 2 млрд завись вбитих нагріванням мікробних тіл аеробів – Escherichia coli; Klebsiella pneumonia; Pseudomonas areuginasa; Staphilococcus aureus і анаеробів – Bacteroides fragilis; Peptococus niger. Величини титру специфічних антитіл визначались у середніх геометричних показниках.

Для характеристики перитоніту з позицій розвитку системного запалення нами застосована концепція перитоніту як абдомінальної форми сепсису, для оцінки якої використані критерії синдрому системної запальної відповіді (SIRS), які запропоновані на Погоджувальній конференції в Чикаго в 1991 року.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statgrafics» та «Exel 7.0»

Результати дослідження та їх обговорення. На основі клініко-імунологічних обстежень пацієнтів I групи, встановлено, що перебіг післяопераційного періоду у хворих оперованих з приводу дифузного перитоніту (МІП≤20) характеризується I ступенем імунних розладів та супроводжується активацією імунокомпетентних клітин з формуванням адекватної ефективної клітинної та гуморальної імунної відповіді. Відсутність ускладнень в післяопераційному періоді у досліджених хворих, не передбачає потреби у застосуванні імуномодулюючої терапії або використовувати пасивну імунотерапію.

У хворих II групи з розлитим перитонітом (МІП 21-30) виявили ознаки комбінованого вторинного імунодефіциту (II-III ступінь імунних розладів). 9 (18,4%) померли, у 5 (31,3%) хворих у ранньому післяопераційному періоді наступили гнійно-септичні ускладнення (нагноєння післяопераційної рани, флегмона передньої черевної стінки, абсцес черевної порожнини), в одного – наступила евентерація та ще в одного – неспроможність кишкового анастомозу.

Спостерігались виражені імунні розлади, так титр антитіл проти еширіхій при тривалості захворювання до 24 годин (9 хворих) становив 2,92±0,22 (К. – 3,55±0,17) $p < 0,05$; 24-72 години (5 хворих) – 2,83±0,01; більше 72 години (19 хворих) – 2,96±0,15. Титр антитіл проти патогенних стафілококів при тривалості захворювання до 24 годин (8 хворих) становив 2,87±0,28 (К. – 3,17±0,19) $p > 0,05$; 24-72 години (7 хворих) – 2,83±0,01; більше 72 години (18 хворих) – 2,78±0,19. Аналогічна закономірність динаміки титру антитіл проти псевдомонад та клебсієл.

У 13 хворих за даними стану імунної системи були відсутні ознаки виснаження механізмів захисту тому цим хворим застосовувався імуномодулятор імунофан по 50 мг внутрішньо – м'язево 1 раз на добу на протязі 5 діб, далі по 50 мг через добу (5 ін'єкцій).

Встановлено, що в перші три доби після першої ін'єкції мала місце тенденція зниження титру антитіл проти еширіхій, патогенних стафілококів, псевдомонад у половини хворих та у третини хворих проти клебсієл. Не було тенденції зниження титру антитіл проти еширіхій, патогенних стафілококів, клебсієл у 2 хворих. Підвищення титру антитіл проти еширіхій, патогенних стафілококів спостерігалось тільки в 1 випадку, проти клебсієл у 2 і у половини хворих проти псевдомонад.

Якщо з моменту першого введення імунофану пройшло 4 доби і більше, то мало місце підвищення титру антитіл: проти псевдомонад більше чим у половини хворих, проти патогенних стафілококів – у половини хворих, проти еширіхій, клебсієл – у третини хворих. Не спостерігалось змін титру антитіл проти еширіхій і клебсієл у половини хворих, у 1 хворого проти псевдомонад і у 3 хворих проти патогенних стафілококів. Зниження титру антитіл проти еширіхій та псевдомонад мало місце у третини хворих, проти патогенних стафілококів у 2 хворих, проти клебсієл у 1 хворого.

У 20 хворих за даними стану імунної системи спостерігалися ознаки виснаження функціональної здатності захисних механізмів. Найбільш виражені імунні розлади були на 3-5 добу післяопераційного періоду. Тому цим хворим проведення стимуляції вважали недоцільним.

Проведені нами дослідження титру антитіл проти хірургічної мікрофлори у осіб які перенесли гострий перитоніт показали, що у 70 – 80% випадків у крові визначається їх висока концентрація. Плазма крові таких реконвалесцентів є імунним середовищем (гіперімунною плазмою) і направлена проти хірургічної мікрофлори яка викликає перитоніт (табл. 1).

Таблиця 1
Рівень титру антитіл у сироватці крові донорів-реконвалесцентів через 3-19 місяців після перенесеного гострого перитоніту

Досліджувана мікрофлора	Статистичний показник	Величини титру антитіл		Коефіцієнт достовірності p
		Донори реконвалесценти	Здорові донори	
Еширіхії	M±m n	4,68±0,27 18	3,55±0,17 22	< 0,01
Клебсієли	M±m n	2,12±0,06 20	1,97±0,05 22	< 0,05

Псевдомонади	M±m n	6,57±0,80 16	3,39±0,20 22	< 0,01
Патогенні стафілококи	M±m n	9,45±1,31 21	3,17±0,19 22	< 0,01
Бактероїди	M±m n	6,03±0,67 19	3,09±0,31 22	< 0,01
Пептококи	M±m n	5,91±0,81 18	2,95±0,27 22	< 0,01

На підставі проведених досліджень нами у 26 донорів – реконвалесцентів проведено забір крові із якої виготовлена суха плазма. Остання використана в комплексному лікуванні 12 хворих з III – Б, IV ступенем тяжкості перитоніту. Контролем була група хворих на гострий перитоніт яким переливалась плазма від здорових донорів (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка титру антитіл у хворих на перитоніт під час лікування

Антитіла до мікрофлори	Використання плазми здорових донорів			Використання плазми донорів-реконвалесцентів		
	до переливання M±m n=8	після переливання M±m n=8	Коефіцієнт достовірності p	до переливання M±m n=15	після переливання M±m n=15	Коефіцієнт достовірності p
Ешеріхії	3,16±0,29	3,12±0,20	>0,05	2,97±0,17	4,09±0,20	<0,05
Патогенні стафілокои	3,28±0,42	3,26±0,25	>0,05	2,78±0,19	3,72±0,19	<0,05
Псевдо монади	3,29±0,33	3,31±0,32	>0,05	2,92±0,16	3,56±0,17	<0,05
Клебсієли	1,85±0,10	1,78±0,10	>0,05	1,77±0,10	2,11±0,06	<0,05

У 9 хворих гіперімунна плазма переливалась однократно, у 3 хворих двічі. Показами до повторного переливання гіперімунної плазми були відсутність покращення в клінічній картині та слабка динаміка титру антитіл у хворих на перитоніт після переливання.

Висновки.

1. Імуномодулятори викликають імуностимулюючий ефект тільки на 4–5 добу після першої ін'єкції.
2. В умовах виснаження функціональної здатності захисних механізмів та вторинного імунодефіциту, що спостерігається у хворих з III – Б, IV ступенем тяжкості перитоніту, проведення імуностимуляції є недоцільним. У таких випадках в комплексне лікування включають плазму донорів – реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові доробки будуть спрямовані на визначення об'єктивних критеріїв імунних порушень у хворих гострий перитоніт.

Література:

1. Гринчук Ф.В. Патогенетичні, клінічні і тактичні особливості гострого перитоніту у хворих із супровідною патологією / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 93–96.
2. Гринчук Ф.В., Білоокий В.В., Полянський І.Ю. Гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини / Ф.В. Гринчук, В.В. Білоокий, І.Ю. Полянський. – Чернівці: Букрек, 2012. – 268с.: іл.
3. Земсков А. М. Клиническая эффективность применения иммунотропных препаратов при хирургической инфекции / А. М. Земсков, В. М. Земсков // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 4-8.
4. Гусак І.В. Визначення, частота та головні причини виникнення абдомінального сепсису // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 4 (13). – С. 59–62.
5. Мільков Б. О. Біліарний перитоніт /Б.О. Мільков, В.В. Білоокий. Чернівці. «Прут», 2003. – 161 с.
6. Польовий В.П. Застосування лапараперції при лікуванні тяжкого гострого розповсюдженого перитоніту / В.П. Польовий, С.М. Вознюк, Р.І. Сидорчук, І.В. Шкварковський// Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т.10, № 4. – С. 9–13.
7. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие /Под ред. А. В. Караулова.-М.:МИА, 2002. – С. 651.
8. Леонович С. И. Особенности иммунологического статуса при перитоните и методы его коррекции./ С. И. Леонович, С. А. Алексеев, Ю. М. Гаин//Учебное пособие. Минск. – 2010. – 21 с.
9. Мильков Б. О. Классификация гнойных форм перитонита/ Б. О. Мильков, И. Ю. Полянский, Г. П. Шамрей // Клин. хирургия. – 1991. – № 4. – С. 57-60.

Гресько М. Д.
асистент кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету
Піліпяк К. Е., Косар Т. В.
студенти медичного факультету № 1 Буковинського державного медичного університету

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ НАДМІРНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

Анотація: Розроблений і впроваджений у клініку новий спосіб лікування та профілактики надмірних маткових кровотеч в пременопаузі дозволяє нормалізувати найважливіші системні параметри гемостазу, знизити ступінь анемізації хворих, покращити функціональний стан печінки та корегувати прояви метаболічного синдрому у хворих з даною патологією.

Аннотация: Разработан и внедрен в клинику новый способ лечения и профилактики чрезмерных маточных кровотечений в пременопаузе, который позволяет нормализовать системные параметры гемостаза, снизить степень анемизации пациентов, улучшить функциональное состояние печени та корригировать проявления метаболического синдрома у больных с данной патологией.

Summary: Developed and implemented in a clinic and a new treatment of excessive uterine bleeding in premenopausal helps to normalize the major system parameters of hemostasis reduce the degree of anemia, improve liver function and adjust the metabolic disorders with this pathology, is quite effective, expands therapeutic possibilities of correction of this pathology.

Проблема надмірних маткових кровотеч, як найчастішого ускладнення пременопаузального періоду, актуальна тому, що рак ендометрія займає перше місце у структурі злоякісних новоутворень внутрішніх статевих органів. В пери- та постменопаузі рак ендометрія розвивається на тлі гіперпластичних процесів у 30-70% випадків [1]. Частота переродження гіперпластичного ендометрію коливається в досить широких межах (0,25-50%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю та кількістю його рецидивів, а також віком хворих.

Одним із основних клінічних проявів гіперпластичних процесів ендометрію є надмірні маткові кровотечі, частота яких становить 10-25 % в структурі гінекологічних захворювань. Гіперпластичні процеси ендометрія, незважаючи на достатньо тривалу історію їх вивчення, продовжують залишатись однією із провідних і найбільш важливих проблем гінекології та онкогінекології [2]. Пріоритетність проведення досліджень у даному напрямку обумовлена, у першу чергу, тим фактом, що вказана нозологічна група належить до числа проліферативних захворювань, які при рецидивному перебігу можуть стати фоном для злоякісних новоутворень слизової оболонки порожнини матки. Частота малігнізації гіперпластичних процесів ендометрію коливається в досить широких межах (25-50%) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю кількістю його рецидивів, а також віком пацієнток [3, 4]. Загальновідомо, що одним із основних етапів адекватної профілактики будь-якого захворювання є виділення груп ризику в популяції щодо його виникнення.

Особливої уваги заслуговує проблема виникнення порушень менструального циклу, а саме надмірних маткових кровотеч, при надлишковій масі тіла та при ожирінні у пременопаузальному віці, оскільки за даними ВООЗ, від 64% до 96% жінок цієї вікові категорії населення мають проблеми з надлишковою вагою, а надмірні кровотечі преклімактерію зустрічаються з частотою 10–25%.

У генезі надмірних маткових кровотеч значна роль приділяється гепатобіліарній патології, що може стимулювати хронічну гіперестрогенемію внаслідок уповільнення утилізації естрогенів у печінці. Зниження дезінтоксикаційної функції печінки призводить до зменшення кількості глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). ГЗСГ – глікопротеін плазми крові людини, який специфічно зв'язує стероїдні гормони. В основному ГЗСГ синтезується гепатоцитами і впливає на вміст біологічно активної вільної фракції стероїдних статевих гормонів. Найбільшу зв'язуючу активність ГЗСГ проявляє по відношенню до естрадіолу. Встановлено, що до виникнення менометрорагій у жінок в пременопаузальному періоді призводить неадекватна гормонально-меседжерна регуляція, зокрема зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти, які порушують динамічну рівновагу загортальної та протизгортальної систем крові. Системні порушення параметрів гемостазу, які виникають внаслідок менометрорагій, викликають гіпоксичний стан, що сприяє активації процесів ліпопероксидації, посиленню мікроциркуляторних розладів та збільшенню ступеня ішемізації тканин матки [5, 6].

Мета роботи. Вивчити клінічну ефективність місцевого застосування левоноргестрел-рілізінг системи «Мірени», внутрішнього використання спиртової настоянки арніки гірської та хофітолу при лікування надмірних маткових кровотеч у жінок пременопаузального віку.

Матеріали і методи. Проаналізувавши дані про зміни гормонального гомеостазу, загального коагуляційного потенціалу крові, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, функціонального стану печінки та особливості обміну ліпідів у хворих

із надмірними матковими кровотечами у пременопаузі ми патогенетично обґрунтували і клінічно апробували спосіб лікування та профілактики даної патології шляхом використання комплексу лікувальних заходів (місцеве застосування гестагена левоноргестрела (ЛНГ) у вигляді левоноргестрел-рілізінг-системи «Мірена», внутрішнього використання спиртової настоянки арніки гірської та хофітолу).

Вказаний спосіб лікування був застосований у 51 жінки: зокрема у 28 (1а.2 підгрупа) пременопаузального віку із надмірними матковими кровотечами дисфункціонального генезу та у 23 жінок (1b.2 підгрупа) пременопаузаьного віку із надмірними матковими кровотечами, які ускладнили перебіг симптомної фіброміоми матки. Групи порівняння склали хворі, яким проводилось традиційне лікування (13 жінок 1а підгрупи (1а.1 підгрупа) і 17 жінок 1b підгрупи (1b1 підгрупа) основної групи (з лікувальною та діагностичною метою було виконане фракційне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки, антианемічні, гемостатичні та загальнозміцнювальні засоби). У комплекс лікувальних заходів були включені препарати заліза, фолієва кислота, діцинон, вікасол та вітаміни групи В (B_1, B_6,), аскорбінова кислота, токоферол та ін.).

Усім хворим було проведено ультразвукове сканування із використанням трансвагінального та трансабдомінального датчиків. Визначались розміри матки, структура міометрія, наявність міоматозних вузлів, їх розмір, локалізація. Особлива увага приділялась оцінці середнього маткового ЕХА (М-ехо). Оцінювалася його ехогенність, структура, величина передньо-заднього розміру. Відображення від стінок порожнини матки і ендометрія на 5-7 день циклу, що не перевищувало 7-8 мм вважалось за норму М-еха. При досліджені яєчників, крім їх розмірів, оцінювалась товщина капсули, стан фолікулярного апарату і строми яєчників. У жінок 1b підгрупи в структурі міометрія було виявлено від 1 до 3 міоматозних вузлів інтерстиціальної та субсерозно-інтерстиціальної локалізації, розміри яких до лікування коливались від 8 до 25 мм (15,6±4,9 мм).

Після повного клініко-лабораторного обстеження в фолікулінову фазу оваріально-менструального циклу 51 пацієнтці в порожнину матки була введена левоноргестрел-рілізінг система («Мірена). Контроль ефективності проведеного лікування, який складався з оцінки гінекологічного статусу та менструальної функції, ультразвукового сканування проводили через 6, 12 місяців після встановлення вищевказаної внутрішньоматкової системи.

Результати та їх обговорення. Для об'єктивної оцінки ефективності місцевого застосування гестагена левоноргестрела у вигляді внутрішньоматкової левоноргестрел-рілізінг системи для лікування надмірних маткових кровотеч в пременопаузі ми провели ультразвукову оцінку стану ендометрія.

Через 6 місяців від початку лікування нами було виявлено регресію гіперплазії ендометрія (за даними трансвагінальної ехографії). Так, у хворих 1а.2 підгрупи товщина ендометрію була у межах норми та становила 5,2±0,34 мм в проліферативну фазу менструального циклу. У жінок 1b.2 групи товщина М-еха становила 5,4±0,46 мм. М-ехо характеризувалось однорідною структурою з чіткими, рівними контурами базального шару та ехогенністю, що відповідала фазі менструального циклу.

Через 12 місяців після проведеного комплексу лікувальних заходів товщина ендометрію прогресивно знижувалася і становила 3,2±0,25 та 3,1±0,67 мм , відповідно у 1а.2 та 1b.2 групах.

Запропонований нами комплекс лікувальних заходів з використанням внутрішньоматкової системи „Мірена", хофітолу та настоянки арніки гірської ефективно зменшував часові характеристики згортання крові у хворих із надмірними матковими кровотечами як дисфункціонального ґенезу, так і при кровотечах, які ускладнили перебіг міоми матки, за рахунок зниження функціональної активності тромбоцитів, що супроводжувалось відновленням резервів коагуляційного гемостазу і активності протизгортальної системи крові. Крім того, використання запропонованого комплексу сприяло нормалізації загального протеолітичного потенціалу плазми крові, сумарної фібринолітичної активності плазми крові, як за рахунок неферментативного, так і ензематичного лізису фібрину, що в свою чергу супроводжувалося зменшенням активності антиплазмінів. Зменшення фібринолітичої активності плазми крові, яка є основною причиною низького рівня фібриногену у плазмі, призводила до нормалізації концентрації І фактору коагуляційного гемостазу, і як наслідок, до зменшення тривалості кровотечі. Вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера і продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі, які мають виражений інгібуючий вплив на скорочувальну активність міометрію також значно знижувався, що також позитивно впливало на динаміку хвороби.

Включення у запропонований комплекс лікувальних заходів хофітолу та настоянки арніки гірської сприяло покращенню обміну ліпідів та функціональної активності печінки, що у свою чергу, призводило до зменшення проявів метаболічного синдрому та більш адекватного та збалансованого перебігу періоду пременопаузи.

Висновки. Отже, запропонований нами комплекс лікувальних заходів при надмірних маткових кровотечах у жінок у пременопаузі є ефективним, про що свідчить пригнічення загальної протеолітичної активності плазми, сумарної фібринолітичної активності, нормалізації у системі регуляції агрегатного стану крові, покращує метаболічний профіль та функціональний стан печінки, сприяє регресу гіперплазованого ендометрія. Все, перераховане вище, дозволяє попередити надмірні маткові кровотечі, знизити ступінь анемізації хворих та покращити якість життя жінок у цей віковий період.

Перспектива подальшого дослідження. Потребує подальшого спостереження ефективність використання внутрішньоматкової рілізінг системи «Мірена» з метою лікування та профілактики надмірних маткових кровотеч через 3 та 5 років після початку лікування.

Література:

1. Астахов В.М., Бацилєва О.В. Психологічні засади організації психосоціальної підтримки жінок на ранніх етапах клімактеричного періоду // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 120-121.

2. Гаспарян Н.Д., Королева А.В. Перименопауза – критический период в жизни женщины // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 3. – С. 23-26.

3. Тиканова В.В., Кузнецова И.В. Взаимосвязь и коррекция метаболических расстройств у женщин с нарушением менструального цикла на фоне ожирения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 12-17.

4. Михальчук Н.А., Гайструк Н.А. Корекція серцево-судинних та метаболічних порушень у жінок в період ранньої менопаузи // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 121-123.

5. Effect of levonorgestrel LUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRB and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia / A.B.Vereide, T.Kaino, G.Sager et al. // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 30. – P. 106-115.

6. Estrogens, Progesterone and thrombosis / F.R.Rosendaal, A.Van Hylckama Vlieg, B.Tanis, C.Helmerhorst // J. Throb. Haemost. – 2003. – Vol.1 (7). – P. 1371-1380.

Грошилин В. С.
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Московченко А. Н.
аспирант кафедры хирургических болезней № 2
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Хоронько Ю. В.
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К МЕТОДИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОДНОСТВОЛЬНЫХ КОЛОСТОМ

Аннотація: Вивчені результати проведення стоміруючих операцій у 62 пацієнтів, було виявлено основні фактори ризику та причини розвитку параколостомічних ускладнень. Було проведено аналіз результатів та визначені шляхи зниження ризику розвитку параколостомічних ускладнень. В групі дослідження були досягнуті стабільні позитивні результати з мінімальною питомою часткою ускладнень за рахунок впровадження оригінальної методики колостомії.

Аннотация: Изучены результаты проведения стомирующих операций у 62 пациентов, выявлены основные факторы риска и причины развития параколостомических осложнений. Проведен анализ результатов и определены пути снижения риска развития параколостомических осложнений. В исследуемой группе достигнуты стабильные положительные результаты с минимальным удельным весом осложнений за счёт внедрения оригинальной методики колостомии.

Summary: Rational approach to the method of terminal colostoma forming. The results of stoma operations in 62 patients have been studied, the main risk factors and causes of paracolostoma complications were revealed. The analysis has shown the ways of reduction of paracolostomic complications risk. The stable results with minimal frequency of complications were obtained in the group of study by using of original colostomy method.

Постановка проблемы: Наличие осложненной колостомы значительно снижает уровень социальной и трудовой адаптации, а также качества жизнистомированных пациентов. Проведенный нами на основании результатов современных исследований, поискмероприятий, направленных на снижение числа параколостомических осложнений, выявил сложностькомплексного решения проблемы и привел к разработке оригинальной хирургической методикиформирования одноствольной колостомы. Предлагаемая методика основана на выборе оптимальной, с точки зрения топографо-анатомических и функциональных критериев, проекции расположения колостомы напередней брюшной стенки, а также способа выведения и фиксациистомированного отдела ободочной кишки.

Анализ последних исследований и публикаций. Анализ публикаций последних лет свидетельствует о непрерывном росте числа оперативных вмешательств, выполняемых по поводу осложненной хирургической патологии прямой и дистальных отделов ободочной кишки [4, 5, 6].Неотложная хирургическая и осложненная онкологическая патология, а также травмы с массивным повреждением толстой кишки зачастую создают угрозу жизни пациента и требуют выполнения экстренного оперативного вмешательства. Послеоперационная летальность сохраняется в пределах 20%, а число послеоперационных осложнений при рассматриваемой патологии, по доминирующему мнению ряда авторов достигает тревожных показателей в 13-40%, [7, 8]. Учитывая ситуацию, требующую совершенствования подходов к хирургической технике, предметом пристального внимания хирургов остается разработка дифференцированных алгоритмов лечения пациентов, которым показано выведение концевой колостомы [9, 10]. Как в неотложной хирургии, так и при плановых онкологических вмешательствах, число операций, завершающихся вынужденным формированием одноствольной концевой колостомы, не имеет тенденции к снижению [1, 10, 11]. Операции, включающие формирование концевой колостомы, зачастую являются оптимальными и обоснованными при местнораспространенных и «низких» опухолях прямой кишки, травмах, гнойно-воспалительных поражениях брюшной полости [2]. Несмотря на меры по снижению числа параколостомических осложнений, в числе которых параколостомические грыжи, выпадение, стриктура стомы, ретракция колостомы, кровотечение, некрозы, ущемления стомированной части кишки [2], частота указанных осложнений не имеет значимой тенденции к уменьшению. Развитие параколостомических осложнений не только существенно негативно влияет непосредственнона исход хирургических вмешательств, но и заметно ухудшает отдаленные результаты оперативного лечения, являясь одной из важнейших причин функциональных расстройств деятельности кишечника, приводит к стойкойинвалидизации, значительной утрате общественного и личного статуса пациентами [2, 3]. Снижение вероятности развития параколостомических осложнений, облегчение участи стомированных пациентов, разработка мер, позволяющих вернуться к обычному уровню жизни, является актуальной задачей.

Цель работы. Изучение результатовстомирующих операций, определение путей снижениярриска развития параколостомических осложнений за счёт разработки и внедрения оригинальной методики

колостомии, основанной на выборе оптимальной проекции участка передней брюшной стенки для наложения стомы, индивидуального определения размеров и формы мышечно-апоневротических разрезов, а также способа фиксации стомированной части кишки. Для достижения поставленной цели предложены и апробированырациональные топографо-анатомические и функциональные критерии, основанные на изучении особенностей послойного строения передней брюшной стенки, вариантов длины и топографии стомированного отдела кишки и, особенно, учете функционального статуса ободочной кишки.

Материали результаты. Разработана, применена и внедрена в клиническую практику оригинальная модификация навложенияодоноствольной концевой колостомы (приоритет по заявке на патент РФ). Основанием к необходимости разработки собственной оригинальной методики формирования концевой колостомы послужил проведенный анализ публикаций современных авторов, собственного опыта лечения и наблюдения стомированных пациентов, не выявивший оптимального, с точки зрения минимизации вероятности развития параколостомических осложнений, способа формирования одноствольной толстокишечной стомы. В основу способа было положено изучение анатомо-физиологические характеристик различных зон передней брюшной стенки, с целью обоснования индивидуального выбора оптимальной проекции для выведения проксимального участка стомируемой кишки. Изучены топографо-анатомические и функциональные особенности мышечных, фасциалных и апоневротических структур различных зон передней брюшной стенки, а также роль их в формировании избыточного внутрибрюшного давления при выполнении физических нагрузок, возникающих в повседневной жизни колостомированых пациентов.

Проведен анализ результатов лечения 62 пациентов, находившихся в клинике ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2008-2013гг. в возрасте от 48 до 77 лет, перенесших операции, включавшие формирование одноствольной концевой колостомы. В 45 случаях сформированы постоянные колостомы, в 19 – временные. Послеоперационный мониторинг результатов проводили в сроки 7 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после наложения колостомы. Контрольное обследование включало объективный осмотр, колоноскопию, анализ состава микрофлоры стомированного участка кишки, оценивалось качество жизни пациентов посредством анкетирования по опроснику MOSSF-36.

У 50 пациентов были применены следующие традиционные методики наложения концевой толстокишечной стомы слева (во всех наблюдениях речь идет о сигмостоме, либо десцендостоме):

1. Внутрибрюшинная «столбиком» – 28 пациентов, из них в 15 наблюдениях стома выведена в левой подвздошной области на середине расстояния между пупком и верхней остью подвздошной кости;
2. Внутрибрюшинная «плоская» – 10 больных;
3. Внебрюшинная – 12 пациентов.

В 12 наблюдениях была применена оригинальная методика формирования концевой колостомы «столбиком», основанная на учете анатомо-топографических особенностей строения передней брюшной стенки, анатомии и функционального статуса выводимого на переднюю брюшную стенку конца кишки.

Побудительным мотивом к разработке указанной методики послужил также поиск наиболее оптимального способа выведения и фиксации стомируемого участка, соответствующего мышечно-апоневротической механике передней брюшной стенки в покое и при физических нагрузках, противостоящего повышенному внутрибрюшному давлению различной степени.

В связи с вышеизложенным, выявлены факторы воздействия повышенного внутрибрюшного давления на различные зоны передней брюшной стенки, степень их влияния на частоту и характер формирования параколостомических осложнений в зависимости от анатомических предпосылок и сроков послеоперационного периода. При этом, установлены значимые отличия мышечно-апоневротических взаимодействий различных зон передней брюшной стенки в состоянии покоя и при различных видах физической нагрузки как номинальных, так и возникающих в критических ситуациях.

Анализ результатов в группах больных, оперированных традиционными способами, выявил развитие ранних параколостомических осложнений в 12 наблюдениях (24%). Ишемия с очаговым некрозом стенки кишки в зоне «розетки» стомы и проксимальнее развилась у 5 больных, в 2 случаях (4%) потребовалось повторное хирургическое вмешательство, что объяснялось формированием узкого канала в брюшной стенке и компрессией стомированной кишки на уровне апоневроза и дистальнее. В 4 наблюдениях отмечено поверхностное нагноение зоны швов вокруг колостомы (у 2 из них, впоследствие развились рубцовые сужения стом). В 3 случаях имело место частичное прорезывание швов, соединявших кожу и кишечную стенку, но за счёт адекватной санации области колостомы и применения протективных средств (кремов и гелей), выраженных рубцовых изменений и ретракции стом не отмечалось. Таким образом, за счет применения комплексного подхода и своевременных консервативных мер удалось купировать ранние параколостомические осложнения у 8 из 12 пациентов (в 16% из 24) без дальнейших негативных последствий.

Поздние параколостомические осложнения при испрользовании традиционных методов развились у 9 больных (18% в данной группе). Рубцовые стриктуры колостомы сформировались у 2 пациентов (4%) из-за развившейся ранее ишемии культи кишки. Выпадение культи кишки развилось в 2 случаях. Параколостомические грыжа в течение первого года после операции сформировались в 4 наблюдениях (8%) у пациентов в возрасте от 56 до 73 лет.

Следует отдельно отметить нашу неудовлетворенность результатами применения техники внутрибрюшинного формирования «плоских» колостом. Избыточный риск прорезывания швов, повышение риска ранних осложнений при наличии у пациента моторных и эвакуаторных кишечных расстройств в послеоперационном периоде делают применение методики рискованным. Более того, анализ результатов (3 отдаленных осложнения у 10 пациентов, при адекватном уходе за стомами) показал, что при возниконовении гнойно-воспалительных и ишемических изменений в зоне стомы, контроль за раневым процессом затруднен, максимален риск ретракции стомы или развития ее рубцовой стрикутуры. Кроме того, при наборе массы тела в послеоперационном периоде (в частности, пациентами, оперированными по поводу злокачественных опухолей) отмечается «втяжение» плоской стомы, что затрудняет уход за ней и нивелирует косметические преимущества метода

Тяжелых ранних послеоперационных осложнений в группе больных, оперированных с применением предложенного способа, не было. Из 12 пациентов, оперированных по оригинальной методике формирования концевой колостомы (сроки наблюдения 12 меяцев и более), у 2 отмечено поверхностное нагноение области швов по периметру колостомы на фоне параколостомического контактного дерматита (16,7% в данной группе). Не отмечено также и поздних параколостомических осложнений. Справедливости ради, необходимо учесть и тот факт, что разработанная нами методика вндеряется в практику только с начала 2013 года. По этой причине на текущий момент мы не имеем достаточно полной картины наблюдения поздних осложнений у всех оперированных данным способом больных.

Выводы. Разработанная нами методика формирования концевой колостомы, основанная на выборе оптимальной зоны передней брюшной стенки и способа выведения проксимального участка резецируемой кишки позволяет минимизировать частоту и тяжесть осложнений раннего послеоперационного периода. В настоящее время мы не имеем достаточного объема наблюдений за оперированными по оригинальной методике больными в позднем послеоперационном периоде, однако выявленные тенденции дают основания судить о снижении уровня поздних параколостомических осложнений, что позволит повлиять на такой социально значимый фактор, как улучшение качества жизни стомированных пациентов. Однако, индивидуальный подход к определению проекции будущей стомы, выбору величины и формы разрезов при послойном рассечениии передней брюшной стенки, с учетом хода мышечных волокон, положения апоневротической части, фиксации и топографии стомируемого отдела кишки, очевидно, является перспективным. Применение предложенного комплекса позволит улучшить отдаленные результаты наложения одноствольных концевых колостом.

Литература:

1.Codina-CazadorA.The Hartmann procedure: current situation in Spain./A.Codina-Cazador, R. Farres, F.Olivet, J.I.Rodriguez, M.Pujades, J.Roig // Cir. Esp – 2005. – Vol.78.-№2.-P.92-95.

2. Duran AbrilG. H. Hartmann's procedure for obstructive carcinoma of the left colon and rectum: a comparative study with one-stage surgery. /G. H. Duran Abril, R. J.Herreros, C. P.Concejo, C. G.Paseiro, C.Sabater, J. P.Jadraque, S. H. Duran // Clin. Transl. Oncol. – 2005. – Vol.7. – №7. -P.306-313.

3. КосованВ.Н. Оценка качества жизни больных, у которых сформирована толстокишечная стома. / В.Н. Косован // Клінічнахірургія. – Киев, 2012. — № 9 – С. 9-11.

4. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 году /М.И. Давыдов Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2008. – № 2. – С. 53

5. ПоддубнаяИ.В.Компонентный анализ «динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Саха (Якутия) (1998-2002гг.)/ И.В. Поддубная, Е.М. Аксель// Сибирский онкологический журнал, Томск, 2006г., т.4, С.92-96

6. Старинский В.В. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. / В.В. Старинский ,Г.В.Петрова, В.И. Чиссов и др.// Российский онкологический журнал 2002. – №3. – С. 39-44

7. АфендуловС. А. Осложнения колостомии в неотложной хирургии
/ С.А.Афендулов ,Б.В. Цхай //. Москва: -Интербук, -1997: -104 с.

8. Коновалов С.В. Профилактика и лечение осложнений концевой колостомы. автореферат диссертации д-ра мед.наук. 14.00.27 /Коновалов С.В. //Москва, 2004. – С. 196.

9. Новрузов Н.Г. Осложнения после операции Гартмана (профилактика, диагностика и лечебная тактика)автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Н.Г. Новрузов// Москва 2008.

10. Алиев С.А. Спорные и нерешенные вопросы хирургической тактики при перфорации толстой кишки / С.А. Алиев // Вестник Хирургии имени Грекова –2001. – т.160. – № 4. – С. 51-54.

11.Амирасланов А.Т. Наш опыт хирургического лечения рака прямой кишки. / А.Т. Амирасланов,Ф.Р. Намазов и др. // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. – Баку. – 2006. – С. 144.

Рябоконь Е. Н.
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Харьковского национального медицинского университета
Доля Э. И.
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Харьковского национального медицинского университета

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАЦИЕЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Анотація: Стаття присвячена дослідженню біохімічних компонентів ясеневої рідини у хворих з перфорацією твердих тканин зуба. В роботі наведені нові дані щодо концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів ясеневої рідини до лікування, а також через 6 та 12 місяців після проведеного лікування. Чітко показано вплив різних методів лікування у групах досліджування на концентрацію інтерлейкінів ясеневої рідини.

Аннотация: Статья посвящена исследованию биохимических компонентов десневой жидкости у больных с перфорацией твердых тканей зуба. В работе представлены новые данные об концентрации про- и противовоспалительных интерлейкинов десневой жидкости до лечения, а также через 6 и 12 месяцев после проведенного лечения. Четко показано влияние разных методов лечения в группах наблюдения на концентрацию интерлейкинов десневой жидкости.

Summary: The work is dedicated to researching the biochemical components of gingival liquid of patients with perforations of hard dental tissues. The paper presented new data on the concentration inflammation and antiinflammation interleukins of gingival liquid before treatment and after 6 and 12 months of treatment. Clearly shows the impact of different methods of treatment in groups to concentration of interleukins of gingival liquid.

Несмотря на широкий ассортимент современных лекарственных средств, инструментария, методов эндодонтической обработки, процент неблагоприятных исходов консервативного лечения перфорации твердых тканей зуба продолжает оставаться высоким [1, 5].

Возникновение перфорации твердых тканей зуба приводит к развитию хронических форм периодонтита. Бессимптомному, длительному воспалительному процессу, который приводит к удалению зуба.

Среди прочих компонентов десневой жидкости особо важную роль играют цитокины. К цитокинам относят белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы. Посредством цитокинов регулируется характер, глубина, продолжительность воспаления и иммунного ответа организма. Действуя локально, они обеспечивают взаимодействие клеток иммунной системы. Определение уровня цитокинов в десневой жидкости служит показателем активности воспалительного процесса и местного иммунитета ротовой полости. Для изучения выраженности воспалительного процесса и динамики эффективности лечения пациентам проводят определение уровня провоспалительных интерлейкина-1β(ИЛ-1β),интерлейкина-6(ИЛ-6)и противовоспалительных интерлейкина-4 (ИЛ-4) и трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1).

Многие авторы [2, 3, 4, 6,] сходны во мнении, что наиболее опасным в лечении перфорации твердых тканей зуба является проталкивание через широкое перфорационное отверстие пломбировочного материала в ткани периодонта. С целью создания периодонтальной матрицы использовали множество материалов: от металлической фольги, гипса и стеклоиономерных цементов до гидроокиси кальция и рассасывающегося коллагена. Несмотря на некоторые успехи, данные материалы не соответствовали требованиям: не были биосовместимыми либо оказывали раздражающее действие на ткани периодонта, способствуя усугублению воспалительного процесса.

На основании вышесказанного перед нами была поставлена цель – повышение эффективности лечения зубов с перфорацией твердых тканей, изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов десневой жидкости и определение возможности использования указанных цитокинов в качестве маркера эффективности проведенного лечения.

Объекты и методы.

Для достижения поставленной цели нами разработан новый способ лечения перфорации твердых тканей зуба [7] с использованием богатой тромбоцитами аутомембраны в качестве периодонтальной матрицы с последующим пломбированием перфорационного канала кальций-алюмосиликатным цементом.

С целью изучения эффективности лечения предложенным нами способом было проведено лечение и последующее наблюдение за 62 больными с диагнозом фуркационная перфорация твердых тканей зуба. В зависимости от способа лечения пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

В основную группу вошли 33 (53,2%) пациента, которым было проведено лечение предложенным нами способом – размещение в качестве периодонтальной матрицы богатой тромбоцитами аутомембраны с последующим пломбированием перфорационного канала кальций-алюмосиликатным цементом «Триоксидент» (Владмива, Россия). Контрольную группу составили 29 (46,7%) пациентов, которым было проведено только пломбирование перфорационного канала указанным кальций-алюмосиликатным цементом. У всех больных обеих групп в исходном

статусе наблюдались осложнения перфорации в виде различных форм хронического периодонтита. Так в основную группу вошли 16 человек с хроническим гранулирующим и 17 человек с хроническим гранулематозным периодонтитом. Контрольную группу составили 15 больных с хроническим гранулирующим и 14 больных с хроническим гранулематозным периодонтитом.

По результатам полученных нами показателей для соотнесения с нормой были рассчитаны значения стандартизированных на норму показателей по формуле:

$$\%X = (Xп / Xн – 1)\ 100\%$$

где %Х– значение стандартизированных на норму показателей (СНП);

Хп – показатель в области зуба с перфорации твердых тканей;

Хн – показатель в области интактного зуба противоположной стороны одноименной челюсти.

Результаты исследования.

До лечения у больных основной группы СНП провоспалительных цитокинов ИЛ-1β составил 171,30 %, а ИЛ-6 составил 438,28 % по сравнению с данными контрольной группы, где ИЛ-1β составил 167,22 % ($p > 0,05$), а ИЛ-6 составил 463,45 % ($p > 0,05$).

Такой уровень стандартизированного на норму показателя провоспалительных цитокинов до проведенного лечения свидетельствовал о выраженном прогрессировании заболевания в области перфорации. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов в десневой жидкости больных была обусловлена, вероятней всего, увеличением их синтеза при стимуляции пролиферации клеток-продуцентов патогенными микроорганизмами и недостаточной эффективностью соответствующих ингибиторов. Это проявлялось в повышенном синтезе и выбросе в десневую жидкость значительного количества ИЛ-1β и ИЛ-6, которые потенцируют действие друг друга и тормозят выработку противовоспалительного ИЛ-4.

В наших исследованиях мы выявили выраженную экспрессию провоспалительных цитокинов по сравнению с противовоспалительными –ИЛ–4 и ТФР-β1. Уровень противовоспалительных цитокинов в области перфорации до лечения был значительно ниже уровня в области здорового зуба. В основной группе СНП уровня противовоспалительных цитокинов до лечения для ИЛ–4 составил– 46,24% а уровень ТФР-β1– 42,39%. В контрольной группе уровень ИЛ–4 составил– 52,15%, а уровень ТФР-β1 составил– 47,36%.

Имеющийся дисбаланс в сторону провоспалительного звена, по-видимому, определял выраженность воспалительных изменений в период клинической активации воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта и свидетельствовал о том, что защитные механизмы в полости рта ослабевают за счет снижения активности гуморального иммунитета.

Разработанный нами способ снижал выраженность воспалительного процесса, и позитивно влияло на цитокиновый профиль десневой жидкости. Через 6 мес. после лечения у больных основной группы отмечалась достоверное снижение уровня ИЛ-1β до показателя 72,4% ($p>0,05$) и ИЛ-6 до 258,85% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой, где ИЛ-1β составил 90,20%, а ИЛ-6 составил 319,67 %. Уровень ИЛ-4 в основой группе был достоверно ниже – 5,47% ($p<0,01$), чем показатель в контрольной и– 21,24%. Показатель ТФР-β1 составил в основной группе– 15,19%, а контрольной– 25,52% ($p<0,05$).

Основываясь на данных результатах можно сказать, что использование в ходе проводимого лечения богатой тромбоцитами аутомембраны оказывало более быстрое восстановительное действие на спектр цитокинов. Через 6 месяцев наблюдения в основной группе мы отмечали достоверно высокий уровня ИЛ-4 и ТФР-β1 в десневой жидкости по сравнению с контрольными подгруппами. Данная тенденция может быть объяснена дополнительным внесением в очаг воспаления тромоцитарных ростовых факторов, ингибирующих синтез провоспалительных цитокинов. Очевидно поэтому у больных, которым применяли аутомембраны, даже в очаге воспаления отмечалось менее выраженное нарушение цитокинового профиля и показатель СНП был значительно меньшим по сравнению с показателями группы контроля.

Через 12 мес. после проведения лечения достоверных различий в показателях исследуемых цитокинов между группами не обнаружено. В основной группе уровень ИЛ-1β– 4,32% ($p > 0,05$), ИЛ-6– 2,81% ($p > 0,05$), ИЛ-4–2,21% ($p > 0,05$), ТФР-β1– 0,36% ($p > 0,05$). В контрольной группе показатели составили ИЛ-1β – 0,92%, ИЛ-6– 14,33%, ИЛ-4– 10,12%, ТФР-β1– 2,38%.

Выводы. Изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов десневой жидкости до лечения у всех пациентов характеризовал показатели ярко выраженного воспалительного процесса тканей периодонта. Применение аутогенной тромбоцитарной мембраны в качестве биологического барьера в комплексе с цементом «Триоксидент» для пломбирования перфорационного канала в подавляющем большинстве случаев (87,25%) снизило уровень провоспалительных и повысило уровень противовоспалительных интерлейкинов десневой уже на 6 месяце наблюдения. Данный факт, в сочетании с рентгенографическим методом, подтвердил ликвидацию патологического процесса и эффективность проведенного лечения в более ранние по сравнению с традиционным методом сроки. Ликвидация воспалительного процесса и сохранение функциональной целостности зуба является *перспективным* для применения данного способа лечения в практическом здравоохранении.

Литература:

1. Боровский Е.В. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения зубов с осложнениями кариеса / Е.В. Боровский, Н.Г. Хубутия // Клиническая стоматология. – 2006. – № 2. – С. 6–9.
2. Гофунг Е.М. Терапевтическая стоматология/ Е.М.Гофунг, Д.А. Энтин. – М., Медицина, 1938. – 485 с.
3. Николишин А.К. Современная эндодонтия практического врача / А.К. Николишин. – Полтава, Дивосвіт, 2007. – 155 с.
4. Троуп М. Руководство по эндодонтии для стоматологов общей практики / М. Троуп, Дж. Дебелян; пер. с англ. А. Островский, Г. Дажаев. – М., СПб., К., Алматы, Вильнюс: Издательский дом «Азбука», 2005. – 70 с.
5. Хоменко Л.А., Практическая эндодонтия. Инструменты, материалы и методы /Н.В. Биденко, Л.А. Хоменк. – М.: Книга плюс, 2002. – 216 с.
6. Aguirre R. Evaluation of the repair of mechanical furcation perforations using amalgam, gutta-percha, or indium foИЛ / Aguirre R., El Deeb M.E // AAE –Iune. – 1986. – Vol.12. – P.6.
7. Пат. 55926 Україна МПК-2011.01 А61К 6/02; А61С 5/00 Спосіб лікування хронічного перфоративного міжкореневого періодонтиту / Доля Е.І., Рябоконь Є.М.; № u 2010 08557; заявл. 08.07.10; опубл. 27.12.10, Бюл. № 24.

Егорова М. А.
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького
Мирович Е. Д.
доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького,
заместитель главного врача по родовспоможению ЦГКБ № 6 г. Донецка,
Багликова А. Э.
заведующая отделением патологии беременности
ЦГКБ № 6 г. Донецка

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РОДОВОЗБУЖДЕНИЯ

Аннотация: В статье представлены особенности течения родов и состояния новорожденных при использовании различных методов родовозбуждения. Наиболее благоприятный исход родов для матери и плода имел место при родовозбуждении у женщин при наличии «зрелой» шейки матки и применения синтетических аналогов простагландина Е1. Показана эффективность и безопасность метода.

Анотація: У статті представлені особливості перебігу пологів і стану новонароджених при використанні різних методів родозбудження. Найбільш сприятливий результат пологів для матері і плоду мав місце при родозбудженні у жінок за наявності «зрілої» шийки матки і вживання синтетичних аналогів простагландіну Е1. Показана ефективність і безпека даного методу.

Summary: The article provides peculiarities of deliveries and the state of newborns when various methods of labour induction were applied. The most favourable outcome for both mother and fetus was observed when a woman had a «mature» uterus cervix and when synthetic analogues of prostaglandine E1 were used. The effectiveness and safety of this method has been proved.

Актуальность темы. Охрана репродуктивного здоровья женщин определяет решение демографической проблемы нашей страны, что требует современных подходов в прогнозировании осложненного течения родов и оптимизации акушерской и неонатологической службы в системе здравоохранения. Особенности течения родов зависят от биологической готовности организма женщины к родам. Обязательным условием физиологической родовой деятельности является «зрелость» шейки матки, то есть структурная трансформация [1, 2, 3]. Структурные изменения шейки матки представляют цепь сложных гистохимических преобразований в структуре коллагена: его дестабилизации, дестабилизации соединительной ткани шейки матки (гидратация, разрыхление коллагеновой сети со снижением количества коллагена); перестройка структуры и концентрации протеогликанов; приобретение тканью шейки матки новых физических качеств, механических свойств (мягкость, эластичность, податливость).

Простагландинам, как регуляторам локального значения, отводят ключевую роль в инициации, развитии и поддержании автоматизма физиологической родовой деятельности [2, 4, 5]. Ранее считалось, что окситоцин играет первостепенное значение в возникновении родовой деятельности, однако в настоящее время пересмотрена его роль в запуске родов [2, 4]. Окситоцин отличается выраженными утеротоническими свойствами, является синергистом других утеротоников.

При наличии осложнений гестационного периода: прогрессирующее течение гестоза, плацентарная недостаточность, гипоксия плода, перенашивание беременности, иммуноконфликт по резус-фактору – выжидательная тактика не может считаться оправданной, если она приводит к материнской и перинатальной заболеваемости. Расширение показаний к абдоминальному родоразрешению путем операции кесарева сечения приводит к другой проблеме – увеличению числа женщин с рубцом на матке. Исход родов для матери и плода зависит от биологической готовности организма женщины к родам. Рациональная подготовка беременных к родам с использованием современных средств, благоприятно влияющих на биологическое созревание шейки матки, и индукции родовой деятельности может способствовать бережному родоразрешению через естественные родовые пути.

К основным современным методам индукции родовой деятельности относят амниотомию, использование окситоцина и простагландинов группы Е. В последнее время все более широко начинают применять синтетические аналоги простагландина Е1, в частности мизопростол (сайтотек). Его основные клинические эффекты, характерны для всех простагландинов группы Е [4, 6-9]:

1. Невыраженное снижение системного артериального давления;
2. Непосредственное расширение мелких артерий в различных органах;
3. Ингибируется действие прессорных гормонов;
4. Улучшается кровоснабжение головного мозга, почек печени, конечностей;
5. Повышается гломерулярная фильтрация, клиренс креатинина;
6. Уменьшается реабсорбция натрия и воды в почечных канальцах и увеличивается их экскреция;

7. Снижается исходно повышенная способность тромбоцитов к агрегации;

8. Улучшается микроциркуляция;

9. Увеличивается оксигенация крови;

10. Происходит рассасывание свежих ишемических очагов на глазном дне и уменьшается количество геморрагий в сетчатке глаза.

По данным литературы, индуцированные роды должны стать резервом перинатальной заболеваемости и смертности [1, 5, 9]. Частота их в мире занимает 10-55%. Однако влияние родоиндукции на организм матери и плода до конца не изучен. Активное ведение родов препятствует их затяжному течению. Однако многие авторы указывают на увеличение частоты оперативного родоразрешения [6]. Поэтому такое ведение родов должно практиковаться и допускаться лишь в высококвалифицированных акушерских стационарах, где можно обеспечить контроль за сократительной деятельностью матки и состоянием плода.

Цель исследования: определить особенности клинического течения родов, послеродового периода, состояния новорожденных в случае индуцированной родовой деятельности.

Материалы и методы. Проведен анализ особенностей клинического течения родов, послеродового периода, состояние новорожденных 105 женщин, которым была проведена индукция родовой деятельности в отделении патологии беременных ЦГКБ № 6 г. Донецка за период 2012-2013 гг. Индукция родов проводилась только при наличии «зрелой» шейки матки. Для оценки зрелости шейки матки использовалась шкала Бишопа. При оценке 0–2 балла шейку матки считали «незрелой», 3–5 баллов – «недостаточно зрелой», и 6 и более баллов – «зрелой».

Показаниями к индукции родов были переношенная беременность (свыше 41 недели), гестозы, экстрагенитальные заболевания (заболевания почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, гестационная или хроническая гипертензия), при которых пролонгирование беременности приведет к перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное страдание плода (значительная задержка внутриутробного развития плода, настораживающие данные о состоянии плода по КТГ), резус-конфликтная беременность, многоводие, маловодие.

Критерии исключения из исследования: декомпенсированная плацентарная недостаточность; опухоли малого таза или матки, препятствующие рождению плода; неправильные положения плода; разгибательные предлежания и асинклитические вставления головки; экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; гистопатические изменения миометрия: склеротические и дистрофические изменения, рубец на матке; шеечное расположение миомы матки, подозрения на дегенерацию миоматозного узла; двойня; тяжелые формы гемолитической болезни плода, гестоз тяжелой степени, нарушение свертывающей системы крови, аномалии расположения плаценты, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

65 женщинам (I группа – основная) индукция родов проводилась трансбуккальным применением 100 мкг мизопростола (простагландин группы Е1).

40 женщинам (II группа – сравнения) индукция родов проводилась амниотомией. Перед проведением индукции родов у всех женщин оценивалось функциональное состояние маточно – плодово – плацентарного комплекса.

В контрольную группу (III группа) вошли 40 женщин с физиологическим течением беременности. Индукция родов данной группе женщин не проводилась.

Таким образом, были сформированы 2 клинические группы и 1 группа контроля.

Обязательным условием являлось письменное согласие пациентки на индукцию родов. Более того, пациентке доступно объяснялись причины индукции родов и возможные осложнения проводимой процедуры.

В ходе исследования использовались общеклинические и лабораторные методы. Функциональное состояние плода оценивалось с помощью кардиотокографии (на аппарате «Dopplex Assist» – Huntleigh Diagnostics (Англия)), оценки биофизического профиля плода и допплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока на аппарате « Toshiba Neomio XG».

Обследование начиналось перед программированием родов, до развития регулярной родовой деятельности, и проводилось в течение всего периода родов и послеродового периода. Состояние плода оценивалось в перинатальном периоде.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного корреляционного анализа с использованием статистического критерия Стьюдента для сравнения связанных , зависимых выборок, критерия $\chi 2$ и точного критерия Фишера для оценки значимости расхождения изучаемых частот в обследуемых группах. Отличие показателей считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составлял 25,33 ± 7,27 лет, группы сравнения – 24,4 ± 6,15 лет ($p_{I-II}>0,05$), группы контроля 26, 6± 7,18 лет ($p_{I-III}>0,05$, $p_{II-III}>0,05$). Срок беременности соответствовал 38±2,9 недель в основной группе, 37±2,4 недель в группе сравнения ($p_{I-II}>0,05$), 39±2,5 ($p_{I-III}>0,05$, $p_{II-III}>0,05$) в контрольной группе.

Социальное положение, вредные привычки и профессиональные вредности не имели статистически значимых различий в исследуемых группах.

Повторнобеременные составили 30 (46,2%) женщин в основной группе, 20 (50%) женщин в группе сравнения, в контрольной группе – 18 (45%) ($p_{I-II}>0,05$, $p_{I-III}>0,05$, $p_{II-III}>0,05$).

В анамнезе у 13 (20%) женщин основной группы были самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, в группе сравнения у 7 (17,5%) женщин, в контрольной – у 1 (2,5%) женщин ($p_{I-II}>0,05$, $p_{I-III}<0,05$, $p_{II-III}<0,05$).

В основной группе женщин в анамнезе преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (хронический сальпингоофорит и эндометрит) в 24,6% случаев (16), а также эрозия шейки матки в 19 (29,2%) случаях, в группе сравнения соответственно 10 (25%) (p_{I-II}>0,05) и 12 (30%) случаев (p_{I-II}>0,05), в контрольной соответственно в 2 (5%) (p_{II-III}<0,05, p_{I-III}<0,05) и 3 (7,5%) случаях (p_{II-III}≤0,05, p_{I-III}≤0,05). В основной группе 17 (26,2%) женщин страдали первичным или вторичным бесплодием, в группе сравнения 10 (25 %) женщин, в контрольной группе – 1 (2,5%) женщины (p_{I-II}>0,05, p_{II-III}<0,05, p_{I-III}<0,05).

Анализ полученных данных подтверждает высокую частоту сопутствующих общесоматических заболеваний в основной группе. В структуре соматической патологии в основной группе обследуемых женщин значительно преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, доля которых составила 20% (13) в основной группе, 17,5% (7) в группе сравнения, в контрольной группе данной патологии не было (p_{I-II}>0,05, p_{II-III}<0,05, p_{I-III}<0,05). Вторыми по частоте встречались заболевания эндокринной системы , доля которых составила 15,4% (10) в основной группе, 12,5% (5) в группе сравнения и в контрольной группе такие случаи отсутствовали (p_{I-II}>0,05, p_{II-III}<0,05, p_{I-III}<0,05).

Результаты проведенного анализа особенностей течение родов у беременных обследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1
Особенности течения родов у пациенток обследуемых групп

Показатели, ед. измерения	I группа n=65 (абс/%)	II группа n=40 (абс/%)	III группа n=40 (абс/%)
Продолжительность родов	*7,5±0,7	8,9±0,6	11,4±0,8**
Дистресс плода, %	6,2	15	2,5
Слабость родовой деятельности, %	7,7*	37,5**	5
Травмы мягких тканей родовых путей, %	12,3	17,5	7,5
Кесарево сечение, %	9,2	15	7,5
Средняя величина кровопотери в родах, мл	255±41,9*	396,8±43,5**	229±34,8

Примечание: 1. () – (pI-II<0,05); 2. ()** – (pII-III<0,05); 3. * () – pI-III<0,05*

Средний временной интервал между моментом начала введения мизопростола и началом родов составил 2,8ч. При родовозбуждении путем трабуккального применения мизопростола выявлено укорочение латентной фазы периода раскрытия. В основной группе и группе сравнения выявлено достоверное укорочение продолжительности родов (7,5±0,7ч и 8,9±0,6ч) по сравнению с группой контроля (11,4±0,8). При этом показатели частоты дистресса плода и частоты кесарева сечения достоверно не отличались от соответствующих показателей группы контроля (табл.1). Во II группе (сравнения) на фоне индукции родов ранней амниотомией слабость родовой деятельности отмечена в 37,5% случаев, что превышает соответствующий показатель основной группы в 4,8 раза (p_{I-II}<0,05) и группы контроля в 7,5 раза (p_{II-III}<0,05) . Этим пациенткам применена дополнительная родостимуляция введением в/в окситоцина.

Существенно отметить, что гиперстимуляции матки не было ни у одной пациентки.

Последовый и ранний послеродовый периоды у пациенток основной и контрольной группы групп протекал без осложнений. У 2 пациенток группы сравнения имело место в раннем послеродовом периоде гипотоническое кровотечение, которое было остановлено консервативными мероприятиями. Все родильницы выписаны на 3–5-е сутки после родов.

Оценка по шкале Апгар детей от женщин I группы на 1 минуте составила 8±1,5 баллов, на 5 минуте была 9±0,6 балла; в группе сравнения соответственно 7±1,3 балла и 8±0,6балла; в контроле 8±0,8 и 9±0,5 балла соответственно (p_{I-II}>0,05, p_{I-III}>0,05, p_{II-III}>0,05). Адаптационный период новорожденных, родившихся от матерей основной группы протекал без осложнений, и на 3-4-е сутки они были выписаны в удовлетворительном состоянии домой. Новорожденные матерей группы сравнения, появившиеся на свет в родах, где дополнительно применена родостимуляция окситоцином, также находились в удовлетворительном состоянии. Однако адаптационный период в этой группе протекал с некоторыми осложнениями. Так, травматизация головки плода отмечена у 3 (7,5%) новорожденных, в связи с чем эти новорожденные были выписаны на 5–6-е сутки, у оставшихся детей период адаптации протекал без патологических отклонений. Масса новорожденных колебалась от 2420,0 до 4180,0 во всех группах.

Выводы. Таким образом, универсального метода родовозбуждения не существует. В каждом конкретном случае необходимо производить выбор метода с учетом состояния («зрелости») шейки матки, гестационного срока, внутриутробного состояния плода и других факторов. Следует отметить, что наиболее благоприятный исход родов для матери и плода имел место при родовозбуждении у женщин при наличии «зрелой» шейки матки и применения синтетических аналогов простагландина Е1. Мизопростол в применявшейся нами дозировке и способе его введения (трансбуккально) является безопасным, эффективным и недорогим средством для его использования с целью индукции родов. Дальнейшие исследования позволят лучше определить его оптимальное применение в акушерской практике. Проводить индуцированные роды следует в высококвалифицированных акушерских стационарах.

Литература:

1. Абрамченко В.В. Индукция родов и их регуляция простагландинами. – Петрозаводск: Элби, 2005. – 288с.
2. Абрамченко В.В. Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии. -Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 208с.
3. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. М: Мед пресс, 2000. – 320с.
4. Зотова А.В., Попков В.А., Краснюк И.И. Использование лекарственных препаратов для раскрытия шейки матки в родах// Российский медицинский журнал. – М.: 2008, №1 – С. 33-35.
5. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // Акуш. и гинекол. – 2000. - № 5. - С. 3-8.
6. Gemzell-Danielsson K., Marions L., Rodrigues A. et all. Comparison between Oral and Vaginal Administration of Misoprostol on Uterine Contractiliry// Obstetrics and Gynecology. – 1999. – Vol. 93. - P. 275-280.
7. Khomasuridze A., Parkauli M. Evaluation of Efficiency of Various Methods of Interruption of Pregnancy in II Trimester//Annals of Biomedical research and education. – 2003. – Vol. 3. – Issue 4. – P. 231-238.
8. Rish-Panova M., Nedialkov K., Koleva J. et all. Termination of Second Trimester Pregnancy. A Comparative Study of Using Misoprostol and Oxytocin// – The 16th Congress of Obstetrics and Gynaecology (EAGO/EBCOG). - 2001. – P.5.
9. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A.M., Connor P.M./ Hygroscopic cervical dilators and prostaglandin E1 for preinduction cervical ripening. A randomized, prospective comparison// Journal of Reproductive Medicine. – 2003. – Vol. 37. – P. 355–359.

Завгородняя Н. Г.
доктор медицинских наук, профессор
Михальчик С. В.
аспирант, магистр медицины кафедры офтальмологии
Запорожского государственного медицинского университета
Михальчик Т. С.
кандидат медицинских наук
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования»

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Аннотация: В статье рассматривается взаимосвязь клинико-биохимических проявлений диабетической ретинопатиии ее клиническое значение.

Анотація: У статті розглядається взаємозв'язок клініко-біохімічних проявів діабетичної ретинопатії її клінічне значення.

Summary: article examines the relationship of clinical and biochemical manifestations of diabetic retinopathy its clinical significance.

В настоящее время наблюдается пандемия сахарного диабета (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 году более 160 млн. человек на планете страдают диабетом [1]. В России официально зарегистрировано более 2 млн. больных СД. Реальное же их количество составляет 8 млн.; примерно столько же лиц находится на стадии предиабета. Ежегодно число диабетиков увеличивается на 5–7%, а каждые 12-15 лет – удваивается. Вероятно, к 2025 году в мире будет уже 300 млн. больных СД Основную часть больных (80-95%) составляют пациенты с СД тип 2 [2, 3, 4].

В половине случаев СД длительно остается невыявленным, т.к. протекает бессимптомно. Хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения приводят к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Между развитием гипергликемии и установлением диагноза проходит в среднем около 10 лет. Понятно, почему при этом выявляется высокий процент сосудистых осложнений.

Частота возникновения ДРП зависит от типа СД и по данным разных авторов в Украине выявляется у 30-40% больных СД [5]. В свою очередь, слабовидение при ДРП приводит к инвалидизации более чем в 10% случаев, а случаев полной утраты зрения регистрируется в 25 раз чаще (8) существуют данные, что в 60% случаев вследствие ДРП можно предупредить [6]. ДРП является проявлением системной микроангиопатии при СД, поэтому нарушения гемодинамики в патогенезе этого состояния играют важную роль и признаны многими авторами [6, 8, 9, 10]. Также много исследований было посвящено обменным нарушениям в глазных отделах. Тесно связан с проблемами патогенеза вопрос о том, как расценивать ДРП: как позднее осложнение СД или же как проявление заболевания?

Безусловно, патогенез ДРП многофакторный, в нем сочетаются генетическая детерменированость и метаболические расстройства, прежде всего гипергликемия, провоцирующая комплекс гемо-реологических нарушений. Нарушение углеводного обмена при СД формирует «порочный » круг, включающий – ретинальную гипоксию, усиление анаэробного метаболизма сетчатки и развитие местного ацидоза, микроангиопатию и венозный застой, а в последующем формирование участков глубокой гипоксии. Препараты медикаментозной терапии основаны на этиологии ДРП и направлены на улучшение микроциркуляции и метаболизма в сетчатке и хориоидее.

Цель исследования. Повышение эффективности профилактики и лечения диабетической ретинопатии путем усовершенствования методов коррекции метаболических нарушений у больных с инсулиннезвисимым сахарным диабетом на основе применения коротких каротиноидов (ликопина, фетоина, лютеина, бета-каротина).

Материалы и методы. Обследовано 94 пациента с СД II типа с диабетической ретинопатией. Все больные были разделены на 2 группы, в зависимости от стадии ДРП (по рекомендованной ВОЗ классификации Kohner и Porta, 1991 г.). В I группу вошли 59 человек (128 глаз) с непролиферативной ДРП (возраст от 53 до 80 лет, в среднем 65 + 1,5 лет). II группу составили 28 больных (48 глаз) с препролиферативной ДРП (возраст от 48 до 82 лет, в среднем 65 + 1,4 лет).

Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту составили 7 (14 глаз) пациентов без глазных осложнений. Всем больным в лечение был включен комплекс коротких каротиноидов «Мультикаренол-6»- препарат представляет собой комплекс жизненно важных и незаменимых антиоксидантов природного происхождения – ликопина, бета – каротина и лютеина, витаминов В1, В2, Вс, Е. На основе натуральных коротких каротиноидов, получаемый путем смешивания в определенной пропорции масляных растворов : бета – каротина, полученного путем экстракции биомассы бета – каротина гриба Blakeslea trispora; ликопина, полученного путем экстракции томатов; астаксантина, полученного путем экстракции водоросли Haematococcus pluvialis; лютеина, полученного

путем экстракции цветов бархатцев Tagetes erecta, а также незаменимых ненасыщенных жирных кислот – линолевой, линоленовой и олеиновой.

Назначение коротких каротиноидов не имеет побочного действия и позволяют использоваться у всех больных с сахарным диабетом. Соединение в одном препарате таких жизненно важных каротиноидов, как ликопин, лютеин и бета – каротин усиливает их антиоксидантное и антиканцерогенное, иммунностимулирующее и антимутагенную влияние на организм.

Офтальмологические обследования включали компьютерную периметрию, фосфен-тест (показатель критической частоты исчезновения мельканий по фосфену – КЧСМ, порог электрической чувствительности по фосфену – ПЭЧФ), оптическая когерентная томографию STRATUS OCT-3000. Так же всем больным определяли содержание в сыворотке: VEGF (васкуло-эндотелиального фактора роста) и PEDF (активности пигментного эпителия зависимого фактора) иммуно-флюоресцентным методом в сыворотке крови, липидный профиль.

Результаты и их обсуждения. До лечения в двух группах больных острота зрения была снижена в среднем до (0,61±0,03) единиц (ед.) ($p<0.05$), КЧСМ снижен до 29,4±1,2 Гц ($p<0.05$) и порог электрической чувствительности по фосфену ПЭЧФ увеличен до 148±0,7 мкА($p<0.05$). После лечения было обнаружено достоверное повышение некоррегированной остроты зрения у 93 % больных на 0,25 ед, корригированный остроты зрения, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8-16 Гц, уровень ПЭЧФ снизился до 87 мкА ($p<0.05$), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом, субъективно все больные отмечали общего самочувствия.

При оценке фовео-центрального коэффицента (ФЦК) до лечения у пациентов с диабетической ретинопатией, он составил – 0,82. А это говорит о сглаживании центальной ямки т.е. нарушение нормальной архитектоники в fovea centalis, в сравнении с нормой, после лечения ФЦК – составил 0,79 (ФЦ коэф. = 0,78 ± 0,011 – норма по данным В.А. Науменка, 2004 р.).

Таблица 1
Концентрация VEGF в сыворотке крови больных СД с диабетической ретинопатией

Группы исследования	Концентрация VEGF пг/мл (M+m) n=87	Через 3 месяца после приема n=87
I группа	92,1 + 7,9 p<0,01	80,1 + 7,9 p<0,01
II группа	139,4 + 10,9 p<0,01	120,1 + 10,9 p<0,01
Норма	40 – 60(6)	40 – 60(6)

Уровень VEGF в сыворотке крови достоверно увеличивается при переходе ДРП в препролиферативную и пролиферативную стадии, при этом концентрация этого фактора в крови исследуемых больных превышает значения нормы. После приема в течение 3 месяцев, концентрация VEGF достоверно снизилась, что показывает влияние коротких каротиноидов на фактор роста новообразованных сосудов, при системном и длительном приеме.

Таблица 2
Концентрация PEDF в плазме крови больных СД до и после приема препарата Мультикаренол-6.

Группы исследования / Показатель	До приема n=87	Через 3 месяца после приема n=87	Контроль n=7
Концентрация PEDF в плазме крови (ng/ml) M±m	40,51 ± 0,42 p<0,01	50,63 ± 0,45 p<0,01	59,05 ± 0,06

Из таблицы 2 видно, что, несмотря на отсутствие или минимальные проявления ДРП на глазном дне, концентрация PEDF в плазме крови больных СД достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми. После приема в течение 3 месяцев, концентрация PEDF достоверно увеличилась, однако все равно оставалась ниже, чем в группе контроля.

Положительный эффект от приема коротких каротиноидов можно объяснить увеличением плотности макулярного пигмента [1,6], который в свою очередь является одним из защитных барьеров для разрушающего действия света на пигментный эпителий.

Таблица № 3
Уровни липидов крови приема препарата Мультикаренол-6

Критерий	Среднее значение до лечения	Через 1 мес после приема
Уровень общего холестерина, моль/л	7,15±3,2 (p < 0,05)	5,3±0,7 (p < 0,05)
Уровень триглецеридов, моль/л	2,03±1,02 (p < 0,05)	1,37±0,8 (p < 0,05)
ЛПНП, моль/л	3,09±1,85 (p < 0,05)	2,6±0,5 (p < 0,05)
ЛПВП, моль/л	1,04±0,7 (p < 0,05)	1,37±0,3 (p < 0,05)

Как видно, из Таблицы № 3, в течении месяца после приема препарата выявлено улучшение показателей липидограммы крови, снижения уровня общего холестерина в среднем до, триглицеридов до 1,37 ммоль/л, ЛПНП до 2,6 моль/л, повышение ЛПВП до 1,37 моль/л. Применение препарата оказывает положительное влияние на липидный обмен и стабилизацию его свойств.

Вероятно, что в условиях нитрозирующего и оксидативного стресса, благодаря указанным механизмам, короткие каротиноиды, увеличивают устойчивость нервной ткани сетчатки к явлениям ишемии, являясь мощными антиоксидантами, которые способствуют уменьшению оксидатного стресса и ишемии сетчатки, имеющих место при СД. Что в свою очередь улучшает функциональное состояние пигментного эпителия сетчатки и благотворно влияет на его способность синтезировать факторы антиангиогенеза.

Выводы: дополнительное применение коротких каротиноидов в комплексной терапии диабетической ретинопатии достоверно улучшает клинические и функциональные показатели органа зрения у больных СД. Они должны быть включены в комплекс лечения больных диабетической ретинопатией, а также рекомендованы для профилактики диабетических осложнений у этой группы больных.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.А., Миленькая Т.М. Сахарный діабет:ретинопатія, нефропатія – М.: Медицина, 2001. – 176с.
2. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие патологии органа зрения у населения Украины в 1990-2002 годах//Офтальмологический журнал.-2003. – № 3.- с.23-27.
3. Крыжановская Т.В. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине // Материалы 2 международной конференции «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органу зору» К., 2005. – с. 72.
4. Тронько Н.Д. Маньковский Б.Н. Государственная программа «Сахарный диабет» // Лікування та діагностика. – 1999. – № 1. –с. 58-59.
5. Цисельский Ю.В. Биохимия глазных ослонений сахарного диабета // Офтальмологический журнал. – 2004. – № 3 – с 11-16.
6. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л.// Межд медицинский журнал – 2002. – № 1-2. – с. 92-97.
7. Сомов Е.Е., Краткое руководство по обследованию и лечению больных с синдромом «сухого глаза». Санкт-Петербург, 2003 – 32 с.
8. Добрица Я.В. Эффективность лаферона в комплексном лечении диабетической ретинопатии// Дисс. К.мед. наук – Харьков. – 2004 – 202 с.

Ильченко С. И.
доцент кафедры пропедевтики детских болезней
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ

Аннотация: Изучено функциональное состояние дыхательных мышц у подростков с хроническими бронхитами с помощью анализа данных рентгенографии, бронхоскопии, электронейромиографии. Проведено исследование энергетического статуса лимфоцитов крови у детей и подростков с рецидивирующими и хроническими бронхитами. Установленная связь между клеточным энергодефицита и электромиографической активностью дыхательных мышц. Определены новые признаки риска развития хронического воспаления в группе детей с рецидивирующими бронхитом.

Анотація: Вивчено функціональний стан дихальних м'язів у підлітків з хронічними бронхітами за допомогою аналізу даних рентгенографії, бронхоскопії, електронейроміографії. Проведено дослідження енергетичного статусу лімфоцитів крові у дітей та підлітків з рецидивуючими і хронічними бронхітами. Визначено взаємозв'язок між клітинним енергодефіцитом та електроміографічною активністю дихальних м'язів. Визначено нові ознаки ризику розвитку хронічного запалення в групі дітей з рецидивуючими бронхітами.

Summary: Funcional state of respiratory muscles of teenagers with chronic bronchitis was investigated with analysis of data of roentgenography, spirography, electroneuromyography .The study of energy status of the blood lymphocytes among the children and adolescents with the recurrent and chronic bronchitis was taken. The connection between cellular energy deficiency and electromyographic activity of, the respiratory muscles was specified. New indications of development of the chronic inflammation in group of children with the recurrent bronchitis were fixed.

Хронические заболевания органов дыхания (ХЗОД) относятся к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением, частыми респираторными инфекциями и наследственной предрасположенностью. В последние годы в развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению расространенности ХЗОД. Хронические заболевания органов дыхания – это воспалительные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся необратимыми морфологическими изменениями в бронхах и легочной ткани. В структуре хронических респираторных заболеваний значительную часть занимают хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ – обобщающий термин для хронического бронхита, бронхоэктатической болезни и эмфиземы) у взрослых и хронические бронхолегочные заболевания (ХБЛЗ) у детей и подростков, такие как хронический бронхит. По социально-экономическому ущербу, влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов, ХЗОД занимают 4-5 место в структуре заболеваний человека. Хроническое рецидивирующее течение ХЗОД, часто проявляющееся в детстве и продолжающееся в течение всей жизни, может быть причиной не только инвалидности, но и смертельных исходов, что определяет необходимость исследования сложных невыясненных механизмов развития данной патологии с целью разработки эффективных методов диагностики и профилактики [European Lung White Book, 2003; Чучалин, 1999, 2004; World Health Report, 2007; GOLD, 2010]. ХЗОД являются одной из самых сложных распространенных многофакторных патологий, развивающейся при взаимодействии многочисленных факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности.

Одним из самых актуальных и практически значимых направлений научного поиска в современной детской пульмонологии является изучение роли нарушения механики дыхания в патогенезе формирования хронических бронхитов у подростков. Работа «дыхательного насоса» зависит, как известно, от состояния дыхательных мышц, эластических свойств бронхов, легких и грудной клетки. Роль нарушения дренажной функции бронхов в хронизации бронхолегочного процесса неоспорима. В настоящее время достаточно много исследований по изучению состояния дыхательных мышц, их выносливости в условиях хронической гипоксии у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [1-4]. У детей данная проблема изучена меньше. В исследованиях зарубежных ученых определено, что в течение пубертатного возраста у здоровых подростков выносливость дыхательных мышц меняется: в начале пубертатного периода (12-14 лет) она значительно ниже, чем у более старших. Однако причины этих возрастных особенностей, их роль в нарушении дренажной способности легких подростков требуют уточнения [2].

Дети, страдающие бронхитами на фоне персистирующих респираторных инфекций, выступающих в роли неспецифических биологических стрессоров, постоянно находятся в состоянии энергетического дефицита, а иммунная система – в состоянии напряжения. Использование разработанных в митохондриальной медицине методов диагностики нарушений клеточного энергообмена приводит к одному из важных в теоретическом и практическом отношении факта – существование различных типов индивидуального энергетического статуса организма. Результаты исследований [5-8] показывают, что уровень митохондриальной активности в клетках

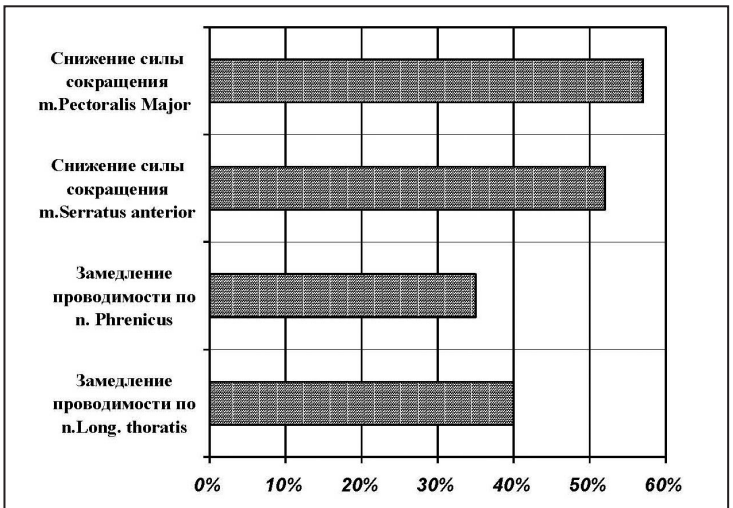


Рис. Частота встречаемости патологических ЭНМГ-признаков у подростков с хроническими бронхитами

различных систем влияет на пути реализации воспалительного процесса, может иметь различные результаты (быстрое выздоровление, затягивание воспаление, формирование хронического процесса). Различная активность митохондрий у больных с одним и тем же заболеванием может свидетельствовать о разном на генетическом уровне активность митохондриальных ферментов. Доказано [5], что стаж хронического заболевания или срок действия патогенных факторов напрямую влияет на развитие декомпенсации гомеостаза в данной системе, формирует вторичную митохондриальную недостаточность. По предварительным данным 15-20% населения имеет скрытые нарушения энергетики. Возможно именно это является одним из факторов наличия группы детей с частыми респираторными заболеваниями. В литературе существуют данные о действии экопатогенних факторов на развитие митохондриальной дисфункции. Проведенные исследования по эффективности терапии хронических бронхолегочных заболеваний у детей показали [8], что наличие активации сукцинатдегидрогеназы (СДГ) на фоне воспалительного процесса является адекватной ответной реакцией на текущий воспалительный процесс, и после лечения его уровень должен уменьшаться. Наличие низкого начального уровня СДГ лимфоцитов может быть признаком истощения резервных возможностей организма и предиктором развития затяжных хронических процессов у детей. На основе этого можно предположить, что диагностика энергодефицитных состояний, в частности с пониженной СДГ, у детей с рецидивирующим бронхитом (РБ), может быть полезной в определении группы риска по развитию хронического бронхита (ХБ).

Целью исследования было изучение распространенности энергодефицитных состояний у детей с повторными инфекционными бронхитами, определение зависимости клинико-анамнестических особенностей течения бронхитов на фоне этих состояний, а также взаимосвязи состояния дыхательных мышц и энергетического дисбаланса для выявления групп риска по развитию переходных к хроническому бронхиту форм.

Материалы и методы. Проведено изучение состояния митохондриальной активности в 39 подростков с ХБ (первая группа), 30 детей и подростков с РБ (вторая группа) в периоде клинической ремиссии и 20 больных с ХБ в периоде обострения (третья группа). Диагноз определялся при наличии критериев РБ или ХБ, соответственно классификации с учетом возможной наследственной и врожденной патологии, сопровождающейся поражением бронхолегочной системы. Активность митохондриальных дегидрогеназ определяли цитохимическим методом оценки ферментов лимфоцитов крови [Р.П. Нарциссов, 1992]. С помощью микроскопии оценивали параметры распределения лимфоцитов по активности ферментов, расположением гранул ферментов в клетке. Определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глицерофосфатдегидрогеназы (ГФД), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). С помощью цитоморфометрии оценивали площадь и оптическую плотность продукта реакции. Проводилась стимуляционная электронейромиография поверхностными электродами (ЭНМГ) дыхательных мышц с определением силы сокращения m. Pectoralis Major, m. Serratus anterior (проксимальная и дистальная части). Оценивалась конфигурация диафрагмы по рентгенограммам органов грудной клетки, данные спирографии, кардиоинтервалографии, диагностической эндобронхоскопии, измерения давления в ротовой полости на вдохе и выдохе.

Результаты и их обсуждение. Анализ анамнестических данных обследуемых подростков показал, что длительность кашля с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты составляет в среднем 3-4 месяца в год. Жалобы на одышку во время обострения бронхита предъявляли 47% обследованных. Во время ремиссии 23% подростков отмечают быструю утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке. По данным спирографии у 34% уже имеются выраженные (ОФВ1 – 65% от индивидуальной нормы и менее) и не полностью обратимые изменения функции дыхания.

По данным проведенных бронхоскопий визуально у 45% из обследованных подростков отмечались признаки гипокинезии бронхов, чаще в группе у детей с нейроциркуляторной дистонией по ваготоническому типу, что совпадает с данными литературы [3].

По данным рентгенограмм – критерий уплощения диафрагмы, как признак риска снижения силы выдоха (по мере уплощения диафрагмы радиус ее

кривизны увеличивается и генерируемое давление понижается) встречался практически у трети обследуемых подростков и в 70% случаев прямо коррелировал с уровнем давления в ротовой полости на выдохе. Однако, у троих детей такой закономерности не наблюдалось, что свидетельствует о выраженной дисфункции дыхательных мышц.

Наши исследования с применением ЭНМГ подтвердили наличие у подростков с хроническим бронхитом, по сравнению с контрольной группой, более выраженного снижения скорости и силы выдоха ($p<0,05$), признаков дисфункции дыхательных мышц в виде снижения нервной проводимости по n. Phrenicus, n.Long. thoratis, а также снижение силы сокращений m.Pectoralis Major, m.Serratus anterior. Частота встречаемости патологических ЭНМГ-признаков у подростков с хроническими бронхитами наглядно отражена на рисунке.

Результаты цитохимического исследования позволили определить, что средние показатели активности митохондриальных ферментов в группах детей с РБ и ХБ в периоде ремиссии и обострения по общей активностью отличались, но незначительно (табл.).

Таблица

Группы больных	СДГ	ЛДГ	ГФДГ
ХБ ремиссия, n=39	20,45±0,73	17,84 ±0,69	12,74 ±1,69
РБ ремиссия, n=30	20,09±0,79	19,04±0,77	12,21±0,62
ХБ обострение, n=20	19,92±1,024*	18,43±0,8	12,39±0,81

** – p<0,1 достоверность разницы между группами ХБ – ремиссия и ХБ -обострение*

У детей с РБ и ХБ обнаружено вероятные изменения ферментативного статуса лимфоцитов периферической крови разнонаправленного действия. Опираясь на данные других исследователей [5], анализ распределения больных по уровню СДГ (низкий, нормальный, высокий), позволил показать, что среди больных как ХБ так и РБ есть дети с низким базовым значением СДГ. В группе больных с ХБ дефицит СДГ отмечался у 28%, в группе с РБ – в 26% больных, то есть практически равнозначно. Повышенный уровень СДГ соответственно в 30% и 20% случаев. Эта разница может свидетельствовать о наличии активности воспаления у детей с ХБ и в периоде клинической ремиссии на фоне адекватного повышения активности фермента у некоторой части детей. В группе детей с клиническими признаками обострения ХБ (интоксикационный синдром, катарально-гнойный эндобронхит) у 20% детей уровень СДГ остается на низких цифрах, что свидетельствует об отсутствии адекватной реакции и наличие истощения митохондриальной активности, может быть одной из вероятных причин затяжного воспаления и низкой эффективности терапии. На практике в таких случаях целесообразным является включение энерготропных препаратов в комплексную терапию.

Изучение взаимосвязи между энергодефицитом и функциональным состоянием дыхательных мышц (m.Pectoralis Major, m.Serratus anterior) показало наличие отрицательной связи между уровнем СДГ и амплитудой сокращения m.Pectoralis Major (справа $r = -0,61$, слева $r = -0,71$), амплитудой сокращения m.Serratus anterior ($r = -0,54$, $r = -0,31$ соответственно). Достоверной связи между сократительной способностью дыхательных мышц и активностью ЛДГ и ГФДГ не обнаружено. Прямой связи между уплощением диафрагмы и уровнем ферментов тоже не определено. Но в группе больных с клиническими признаками мышечной гипотонии уплощение диафрагмы, по данным рентгенограммы, встречалось значительно чаще ($r = 0,47$). Ранее проведенные нами исследования [9] показали, что такой признак как уплощение диафрагмы является риском снижения силы выдоха (при уплощении диафрагмы радиус ее кривизны увеличивается, а давление генерируемого уменьшается). Существует прямая связь и с уровнем давления в ротовой полости при выдохе.

Известно, что при сколиозе, который сопутствует основному заболеванию у подростков, за счет изменения движения ребер, ассиметрии мышц, происходит существенное увеличение работы дыхания, и более быстрое истощение энергетического потенциала мышц [10]. Проведенный статистический анализ показал, что выраженность электромиографических изменений зависит от уровня энергодефицитного состояния клеток (по результатам цитохимического анализа митохондрий). Данные изменения были наиболее выражены у подростков со сколиозами ($p<0,05$). При сколиозах чаще наблюдалось и ассиметричное снижение сократительной способности исследуемых мышц ($p<0,05$), при этом скорость нервной проводимости была равномерной.

Выводы:

1. Многофакторный анализ результатов проведенного исследования с использованием электронейромиографии подтверждает наличие дисфункции дыхательных мышц у подростков с хроническими бронхитами в виде снижения их сократительной способности, а также замедления нервной проводимости, что необходимо учитывать при планировании индивидуальных программ реабилитации.

2. Признаками нарушения механики дыхания и снижения его эффективности могут служить такие критерии, как уплощение купола диафрагмы по данным рентгенографии; нарушение соотношения между скоростными спирографическими показателями и внутриротовым давлением на вдохе и выдохе; снижение (особенно ассиметричное) сократительной способности дыхательных мышц по данным электронейромиографии.

3. Изучение взаимосвязи между клеточным энергодефицитом и функциональным состоянием дыхательных мышц (m.Pectoralis Major, m.Serratus anterior) показало наличие отрицательного связи между уровнем СДГ и амплитудой сокращения дыхательных мышц в группах детей с ХБ и РБ. Диагностика энергодефицитных состояний, в частности с пониженной базовой активностью СДГ лимфоцитов, у детей с РБ может быть полезной в определении группы риска по развитию ХБ и его первичной профилактике.

Литература:

1. Duiverman M. Reproducibility and responsiveness of a noninvasive EMG technique of the respiratory muscles in COPD patients and in healthy subjects/ M. Duiverman, P.Vennik, G. Koeter / /Appl Physiol. – 2004. – № 96(5). – P.1723-9.

2. Koechlin C. Changes in respiratory muscle endurance during puberty/ C. Koechlin, S. Matecki, S. Jaber //Pediatr. Pulmonol. – 2005. – № 40(3). – P. 197-204.

3. Перцева Т.А. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации/ Т. А. Перцева, Л.И. Конопкина, Е.В. Богуславская // Укр. пульм. журнал. – 2004. – № 3. – С. 31-32.

4. Fokkema D. S. Different breathing patterns in healthy and asthmatic children: responses to an arithmetic task/ D. S. Fokkema //Respir. Med. – 2006 Jan;100(1): 148-56.

5. Сухоруков В.С. Энерготропная терапия в современной педиатрии / В.С. Сухоруков, С.О. Ключников/ / Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 6. – С. 23-27 .

6. Разуваева Ю.В. Цитохимический индекс лимфоцитов крови как маркер активности воспаления при хронических бронхитах у детей/ Ю.В. Разуваева, С.В. Петричук, Т.В. Спичак / / Материалы XV Российского национального конгресса по болезням органов дыхания – М. – 2005. – С. 313.

7. Разуваева Ю.В. Диагностические и прогностические возможности цитоморфометрического метода при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей/ Ю.В. Разуваева / / Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, Прил. № 1. – С. 487.

8. Спичак Т.В. Маркеры воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей/ Т.В. Спичак, С.В. Петричук, Ю.В. Разуваева / / Инфекционные болезни. – 2004. – Т.2, № 1. – С. 86-89.

9. Дука Е.Д. Патогенетические аспекты дисфункции дыхательных мышц при хронических бронхитах у подростков/ Е.Д. Дука, С.И. Ильченко / / Украинский медицинский альманах. – 2008. – № 2. – С. 206-207.

10. Koumbourlis A.C. Scoliosis and the respiratory system /A. C. Koumbourlis //Paediatr Respir Rev. 2009 Jun; 7(2): 152-60.

Кавчук О. М.
асистент кафедри терапевтичної стоматології
Буковинського державного медичного університету

ВПЛИВ ПАСИВНОГО КУРІННЯ НА СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я СТУДЕНТІВ

Анотація: На підставі проведених досліджень пасивне куріння, якому примусово піддаються студенти, слід визнати одним із чинників ризику формування стоматологічної захворюваності. У той же час цей чинник піддасться модифікації. Відповідна роз'яснювальна робота серед студентів дозволить усунути вплив тютюнового диму на студентів, що підвищить ефективність системи заходів з покращення стоматологічного здоров'я студентів.

Аннотация: На основании проведенных исследований пассивное курение, которому принудительно подвергаются студенты, следует признать одним из факторов риска формирования стоматологической заболеваемости. В то же время этот фактор подвергнется модификации. Соответствующая разъяснительная работа среди студентов позволит устранить влияние табачного дыма на студентов, что повысит эффективность системы мер по улучшению стоматологического здоровья студентов.

Summary: According to effected researches, passive smoking, which students are compulsorily exposed to in the life is acknowledged as one of stomotological sick rate forming risk factors. At the same time present factor gives way to modifications. Given explanatory work among studens is, to let to remove tobacco smoke influence on students, for efficiency raising of carried out measures system in imroving of stomotological student health.

Нині глобальне поліпшення здоров'я населення розглядається насамперед в аспекті всебічної боротьби з нікотиновою залежністю [1]. Боротьба з курінням, законодавчі заборони на куріння в громадських місцях поки не приносять бажаних успіхів [2, 3, 4]. Першою масовій нікотинової агресії піддається порожнину рота, куріння визнається одним з факторів, що усугубляють стоматологічне здоров'я населення [5, 6]. Настільки ж пагубний вплив на організм надає і вторинна експозиція до тютюнового диму або пасивне куріння. Зокрема, вдихання тютюнового диму рівносильно викурюванню половини сигарети [7]. Найбільш інтенсивному впливу пасивного куріння піддаються студенти в групі, більш ніж у половині яких один з дорослих, принаймні, є тютюнозалежним [8]. Ряд досліджень показали, що пасивне куріння не тільки надає шкідливий вплив на відкриті поверхні слизової оболонки, а й сприяє розвитку різних захворювань і знижує захисні функції організму [9, 10, 11]. Досліджень по пасивному курінню серед студентів як фактору ризику формування стоматологічного захворювання проведено ще недостатньо, що і являлось метою даного дослідження.

Матеріал і методи дослідження. Роботу провели серед студентів БДМУ, ЧНУ, аналізували 2363 структурованих анкет, що відображають блоки питань з різних аспектів пасивного куріння. Робота проведена за допомогою опитування студентів.. Один з блоків питань анкет був присвячений стоматологічним зверненням і стоматологічного захворювання студентів. Всіх студентів розділили на 2 групи. Першу групу склали 818 студентів, в групах яких були нікотинозалежні, тобто студенти що піддавалися впливу пасивного куріння. Другу групу склали інші 1545 студентів, в групах яких не було нікотинозалежних і студенти не піддавалися дії пасивного куріння.

Результати дослідження і їх обговорення. У загальній складності обстежена група студентів, згідно з анкетуванням, звернулася за стоматологічною допомогою 3203 рази, причому з них 1041 візит був одноразовим (44,1 ± 1,0%), 454 візиту відповідно 2 – кратним (19,2 +0,8 %; t – 19,45; p < 0.001), 262 візитів 3 – кратним (11,1 ± 0,6%; t – 8,10; p <0.001) і 117 візитів 4 – кратним (5,0 +0,4% c – 8,47; p < 0,001); всі 4 – кратні візити були відзначені серед студентів, схильних пасивному курінню (14,3 +1,2%). В середньому кожен студент вчинив 1,36 +0,71 візиту до стоматолога. Даний показник залежить від віку студентів і їх схильності пасивному курінню (табл. 1).

Таблиця 1
Частота стоматологічних звернень залежно від курсів навчання та схильності пасивному курінню

Групи курсів	Частота стоматологічних звернень в різних группах						Достовірністьть	
	1-а группа			2-а группа				
	К-сть студентів	К-сть візитів		К-сть студентів	К-сть візитів			
		абс.	М±с		абс.	М±с	г	Р
1 курс	362	626	1,73+0,32	549	290	0,53+0,13	3,43	<0,001
2 курс	241	523	2,17+0,38	462	374	0,81+0,22	3,09	<0,01
3 курс	215	632	2.94+0,43	534	758	1,42+0,26	2,98	<0,01
Всього	818	1781	2,18+0,33	1545	1422	0,92+0,18	3,32	<0,001

Примітка: М±с –середня кількість візитів на одного студента

Частота стоматологічних звернень серед студентів, що піддаються повсякденній дії тютюнового диму, складає в середньому 2,18 +0,33 візиту. Серед аналогічних студентів, в групах яких не є нікотинозалежними, частота стоматологічних звернень достовірно менше – 0,92 +0,18 візиту (І – 3,32; р < 0,001). Дана тенденція простежується у всіх групах, що свідчить про шкідливий вплив вдихуваного тютюнового диму на органи порожнини рота. Звертає на себе увагу факт, що стоматологічна допомога має вікову прив´язаність. Зокрема, якщо в 1-й групі частота стоматологічних звернень становить в середньому 1,73 ± 0,32 візиту, то в 2- групі вона становить до 2,94 +0.43 візиту (І-3,04; р < 0,01). Подібно ж збільшується кількість звернень і в 2- й групі студентів – з 0,531+0,13 до 1,42 +0,26 візиту (І – 3,07; р < 0,01). Швидше за все, з віком студенти все більше піддаються, окрім пасивного куріння, впливу різних екзофакторів ризику, що збільшує кількість їх звернень за стоматологічною допомогою.

Стоматологічна захворюваність досі залишається найбільш значущою медико-соціальною проблемою серед підлітків. Зроблені зусилля по її приборканні не приносять бажаних результатів (табл. 2).

Таблиця 2
Частота і структура стоматологічної захворюваності студентів в залежності від впливу пасивного куріння

Нозоформи	Частота захворюваності в різних групах студентів					
	1–а група		2–а група		Достовірність розбіжностей	
	п = 818		п = 1545			
	абс.	%	абс	%	г	Р
Карієс	374	45,7+1,7	512	33,1+1,2	6,06	<0,001
Гінгівіт	356	43,5+1,7	324	21,0+1,0	6,35	<0,001
Пародоптит	112	13,7+1,2	73	4,7+0,5	6,92	<0,001
Захворювання слизової	173	21,1+1,4	118	7,6+0,7	8,60	<0,001
Стоматити	125	15,3+1,3	136	8,8+0,7	4,39	<0,001
Всього	636	77,8+1,5	797	51,6+1,3	13,23	<0,001
Сума одиниць захворювань	1140		1163		–	–
Середня кількість захворювань, М+ш	1,39+0,21		0,75+0,12		2,67	<0,01

Якщо на кожного студента з 1 -ї групи приходилось в середньому 1,39 +0,21 випадку стоматологічної захворюваності, то на аналогічного студента з 2 -ї групи припадало всього 0,75 +0,12 випадку (С = 2, 67; р < 0,01). Ці дані дозволяють припустити, що сотні шкідливих компонентів тютюнового диму, осідаючи на зубах і слизовій порожнини рота, діють дратівливо і токсично, що і призводить до формування різних нозоформ стоматологічної захворюваності. Компоненти можуть накопичуватися на зубах і слизовій, враховуючи низьку схильність дітей до дотримання гігієни порожнини рота.

Важливо відзначити і те, що чим інтенсивніше студенти піддаються пасивному курінню, тим вище серед них рівень стоматологічної захворюваності. Так, у 284 з 818 студентів оточуючі викурювали менше п'яти сигарет на день (24,5 ± 1,5%), у 252 студентів відповідно 5-15 сигарет (30,8 ± 1,6 %; С = 2,60; р < 0,01), а у 362-більше 15 сигарет в день (44,38 ± 1,7 %; С = 5,79; р < 0,001). Серед 1 групи стоматологічних захворювань складала0,77±0,25 випадку,серед 2 – 1,16 ± 0,21 випадку (С – 1,58; р < 0,05) серед 3 групи – 1,91± 0,6випадку (С – 2,88; р < 0,01) Водночас опитування батьків виявили їх вельми низьку поінформованість про вплив пасивного куріння на стоматологічне здоров´я студентів.

Література:

1. Еусялахті П., Рогачова А. Поліпшення глобального здоров'я – роль національних інститутів громадського здоров'я / / Профіл. захв. і зміцн. здоров'я. – 2007. – № 4. – С. 9-11.
2. Sovinova H., Nemeth A. et al. Environmental tobacco smoke of youngsters / / Ini J. Pubic Health. – 2007:52 : 1 : 62-66.
3. VMO. World Health Organization. Vrt -Ю Report on the Clobal Tobacoo Epidemic 2008 : Ш MPOWER Package 2008 : 329.
4. Граціонський Н.А. Огляди по забороні куріння у громадських місцях / / Карді – ол. -2007. – № І, – С. 72-73.
5. Lanfc P.M. Investing In youth tobacco control : A re & rw of snioldng prevention and control strategies / / Tobacco Control. – 2000:9:1:47-63.
6. Македа Р.М. Вплив вживання тютюнових і алкогольних виробів на частоту запальних захворювань. / / Здоровье. – Басу. – 2009. – № 3. – С. 136-141.
Med. – 2007; 8:437:460.
7. Barlecchte АЬзеш R.. Ncr / n – Woods C. al al. Reduction in the Incidence of Acute Mbcardöl Infarction Associated v / ith a city » Ale smoking Ordinance / / Circulation. – 2006. – V. 114. – P. 1490-1496 .
8. Котова М.Б., Ільченко І.М., Введенський Г.Г. та ін. Вплив активного і пасивного куріння в сім'ях / / Профіп. медицина. – 2009. – Ns 5. – С. 23-28 .
9. Масленнікова Г.Я., Оганов Р.Г. Профілактика і зниження куріння можливості поліпшення демографічної ситуації в Україні / / Профіл. захв. і покр. здоров'я. – 2008. – № 3. – С. 3-10 .
10. De Vries H. The Бжореап Smoking Prevention Framework approach (ESPFA) effects after 24 and 30 month / / Health Educ. Res. – 2006:21:1:111-132.
11. Щубочкіна Е.Н. Куріння підлітків як проблема охорони здоров'я / / Педіатрія. – Київ.-2009. – № 3. – С. 232-260.

Карвацька Н. С.
доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Пашковський В. М.
професор, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Левицька А. П.
головний лікар Чернівецької обласної психіатричної лікарні
Карвацька Т. Г.
студентка VI курсу медичного факультету Буковинського державного медичного університету

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ НЕВРОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ ЗІ СТРЕСАМИ

Анотація: стаття присвячена дослідженню особливостей діагностики, клініки та лікування невротичних психічних розладів, пов'язаних зі стресами. Чітко показано ефективність комплексного підходу у застосуванні психофармакотерапії і психотерапії.

Аннотация: статья посвящена исследованию особенностей диагностики, клиники и лечения невротических психических расстройств, связанных со стрессами. Четко показано эффективность комплексного подхода в применении психофармакотерапии и психотерапии.

Summary: The article is devoted to the study of the peculiarities of diagnosis, clinical picture and treatment of the neurotic mental disorders related to stress. The effectiveness of integrated approach in the application of pharmacotherapy and psychotherapy is clearly demonstrated.

Актуальність: Останнім часом в структурі захворюваності психічними розладами, за даними літератури, спостерігається зростання захворюваності непсихотичними формами психічних розладів, серед яких переважають невротичні порушення, пов'язані зі стресами. А серед невротичних порушень переважають афективні і, зокрема, депресивні розлади. Проблема афективної патології, особливо депресивних і тривожних станів, має важливе значення для клінічної практики і теоретичної психіатрії. Це обумовлено тим, що кількість депресій в даний час значно збільшується: за даними ВООЗ депресією страждають більше 110 мільйонів людей в світі – 3-6% в загальній популяції [5, 7]. Також наголошується тенденція до коморбідності депресивних проявів іншими групами розладів, особливо непсихотичного рівня, зокрема, тенденція до «тривожності» депресії [1, 2]. Тому актуальним залишається питання діагностики та лікування неврозів, що обумовлено наявністю пацієнтів із хронічними, важкими формами неврозів, а також хворих, для яких повсякденне соціальне оточення є постійним джерелом декомпенсації і настільки важкого емоційного стресу, що це робить майже неможливим лікування в амбулаторних умовах. Тому необхідно формувати нові лікувально-реабілітаційні підходи до лікування цих розладів.

Мета дослідження: вивчити особливості діагностики, клініки та лікування пацієнтів із невротичними, пов'язаними зі стресами, розладами.

Матеріал і методи досліджень: Обстежено 150 пацієнтів з різними формами невротичних, пов'язаних зі стресом, розладів. Хворі були віком від 35 до 54 років (середній вік – 44±1роки). Застосовували клінічний, клініко-психопатологічний, патопсихологічний. Використовували методики дослідження акцентуації особистості, особистісної та реактивної тривожності, визначення рівня депресії та механізмів захисту на початку курсу лікування та при виписці. Паралельно вивчалася медична документація, проводилася клінічна бесіда з подальшою клініко-психопатологічною оцінкою кожного випадку. У ході дослідження використані наступні методики: шкала реактивної і особистісної тривоги Спілбергера–Ханіна, шкала депресії Гамільтона, методика визначення механізмів захисту Плутчика-Келлермана-Конті. Акцентуацію рис особистості вивчали за допомогою тесту Шмішека [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Основними скаргами у обстежуваних хворих були: головні болі – у 82,6%; плаксивість – у 21,7%; порушення сну – у 73,9%; зниження працездатності – у 95,6%; підвищена тривожність – у 60,8%; страх за стан свого здоров'я – у 43,5%; зниження настрою – у 86,9%. Аналіз психопатологічних проявів у хворих виявив емоційну лабільність (нестійкість настрою у 90,6% обстежених, тривогу за стан свого здоров'я у 71,9%, дратівливість у 93,8%) і сомато-вегетативні симптоми (короткочасні цефалгії у 87,5%, запаморочення у 50%, відчуття «грудки» в горлі у 31,3%, лабільний пульс, частіше брадикардія – 59,4%, гіпотонія у 46,9%, біль в епігастрії 21,9%, дизуричні розлади у 25%, статеві розлади у 21,9% пацієнтів). У досліджуваних хворих переважали астенічний – у 60 пацієнтів (40%), депресивний – у 56 пацієнтів (37,5%) синдроми. У 17 осіб діагностований тривожно-астенічний синдром (11%), у 7 – тривожний (5%) і в 2 хворих – астено-депресивний синдром.

Як показали результати досліджень, при поступленні у більшості хворих визначалася акцентуація рис характеру за дистимним, збудливим, емотивним, застрягаючим, циклотимним та екзальтованим типом. У процесі дослідження в обстежених виявлено, що у більшості хворих статистично достовірно переважали дистимний (середній бал 18,0±1,0), емотивний (середній бал 17,3±1,3), застрягаючий (середній бал 17,0±1,5), циклотимний (середній бал 16,8±1,5), екзальтований (середній бал 16,7±1,0) типи акцентуації особистості. Ізольовано типи акцентуації зустрічалися рідко, частіше спостерігалось їх поєднання: емотивний + застрягаючий (у 15% хворих), емотимний + циклотимний (у 20% хворих), дистимний + застрягаючий (у 40% хворих).

У процесі дослідження в обстежених при поступленні виявлено помірний рівень особистісної та реактивної тривожності, депресію легкого ступеня. При поступленні у більшості хворих частіше використовувалися такі механізми захисту особистості, як раціоналізація, проекція, компенсація та гіперкомпенсація, рідше – витиснення, заперечення та регресія. Виявлені механізми психологічного захисту, з одного боку, мали адаптивний характер, і захищали свідомість хворого від хворобливих почуттів та спогадів, однак при проведенні психотерапевтичної роботи створювали опір переробці психотравмуючого змісту переживань. Опір відображав наявність суперечливої мотивації щодо лікування: з одного боку свідомого прагнення до одужання, з іншого, несвідома необхідність в збереженні захворювання, так звана «умовна бажаність хвороби». Пацієнт здійснював опір в певні моменти психотерапевтичного процесу, використовуючи типовий для нього стиль захисту за допомогою якого він уникав болісних, неприємних переживань [6].

Особливості психологічного захисту проявлялися в період інтенсивної психотерапевтичної роботи при обговоренні суттєвих проблем хворого, аналізі самооцінки, проясненні нечітко виражених пацієнтом емоцій, конфронтації, співставленні та демонстрації хворому його суперечливих висловлювань і поведінки, з метою досягнення усвідомлення внутрішнього конфлікту при спілкуванні з психотерапевтом.

Психотерапевтичний вплив при наявності психологічного захисту міг здійснюватися на різних рівнях. Конструктивна зміна психотравмуючої життєвої ситуації, симптоматичне зниження тривоги, зміцнення «Я» і підвищення самооцінки сприяли зниженню дезадаптивної захисної діяльності пацієнта, емпатичне спілкування (співчуття та емоційна підтримка) з хворим призводить до зменшення його захисного опору. При цілеспрямованій роботі з певним механізмом психологічного захисту відбувалася зміна порушених стосунків особистості, усвідомлення і вирішення конфлікту. У процесі психотерапії відбувалася заміна примітивних захисних реакцій, таких, як витиснення, більш вибірковими і свідомими адаптивними способами пригнічення і опанування. Таким чином досягався вербальний контроль, і пацієнт починав використовувати більш досконалі, свідомі механізми психологічного захисту. Відкриття та переробка деяких захисних механізмів (заміщення, ідентифікація) проводилося з метою зміцнення «Я» пацієнта. Відкриття та переробка таких захисних механізмів як раціоналізація, інтелектуалізація, фантазування, реалізація в дії і витиснення проводилося для навчання контролю і керування ними, а таких, як втеча в хворобу і регресія проводилися для їх усунення.

Результати експериментально-психологічних досліджень відображали різний ступінь залучення особистості до хворобливого процесу і різний ступінь функціонування адаптивних особистісних механізмів. Характерними були емоційна нестабільність, низька стійкість до психоемоційних навантажень, помірний рівень особистісної та ситуативної тривоги, що створювали передумови для емоційної дезорганізації діяльності та формування певних психопатологічних феноменів.

У лікуванні хворих із невротичними розладами, пов'язаними зі стресами, використовували психотерапію й психофармакотерапії. Комплексна психофармакотерапія і психотерапія невротичних розладів, психопрофілактична робота була направлена на забезпечення високої ефективності лікування хворих [4, 6]. Система терапії та медико-соціальної реабілітації хворих із невротичними, пов'язаними зі стресами, розладами розроблена з урахуванням сучасних факторів їх формування, була комплексною, диференційованою, спрямованою на відновлення соціального функціонування особистості та мала вищий терапевтичний ефект, ніж застосування традиційних методів лікування та реабілітації.

При виборі лікувально-реабілітаційних заходів враховували виразність психосимтоматики. При переважанні астенічної симптоматики основні зусилля спрямували на нормалізацію сну, відпочинок, загальнозміцнюючу терапію, психотерапію – на формування упевненості в своїх силах. При переважанні депресивної симптоматики проводилася відповідна медикаментозна терапія із застосуванням антидепресантів і комплексу психотерапевтичних заходів. При переважанні істеричної симптоматики основний наголос здійснювався на психотерапевтичні дії в різній модифікації.

У лікуванні астенічного синдрому паралельно із раціональною психотерапією до основного лікування додавали загальнозміцнюючі засоби та седативні фітопрепарати (фітосед, новопассіт), полівітаміни, вітаміни групи В у таблетованій формі, що сприяло покращанню стану хворих впродовж першого тижня після початку терапії. При тривожному синдромі застосовували транквілізатори бензодіазепінового ряду: феназепам в дозі 0,5 мг вранці та на ніч впродовж 3 тижнів. На 4 - 5 добу після початку лікування у хворих зменшувались прояви тривоги, емоційної напруги, дратівливої слабкості, емоційної лабільності; покращувались сон, загальне самопочуття. При тривожно-астенічному син-

дромі препаратом вибору став денний транквілізатор рудотель (10 мг двічі на день), що має меншу міорелаксаційну дію, ніж феназепам, і не викликає сонливості, в'ялості у хворих [5].

Після проведеного лікування зменшилася кількість пацієнтів зі скаргами на дратівливість з 93,8% до 15,6%, на тривогу за стан свого здоров'я з 71,9% до 12,5%, на головний біль – з 87,5% до 18,7%. У результаті проведеного комплексного лікування відбулося покращення самопочуття хворих, зменшення тривоги і депресії, зниження рівня напруженості захисних механізмів, пом'якшення акцентуйованих рис характеру, що дозволяє зробити висновок про те, що проведення індивідуально-орієнтованої психотерапії значно інтенсифікує процес лікування і здійснює позитивний вплив за рахунок усунення причин і урахування механізмів розвитку хвороби, що обумовлює зменшення або ліквідацію симптоматики.

Висновок. На перебіг хвороби впливає комплекс чинників, що включає акцентуацію особистості, рівень напруження захисних механізмів, показники особистісної та реактивної тривоги, депресії, негармонійне ставлення хворого до хвороби. Вони формують механізми синдромоутворення невротичних розладів у пацієнтів. У лікуванні хворих доцільно застосовувати диференційований підхід із обов'язковим використанням методів психотерапії та психофармакотерапії.

Усе вище викладене свідчить про актуальність пошуку нових і модернізації відомих методів терапії невротичних розладів, пов'язаних зі стресом. Необхідно продовжити роботу по розробці ефективніших моделей комплексної фармако- і психотерапії невротичних розладів, пов'язаних зі стресом, психопрофілактичної роботи, направлених на забезпечення високої ефективності лікування та медико-соціальної реабілітації психічно хворих, підвищення якості їх життя і рівня реінтеграції та адаптації в суспільстві.

Література:

1. Марута Н.О. Депресивні розлади у мешканців сільської місцевості: клініко-психопатологічна характеристика, діагностика та терапія / Н.О. Марута, Ж. І. Білостоцька // Архів психіатрії. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 14–19.
2. Александровский Ю. А. Системный анализ механизмов психической дезадаптации, сопровождающей пограничные психические расстройства / Ю. А. Александровский // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. – № 5. – С. 27—35.
3. Леонгард К. Акцентуированные личности. – К.: Вища школа, 1982. – 392с.
4. Петрюк А. П., Петрюк П. Т. Клинические аспекты применения миртастадина в лечении депрессивных расстройств / А. П. Петрюк, П. Т. Петрюк // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2. – С. 68–73.
5. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні: Інформаційно-аналітичний огляд за 2001—2010 рр. // [М. К. Хобзей, О. М. Коллякова, О. М. Зінченко та ін.] – 2011. – 175 с.
6. Психотерапия / Под ред. Б.Д.Карвасарского. – СПб: "Питер", 2000. – 544с.
7. Henningsen P. Depression, pain, and somatoform disorders / P. Henningsen, B. Lowe // Curr. Opin. Psychiatry. – 2006. – № 19 (1). – P. 19–24.

Карвацька Н. С.
доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Курик В. І.
асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Карвацька Т. Г.
студентка VI курсу медичного факультету Буковинського державного медичного університету
Вілігорська К. В.
лікар-інтерн Буковинського державного медичного університету

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ЗАТЯЖНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Анотація: стаття присвячена дослідженню особливостей психоемоційної сфери хворих із резистентними до терапії депресивними розладами. Отримані дані перспективно використовувати для обгрунтування і розробки методів лікування і профілактики резистентних до терапії депресивних розладів.

Аннотация: статья посвящена исследованию особенностей психоэмоциональной сферы больных с депрессивными расстройствами, резистентными к терапии. Полученные данные перспективно использовать для обоснования и разработки методов лечения и профилактики резистентных к терапии депрессивных расстройств.

Summary: The article is devoted to the study of the peculiarities of psycho-emotional sphere of patients with depressive disorders resistant to treatment. The received data is prospectively used for the substantiation and development of the methods of treatment and prevention of the disorders resistant to treatment.

Актуальність. Велика поширеність невротичних, пов'язаних зі стресом, психічних розладів робить особливо актуальним пошук форм їх адекватної діагностики, лікування і профілактики. На сучасному етапі розвитку, як показує клінічний досвід, спостерігається патоморфоз депресивних розладів, що проявляється атиповістю, змішаністю депресивних симптомів, комплексним порушенням психічної активності, вираженою соматизацією, затяжним перебігом та резистентністю до терапії [2, 4, 6].

При резистентних до терапії затяжних депресивних станах, окрім справжньої резистентності, пов'язаної з індивідуальними особливостями фармакокінетики (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення психотропних препаратів), а також особливостями психопатологічного процесу, істотне значення в деяких випадках можуть набувати гальмівні впливи особистісно-психогенних утворень, що стають мішенню психотерапевтичного впливу [6].

Тому при проведенні комбінованої психофармакотерапії слід надавати перевагу засобам із різними хімічною структурою та механізмом дії, які б підходили як для лікування гострих станів, так і на етапі підтримуючої терапії. Це сприятиме запобіганню рецидивів [1]. З іншого боку, ці хворі потребують одночасної психотерапевтичної кваліфікованої допомоги, яка б ураховувала особливості їх психоемоційної сфери [3, 5].

Мета дослідження: вивчити особливості діагностики, клініки та лікування пацієнтів із резистентними до терапії депресивними розладами.

Матеріал і методи досліджень: З метою вивчення особливостей психоемоційної сфери хворих при резистентних до терапії невротичних розладах, пов'язаних зі стресом, обстежено 65 хворих. Хворі були віком від 37 до 53 років (середній вік – 37±6 років).

Для рішення завдань проводили клінічне, клініко-психопатологічне, патопсихологічне і експериментально-психологічне дослідження всіх хворих з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів.

Програма дослідження повністю підпорядкована завданням та меті роботи і включала збір матеріалу, обробку, аналіз отриманих даних; розробку, апробацію, оцінку ефективності і впровадження нового підходу до профілактики терапевтичної резистентності хворих.

За допомогою клінічного, клініко-психопатологічного методу вивчали скарги, анамнез, соціальний статус хворих, клінічні прояви непсихотичних психічних розладів. На початку і вкінці комплексного лікування у хворих визначали рівень депресії – з використанням шкали депресії Зунга, адаптованої Т.І. Балашовою, показники особистісної та реактивної тривожності за Спілбергером-Ханіним, для визначення особливостей особистості – акцентуації характеру за допомогою опитувальника Г. Шмішека за концепцією К. Леонгарда.

Психіатричне інтерв'ю враховувало індивідуальний підхід до кожного хворого і було спрямовано на виявлення клінічних симптомів непсихотичних психічних розладів, які характеризувалися на основі критеріїв верифікованих Ю.А.Александровським. Ці дані вносились в спеціально розроблену карту – схему обстеження хворих, що складалася з таких розділів: паспортної частини, анамнезу життя, анамнезу хвороби, проведених лікувально-реабілітаційних заходів, психічного статусу (із визначенням при первинному обстеженні, на день покращення і при виписці), результати патопсихологічних досліджень.

Поряд із медикаментозним психофармакологічним впливом застосовували індивідуальну і групову короткотермінову психотерапію з урахуванням виявлених особистісних особливостей пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення клініко-психопатологічного стану показало, що у 100% обстежених реєструвалися депресія і у 97,8% – тривога. Зазначені симптоми були вираженими на тлі дратівливості (86,1%), плаксивості (75,5%), в'ялості (59,6%), емоційної лабільності (62,8%). Вище перераховані особливості реєструвалися в поєднанні з систематичними конфліктними стосунками. Характерна наявність недиференційованої незадоволеності в усіх мікросоціальних сферах (сім'ї, роботі, побуті), можливо, що є наслідком генералізації внутрішньо-особистісного конфлікту, що виникнув внаслідок психогенії і зумовив порушення міжособистісних стосунків з негативною оцінкою мікросоціума, що негативно впливає на результати лікування.

Зв'язок функціональних соматичних порушень із психічним конфліктом завжди супроводжувався коливаннями рівня тривоги. Джерелом її могли бути не тільки поточні життєві труднощі й стресові реакції, але й неусвідомлювані суб'єктом переживання, що беруть початок у минулому, включаючи психічні травми дитячого віку.

Основними тривожними рисами у хворих були: стримування почуттів; накопичення і гальмування афекту; боязкість; необгрунтовані каяття совісті; відчуття зобов'язання; сумніви; страх перед можливими помилками; метушливість; недовіра до життєвого процесу; очікування небезпеки; втрата перспективи.

Для корекції тривожних розладів використовували транквілізатори, що мають комплексний анксіолітичний, гіпнотичний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксуючий ефекти, тим самим впливаючи практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. Надавалася перевага «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту (алпразолам (ксанакс), медазепам (рудотель), оксазепам (нозепам, мазепам), тофізопам (грандаксин), лоразепам (лорафен), гідазепам, а також афобазол).

З літературних джерел добре відомо, що тривожність пов'язана з трьома основними трансмітерами: серотоніном, норадреналіном та гамааміномасляною кислотою [ГАМК]. Цю концепцію підтверджує ефективність інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну (трамал, лерівон) у лікуванні тривоги. ГАМК є найбільш поширеним тормозним медіатором у ЦНС, існує припущення, що виникає аномалія ГАМК-бензодіазепінових рецепторів або недостатність їх ендогенних лігандів, що зумовлює патологічну тривожність як рису особистості та легкість її провокування. Це підтверджується даними про ефективність у терапії тривоги агоністів бензодіазепінових рецепторів – транквілізаторів бензодіазепінового ряду і особливо високопотенційованих бензодіазепінів (клоназепам, алпрозолам). Підтвердженням патогенетичної ролі серотонінових рецепторів та метаболітів серотоніну є ефективність антидепресантів, які специфічно впливають на обмін серотоніну в мозку, так званих селективних інгібіторів (золофт, феворин, ципралекс) або стимуляторів зворотного захвату серотоніну (коаксіл) [4].

Серотонін на рівні центральної нервової системи бере участь у регуляції прийому їжі, апетиту, сну, пам'яті, температури тіла, настрою, поведінки, агресивних та мотиваційних реакцій, функції серцево-судинної та ендокринної системи, крім того, він має периферичну дію, яка проявляється стимулюванням перистальтики та скороченням гладеньких м'язів, підвищенням агрегації тромбоцитів. Основний ефект антидепресантів полягає у збільшенні вмісту серотоніну в структурах головного мозку. Тому зрозумілим стає доцільність тривалого призначення антидепресантів селективної спрямованості на рецептори серотоніну (золофт, феворин), яке може в окремих випадках досягати шести місяців та більше [6].

Тривога, як було раніше сказане, є біологічним [вітальним] почуттям. Пристосувальне її значення полягає в тім, що внутрішнє напруження вимагає пошуку додаткової інформації про небезпеку, що грозить, і способів її уникання. У сучасних умовах таким способом є несвідоме перенесення тривожних побоювань на той або інший об'єкт. Приписуючи собі важку хворобу, хворий несвідомо прагне виступати в новій якості важко страждаючої людини й тим самим як би захищає себе від нестерпної тривоги й почуття провини, пов'язаних із ситуацією, що травмує.

Типовий психічний конфлікт, що служив безпосереднім приводом до розвитку обсесивно-фобічного розладу, полягав у внутрішньому нерозв'язному протиріччі між міцними моральними принципами й почуттям боргу, з одного боку, і реальними вчинками й почуттями людини – з іншої. Виховання в умовах надмірної опіки, пригнічення самостійності формує особистість із розвиненим почуттям боргу, відповідальності перед людьми й своєю совістю, але нездатну відстоювати свої моральні принципи й боротися за них у важкій життєвій ситуації. Все це породжувало почуття непевності й своєї провини. Суть конфлікту, полягає, як правило, у нездатності людини переборювати виникаючі труднощі або змиритися з ними.

Низький рівень самосвідомості й нездатність чіткого усвідомлення мотивів власної поведінки у хворих з дисоціативними розладами сприяли тому, що невротична тривога легко перетворювалася (конвертується) у рухове, чутливе або психоемоційне порушення.

Застосування комбінованої психофармакотерапії з використанням транквілізаторів, антидепресантів, анксіолітиків, загальнозміцнюючих препататів і психотерапії давало тривалий терапевтичний ефект при затяжних депресивних розладах.

У результаті проведеного дослідження виявлено, що комплексне лікування хворих із невротичними, пов'язаними зі стресом, розладами, що супрово-

джувалися резистентними до терапії затяжними депресивними станами, завдяки застосуванню індивідуальної і групової психотерапії з урахуванням особистісних особливостей хворих, викликало суттєве покращення їх стану із пом'якшенням акцентуйованих рис характеру особистості, покращенням настрою і зниженням рівня реактивної тривожності.

Отже, особистісно-орієнтована індивідуальна і групова психотерапія хворих із резистентними до терапії затяжними депресивними станами сприяє інтенсифікації процесу лікування.

Висновок. Комплексне лікування хворих із резистентними до терапії депресивними розладами довело високу ефективність психотерапевтичних методів у подоланні терапевтичної резистентності, оскільки вони мають вплив на афективну і когнітивну сферу, сприяють формуванню позитивного ставлення до терапії та редукції ідеаторних нав'язливостей у структурі афективних розладів депресивного регістру. Застосування психотерапії у складі комплексної терапії дає можливість знижувати дози інших психотропних засобів, що сприяє не тільки оптимізації лікування, а й запобіганню виникнення небажаних ефектів.

Проведені дослідження свідчать про актуальність проблеми та необхідність подальшого поглибленого вивчення терапевтичної резистентності хворих із невротичними, пов'язаними зі стресом, розладами, достовірної діагностики та розробки методів етапної психотерапії та психокорекції.

Література:

1. Белостоцкая Ж. И. Клинико-психопатологические проявления депрессий у жителей сельской местности/ Ж. И. Белостоцкая // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 23–25.

2. Белостоцкая Ж.И. Современные особенности депрессивных расстройств, выявляемых у лиц, проживающих в сельской местности (обзор литературы) / Ж. И. Белостоцкая, И. Л. Вовк // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, вип. 1. – С. 129–134.

3. Петрюк А. П., Петрюк П. Т. Клинические аспекты применения миртастадина в лечении депрессивных расстройств / А. П. Петрюк, П. Т. Петрюк // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 2. – С. 68–73.

4. Пилягина Г. Я. Депрессивные нарушения / Г. Я. Пилягина // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С. 40–49.

5. Пилягина Г. Я. Под привычной маской «ВСД» / Г. Я. Пилягина // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 2. – С. 44–50.

6. Подкорытов В. С. Депрессия и резистентность / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2002. – № 1. – С. 118–124.

Ключникова А. І.
кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу нейроімунології
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»
Лісяний М. І.
доктор медичних наук, член-кореспондент
Національної академії медичних наук, начальник відділу нейроімунології
ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова
Національної академії медичних наук України»

РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анотація: Стаття присвячена характеристиці мезенхімальних стовбурових клітин та їх впливу на регенерацію шкіри, а також особливості перебігу раневого процесу шкіри.

Аннотация: Статья посвящена характеристике мезенхимальных стволовых клеток, и их влиянию на регенерацию кожи, а также особенностям протекания раневого процесса кожи.

Summary: Article devoted to the characterization of mesenchymal stem cells and their effct of the regeneration of the skin, as well as special features of the wand healing process.

Причиною необхідності застосування клітинних технологій в неврології є нейродегенеративні захворювання різної етіології.

Виявлення нейральних попередників, здатних до диференціювання в нейрони і макроглію in vitro та in vivo, дає можливість для вивчення клітинних механізмів, які лежать в основі розвитку нейроатології і репарації. Не повністю встановлена здатність МСК генерувати нейрони, астроцити та олігодендроцити de novo [1, 2, 8, 19]. Все частіше починають освітлюватись наукові дані про те, що нейтральне диференціювання клітин супроводжується підвищенням експресії специфічних генів. Клітини, диференційовані в нейтральному напрямку мають білок цитоскелету нестин, нейрональну форму β3-тубуліну, гліальний кислий фібрилярний білок GFAP, білок, який взаємодіє з мікротрубочками MAP2, специфічну для нейронів енолазу Eno2 та інші маркери нейрального диференціювання [2, 4, 5].

Як відомо, раневий процес – складний комплекс біологічних реакцій у відповідь на пошкодження органів, який закінчується зазвичай загоєнням. При ньому мають місце деструктивні та відновні зміни тканин, які утворюють рану і прилягають до неї (сполучної, епітеліальної, нервової, м'язевої). Важлива роль належить форменним елементам крові. В зв'язку з цим в патогенезі раневого процесу спостерігається запалення, регенерація, антитілоутворення та інші. Раневий процес представляє собою систему місцевих послідовних змін і пов'язаних з ними багато чисельними реакціями [9, 27].

Розрізняють наступні стадії протікання раневого процесу : 1 – фаза запалення, яка поділяється на період судинних змін та період очищення рани від некротичних (загиблих) тканин; 2 – фаза регенерації, утворення та дозрівання грануляційної тканини; 3 – фаза реорганізації рубця та епіталізації [6].

Раніше виділяли дві фази – катаболічну (гідратації) та анаболічну (дегідратації) [7]. В першій фазі (1-4-а доба після травми або операції) посилюються процеси життєдіяльності: підвищується температура тіла та загальний обмін, знижується маса тіла, посилюється розпад білків, жиру та глікогену і виявляються порушення їх окиснення, знижується проникність клітинних мембран, пригнічується синтез білка в ряді органів, пригнічується фізіологічна регенерація. Початковими механізмами цієї стадії являється збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи, виведення в кров гормонів мозкової речовини наднирників, інсуліну, АКТГ та глюкокортикоїдів. В 2-й фазі (4-а доба після поранення) переважає вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, підвищується маса тіла, відбувається нормалізація білкового обміну, активується процеси регенерації. На цій стадії основна роль відводиться минералокортикоїдам, соматотропному гормону, альдостерону, ацетилхоліну [23, 25, 26].

В загальній динаміці раневого процесу прослідковується три основних періоди : 1) розпластання некротичних мас та очищення від них раневого дефекту через запалення; 2) проліферація сполучних елементів з формуванням грануляційної тканини, яка заповнює рану; 3) фіброзування грануляційної тканини з утворенням рубця і його епіталізації.

Прийнято виділяти три види загоєння : первинне натягання, вторинне натягання, загоєння під струпом. Дуже важливими є і місцеві симптоми – гіперемія, набряк та інфільтрація тканин в області рани, кількість та характер виділеної рідини [9].

Травма тканини ініціює клітинну та гуморальну відповіді, в результаті чого рана звільняється від девіталізованих тканин. В основі запалення лежать : 1) судинна реакція, яка проявляється підвищенням капілярної проникності; та 2) міграція лейкоцитів під дією специфічних хемотаксичних факторів в рані. В момент пошкодження в рану потрапляє кров, яка приносить клітинні елементи, та білки (фібриноген). Утворена сітка фібри-

ну слугує не тільки для гомеостазу, но і являється сполученням країв рани. Надалі ця сітка фібрина сприяє міграції фібробластів та епітелізації. Первинна судинна реакція на травму починається з інтенсивної вазоконстрикції, розвивається протягом 5-10 хв і сприяє гемостазу. В результаті адгезії та агрегації тромбоцитів відбувається трамбування судин. Тромбоцити в свою чергу вивільняють ряд внутрішньоклітинних субстанцій у позаклітинний простір, які чинять вплив на репарацію [10, 18, 19]. Важливе значення належить: простогландинам; тромбоксану; хемотоксичним факторам; біогенним амінам; фібробластичним проліферативним факторам; колагеназі та її інгібіторам. Наступає процес вазодилятації за участі гістаміну та ензимам. Надалі в місці травми наступає адгезія тромбоцитів. Дегрануляція поза судинних поліморфноядерних лейкоцитів являється головним фактором ініціації каскаду гуморальних та клітинних реакцій, активації протеолітичних ензимів та цитокінів. Хемотоксичний ефект фібронектину не обмежується фібробластами та епідермальними клітинами, важливу роль посідає хемотаксис моноцитів. Протягом перших 3-х-5-ти діб після травми спостерігається приріст загоєння рани – lag – фаза. Протягом цього часу залишки органічних речовин утилізуються і в рану мігрують фібробласти та ендотеліальні клітини (фаза активної запальної реакції [3].

Протягом фази регенерації відбувається проліферація сполучної тканини. Фібробласти в рані фіксуються до колагену та фібрину. Фаза фіброплазії супроводжується ангіогенезом -формування рубця. З часом колагенові фібрили розміщуються густіше, стають більш щільними, кровоносні судини звужуються і зникають. Зростає кількість анастомозів, що сприяє кровопостачанню рани. Далі відбувається мобілізація, мітоз та клітинна диференціація епітеліальних клітин [12, 24].

Вважається, що МСК виділені із жирової тканини, являються перспективним типом клітин для терапії різноманітних захворювань ішемічного ґенезу завдяки здатності стимулювати ріст кровоносних судин, переважно за рахунок секреції ангіогенних цитокінів і факторів росту. Так, локальне та системне введення МСК –ЖТ сприяє збільшенню кількості судин в тканинах з порушеним кровопостачанням [17].

І поряд з цим, в літературі з'являється все більше даних про те, що мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини (МСКЖТ) здатні диференціюватися в багато типів клітин і секретувати фактори росту [6], які стимулюють відновлення тканин, включаючи загоєння ран [9, 10] та активацію росту кровоносних судин [25]. У той же час відомо, що ангіогенез пов'язаний із зростанням нервів [11]. МСКЖТ здатні стимулювати ріст нервових волокон de novo, причому при їх культивуванні при пониженому вмісті кисню (1% O2) посилює цей стимулюючий ефект [10, 11].

МСК, виділені із жирової тканини вважаються перспективним типом клітин для терапії різних захворювань ішемічного ґенезу завдяки здатності стимулювати ріст кровоносних судин, безпосередньо за рахунок секреції ангіогенних цитокінів та факторів росту. Локальне та системне введення МСК жирової тканини сприяє збільшенню кількості судин в тканинах з порушенням кровопостачання, призводить до покращення кровотоку в них та зменшенню або зникненню симптомів ішемії, як на моделях ішемії кінцівки так і при інфаркті міокарду [27]. Це пояснюється тим, що ці клітини секретують ангіогенні фактори росту, включаючи і судинний ендотеліальний фактор росту, фактор росту гепатоцитів, та фібробластів які сприяють міграції та проліферації ендотеліальних клітин та їх попередників, а також формуванню нових судин. А також тим, що МСК-ЖТ можуть диференціюватися в гладеньком'язові та ендотеліальні клітини судин, що ростуть, а також стабілізувати їх, виконуючи функцію перицитів [17, 19].

Завдяки високому проліферативному потенціалу МСК стають перспективним матеріалом для лікування захворювань різної етіології, в тому числі і тривалозаживаючих ран. Дані комп'юторної планометрії вказують, на збільшення в 1,6 разів швидкості епітелізації інфікованих ран у тварин після застосування МСК. Зменьшення раневої поверхні спостерігалось з 3-5 доби, тоді як в групі порівняння з 5-7 доби. На 14 добу зникали симптоми запалення. Літературні дані [6, 18] свідчать, що трансплантація МСК знижує мікробне забруднення, купірує запалення і сприяє більш швидкому загоєнню ран. Дослідницькими групами доведена ефективність певної концентрації тромбоцитів при лікуванні пошкоджень м'язів та сухожиль, при загоєнні після операційних ран.

Успішне застосування МСК в комплексній терапії ран обумовлена їх секреторною активністю. МСК виділяють великий спектр цитокінів та ростових факторів, які в свою чергу активують циркулюючі стовбурові клітини в місце пошкодження [20]. Крім цього МСК проявляють імуносупресивну та протизапальну дію. Одним із механізмів реалізації терапевтичного ефекту ММСК, являється трофічна дія, яка безпосередньо пов'язана з секрецією ММСК біологічно активних речовин різних класів. Такі ефекти безпосередньо пов'язані з декретованими МСК біологічно активними речовинами різних класів. Показано, що в кондиційованому МСК середовищі можна ідентифікувати ангіопоетини (Ang-1, Ang-2 та інші), трансформуючі фактори росту β (TGF β1, TGF β3 та інші), матриксні металопротеази (MMP2, MMP3, MMP11 та інші), фактори росту фібробластів (FGF1, FGF2 та інші), різноманітні нейротрофічні білки (NGF, BDNF, GDNF, NENF), специфічні білки матриксу нервової тканини (основний білок мієліну, периферичний мієліновий білок та інші), адипокіни, фактор роста гепатоцитів, гранулоцитарний та макрофагальний колоніє стимулюючий фактори, інтерлейкіни (ІЛ 6-8, 10-12, 15-17D, 18), простогландин E2 (PGE2), фактор некрозу пухлин-α, білки позаклітинного матриксу (протеоглікани, колагени, еластиновий

матрикс, компоненти базальної мембрани) та інші [5, 6, 7, 12].

Основна функція МСК в тканинах – регуляція регенерації. В умовах клітинної терапії раневої поверхні МСК, потрапляючи в зону враження викликають активацію регенеративних процесів тканин за рахунок стимуляції неоангіогенезу, стимуляції проростання нервових волокон, синтезу компонентів позаклітинного матриксу, пригнічення процесів апоптозу, залучення в зону враження стовбурових клітин із периферичної крові, модуляції запалення та імунної відповіді [5, 14, 18, 21].

При сумісному культивуванні МСК з гемопоетичними клітинами in vitro відбувається інгібіція росту Т-клітин, які являються важливими ланками в активації імунної відповіді, модулюють властивості антиген-презентуючих клітин, а також NK-клітин, при цьому лізису клітин не відбувається. Секреція ІЛ10 та PGE2 проявляє інгібуючу дію на макрофаги, Т-клітини та моноцити, що в кінцевому результаті зупиняє запалення. Таким чином, МСК, потрапляючи в уражені місця проявляють інгібуючий вплив [2, 5, 7, 28].

Велика низка літературних джерел вказує на те, що імплантація культивованих мульпотентних мезенхімальних стромальних клітин при довготривало заживаючих переломах та асептичному некрозі кістки сприяє запуску процесів репарації та остеогенезу in situ. Наукові свідчення Зубова Д.А. вказують, що МСК кісткового мозку секретують в культурі цитокіни ІЛ-1, -2, -4, -6, -8 і трансформуючий фактор росту β, які належать до остеоген терапевтичних ліній [8, 27, 28].

При трансплантації МСК у зону ішемії відбувається стимуляція процесів ангіогенезу, як за рахунок ендотеліальних клітин раніше існуючих судин, так і внаслідок стимуляції репаративних процесів і безпосередньої трансформації трансплантованих стовбурових клітин. Крім того, введення МСК зменшує загибель клітин ендотелію в процесі ангіогенезу за умов ішемії. У разі трансплантації МСК в інтактну м'язову тканину, де відсутнє ішемічне ураження клітин, немає біологічно активних речовин, що притаманні даному патологічному процесу, трансплантовані клітини активно перетворюються на тканинні функціонуючі ендотеліальні та м'язові клітини, а в ділянці трансплантації не змінюються, за винятком незначної запальної реакції на початкових стадіях, що спричинена самою трансплантацією [15, 17, 29].

Літературні дані Масгутова та співавторів свідчать, що одноразова трансплантація жирової тканини збагачена стромально-васкулярною фракцією клітин є перспективним для лікування прогресивної ідіоматичної геміатрофії обличча [8, 10, 13] Чаушев та співавтори в своїх наукових працях говорять про позитивний вплив МСК при лікуванні порушень остеогенезу, метахроматичної лейкодистрофії, синдрому Гурлера, хвороби ТПХ, серцево-судинних захворювань [15, 16, 22].

Зен та співавтори показали, що введення ММСК щурам з папаїн-індукованою емфіземою призводить до міграції їх в легені з наступним диференціюванням в альвеоцити II типу, які інгібують процеси апоптозу та попереджають розвиток емфіземи легень [1].

На сьогоднішній день отримані переконливі експериментальні результати, які свідчать, що мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини можуть набувати фенотип інсулін продукуючих клітин, що дає можливість для розробки методів лікування сахарного діабету при їх диференціюванні в панкреатичні β-клітини або інсулінідукуючі клітини [4].

Відома роль МСК кісткового мозку в зниженні вираженості і тяжкості реакції РТПХ. Показано, що мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини мають здатність стимулювати ріст кровоносних судин, в тому числі шляхом секреції ангіогенних факторів росту. Однак різні чинники, включаючи вік пацієнтів, можуть впливати на їх функціональні властивості [21].

Виходячи з вище наведених даних, застосування МСК перспективне для розвитку та покращення схеми лікування раневих поверхонь шкіри, а наведені вище літературні дані допоможуть більш ціле направлено застовувати МСК клініці, та аргументовано формувати схеми їх застосування.

Література:

1. Аверьянов А.В. Экспериментальное лечение аллогенными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками эмфиземы легких у крыс / А. Т. Аверьянов, А. Л. Конапляников, В. Н. Черняев [и др.] // КТТИ.- 2011.- Т. 6, № 4.- С. 48-53.

2. Влияние внеклеточной ДНК периферической крови человека (вкДНК) на длительное культивирование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани / М.С. Коньякова, А.В. Ермаков, С.В. Костюк [и др.] // Цитология . – 2009.- .№9.-С.765-766.

3. Влияние возраста на ангиогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани / А. Ю. Ефименко, Е. Е. Старатина, Н. И. Калинина, Е. В. Парфенова // КТТИ.- 2011.- Т. 6. № 3. – С. 48-57.

4. Выбор условий индукции диференциировки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека в иммуномодулирующие клетки in vitro/ Ю. А. Петренко, С. П. Мазур, В. П. Грищук [и др.] // КТТИ. -2011. – Т. 6, № 1.- С. 73-79.

5. Выделение мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани человека и их характеристика /С.З. Шарифуллина, Н.И. Чупикова, М.С. Ростовская, А.С. Тепляшин // Цитология. – 2007 – №10.- С.842-843.

6. Выделение, культивирование и диференциировка мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани крыс Rattus horvesicus и хомяков Mesocricetus auratus// КТТИ.- 2012.- Т. V7, № 3.- С. 82-87.

7. ДНК – повреждения в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках человека при разных сроках культивирования // А. И. Чаушев, В. А. Шмитина, А. К. Жанас [и др.]// КТТИ. – 2011. – Т.6, № 4. – С. – 39 -41.

8. Зубов Д.А. Новая парадигма : провоспалительные ММСК- 1 и противовоспалительные ММСК-2. Тканевая репарація : взаимодействие ММСК и системы врожденного иммунитета / Д. А. Зубов // Журн. НАМН Украины. – 2013. – Т. 19, додаток : 2013. – конф. молодых ученых, посвящ. 20-ти летию национ. акад. мед наук Украины. – С. 58-59.

9. Индукция нейральной дифференцировки стромальных клеток жировой ткани //Т.В. Лопатина, Н.И. Калинина, А.В. Ревищин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 50-55.
10. Коррекция дефекта мьягких тканей лица с применением аутогенной ткани обогащенной клетками стромально-васкулярной фракции / Р.Ф. Масгутов, А. А. Ридванов, И. И. Салатдимов [и др.] // КТТИ. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 177-179.
11. Механизмы иммуномодулирующего действия мезенхимальных стволовых клеток / Д.И. Иванок, В.В. Турчин, А.Г. Попандопуло, В.К. Гриль // КТТИ.- 2011. – Т 6, № 2. – С. – 27-31.
12. Морфофункциональная характеристика стволовых клеток костного мозга в норме и при патологи / Я.Л. Петровский, Е.Я. Шевела, Е.В. Меняева [и др.] // Материалы конференции «Дни иммунологии в Сибири», 20-21 сент. – Красноярск, 2006. – С. 27-28.
13. Новый подход к оценке остеогенного потенциала мезенхимальных стромальных клеток / А.А. Останинин, Я.Л. Петровский, Е.Я. Шевела, [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 4. – С. 219-226.
15. Особенности иммунодепрессии при хронической реакции трансплантат против хозяина / О.Т.Кудаева, Е.Д. Гаврилова, Е.В. Гойман [и др.] // Иммунопатология. – 2010. – № 4. – С. 199 – 203.
16. Проявление иммунокорегирующего эффекта криоконсервированых клеток фетальной печени разных сроков гестации в условиях развития экспериментальной модели реакции «трансплантант против хозяина / А.Н. Гольцев, Т.Г. Дубрава, Е.Д. Луценко [и др.] // КТТИ.-2010.- Т.5. №3.-С. 45-52 .
17. Системный поход к обеспечению качества мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для клинического применения // КТТИ.- 2011.- Т. 6, № 2. – С. 51-54.
18. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения / А.И. Зорина, И.Я. Бозо, В. И. Зорин [и др.] // КТТИ. – 2010.-С. 15-26.
19. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в норме и при патологии // Е.Я. Шевела, М.А. Тихонова, Е.В. Курганова [и др.] // Материалы 3-ей междун. конф. «Фундаментальные науки в медицине». – Новосибирск, 2007.- С.87.
20. Шварц В.И. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани /В.И. Шварц // Патол. физиологическая и эксперим. терапия. – 2010. – № 3. – С. 45 – 51.
21. Домбровський Д.Б. Потенціал диференціації мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини за умов експерименту / Д.Б. Домбровський // Одес. мед. журнал. – 2009. – № 6 (116) – С.15-19.
22. Шевелев А.С. Реакция «трансплантант против хозяина» и трансплантационная болезнь /А.С. Шевелев. – М.: Медицина, 1976, -218 с.
23. Baharestani M.M. Use of negative pressure wound therapy in the treatment of neonatal and pediatric wounds: a retrospective examination of clinical outcomes / M. M. Baharestani // Ostomy Wound Manage. – 2007. – V. – 53 № 6. P. 75–85.
24. Balmer J.E. Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid / J.E. Balmer, R. Blomhoff // J. Lipid Res.- 2002. – V. 43, № 11. – P.1773-808.
25. Caniano D. A. Wound management with vacuumassisted closure: experience in 51 pediatric patients / D.A. Canino, B. Ruth, S. Teich // J. Pediatr. Surg. – 2005. V. 40 №1. – P.128–132.
26. Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations / V. Falanga // J. Invest. Dermatol.- 1993.-V.100, № 5. – P. 721–725.
27. Ferreira M. C, et al. Complex wounds. Clinics (Sao Paulo) 2006. – V. 61, № 6. – P. 571–578. Fine N. A.Wound healing / N.A. Fine, T. A. Mustoe// Greenfield LJ, Mulholland MW, Lilemoe MD, Oldham KT, eds. Surgery Scientific Principles and Practice. – Lippincott : Williams and Wilkins, 2001.- P. 69–85.
28. Fjimura J., Ogawa R., Mizuno H. et al. Neural differentiation of adipose – derived stem cells isolated from GFP transgenic mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – V. 333, № 1. – P.116-21.
29. Grose R. Wound healing studies in transgenic and knockout mice / R. Grose, S. Werner // Mol Biotechnol. – 2004.- V. 20. – P. 1–19.

Кривокульський Б. Д.
лікар-ординатор
КУТОР «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»
Жулкевич І. В.
доктор медичних наук, професор кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»
Кривокульський Д. Б.
кандидат медичних наук, завідувач гінекологічного відділення
КУТОР «ТОКОД»,
асистент кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
КУТОР «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер»

ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА СИСТЕМОЮ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ НА ОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

Анотація: Стаття присвячення вивченню динамічних змін системи гемостазу у хворих із злоякісними новоутворами жіночих статевих органів, яким проводилось оперативне лікування.

Аннотация: Статья посвящения изучению динамических изменений системы гемостаза у больных с злокачественными новообразованиями женских половых органов, которым проводилось оперативное лечение.

Summary: This article dedication to the study of dynamic changes of hemostasis in patients with malignant tumors of the female genital organs who underwent surgery.

Злоякісні пухлини репродуктивної системи жінок посідають чільне місце в структурі онкологічної захворюваності. Щорічно у світі виявляють 10 млн. нових випадків злоякісних новоутворень, більш ніж 850 тис. з яких це – злоякісні пухлини жіночих статевих органів. У 2012 році згідно національного канцер-реєстру показник захворюваності на рак яєчників в Україні становив 17.1 на 100 тис. жіночого населення, на рак тіла матки – 33,7; рак шийки матки – 29,9 на 100 тис. жіночого населення. Смертність складає: при раку шийки матки – 8,9; раку тіла матки – 8,3; раку яєчників – 9,7 на 100 тис. жіночого населення. Смертність до року складає: раку шийки матки-14,8; раку тіла матки – 12,3; раку яєчників -30,7 на 100 тис. жіночого населення [1, 2, 3].

Однією із переважаючих причин смертності при онкологічних захворюваннях є тромбоз. Висока частота тромбоемболітичних ускладнень у хворих на новоутвори жіночих статевих органів (ЖСО), виникнення пізніх і рецидивуючих тромбоемболій обумовлює необхідність оптимізації антитромботичної терапії і відповідно проведеної превентивної діагностики.

Актуальність теми: У 15-35% онкологічних хворих спостерігаються тромботичні ускладнення. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями репродуктивних органів ускладнення клінічно проявляються тільки у половині випадків, хоча істинна частота їх може бути значно вищою [5, 6, 7].

Патогенетичні механізми, що обумовлюють тромботичні ускладнення у хворих з новоутворами жіночих статевих органів, включають комплекс взаємодії пухлини і системи гемостазу. Власне гіперкоагуляція, індукована пухлинними клітинами є вирішальним фактором внутрішньосудинного тромбоутворення [8, 9, 10, 11]. Хіміотерапія, менопаузальний статус, ожиріння, хірургічне втручання, а також генетично обумовлені і набуті форми тромбофілії здатні призвести до тромботичних ускладнень [12, 13].

Пухлинні клітини виділяють у кров'яне русло речовини з прокоагулянтною активністю, зокрема високоактивний тканинний фактор (TF) і специфічний раковий про коагулянт (CP), що безпосередньо активує X фактор звертання крові [14, 15]. Поряд з активацією прокоагулянтної системи гемостазу, зниження антикоагулянтної і фібринолітичної активності, тромбін пухлинних клітин підвищує адгезію і агрегацію тромбоцитів [16].

Активація системи гемостазу призводить до розвитку хронічного ДВЗ- синдрому у онкологічних хворих [17], що реалізується безпосередньо через зовнішні механізми згортання крові шляхом дії тканинного тромбопластину і ракових прокоагулянтів на фактори VII та X. Шляхи згортання крові у онкологічних хворих наведено на рисунку 1.

Крім цього різні цитокіни, і головним чином, тумор-некротичний фактор шляхом складних взаємодій з тканинним фактором і тромбомодуліном значно підвищують прокоагулянтну і знижують антикоагулянтну і фібринолітичну активність ендотеліальних клітин.

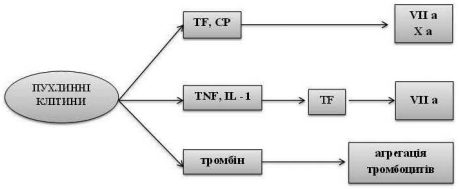


Рис. 1. Шляхи активації згортання крові в онкологічних хворих

TF – тканинний фактор; **CP** – раковий прокоагулянт; **TNF** – тумор некротичний фактор; **IL-1** – інтерлейкін-1.

Пухлинні клітини активують прокоагулянтний ланцюг системи гемостазу за рахунок утворення рецептора фактора V. Цей рецептор з'являється на поверхні пухлинної клітини в пухирцях плазмової мембрани і прискорює формування протромбіназного комплексу (фактор V+фактор X+кальцій+ тромбоцити). В пухлинних клітинах знайдена прокоагулянтна активність, яка має властивості фактора XIII, підсилює міцність сформованого фібрину [18,19,20,21,22]. Одночасно здорова клітина може продукувати прокоагулянтні активності у відповідь на пухлину агресію. Протизапальні цитокініни, в тому числі тумор некротичний фактор (TNF) і інтерлейкін-1 (IL-1), що виділяються пухлинними клітинами, значно підвищують експресію тканинного фактора моноцитів. Дослідження останніх років свідчать, що прокоагулянтна активність тканинного фактору моноцитів і тканинних макрофагів відіграють істотну роль в активації згортання крові у хворих злоякісними новоутворенням [19, 23].

Протизапальні цитокінини, що продукуться пухлиною і клітинами крові порушують регуляцію тромбомодуліну судинних ендотеліальних клітин, підвищують експресію тканинного фактора і інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1 PAI-1) судинного ендотелію. Порушення регулюючої дії ендотелію знижує синтез антитромбіну III і протеїну С печінкою. Це призводить до підсилення прокоагулянтної і зниженню антикоагулянтної і фібринолітичної активності стінки судин, що має істотне значення в формуванні судинних тромбів [24, 25, 26, 27]. Пухлинні клітини можуть безпосередньо впливати і на тромбоцитарний ланцюг системи гемостазу, викликаючи адгезію та агрегацію тромбоцитів і утворення пухлинно-тромбоцитарних мікроемболів. Цей механізм здійснюється в результаті генерації тромбіну мембранами пухлинних клітин, а також підсиленням метаболізму арахідонової кислоти, підвищення рівня фактора Вілебранда [21, 28].

Тканинний фактор (TF), поєднуючись з активованим ним фактором VIIa, утворює міцний прокоагулянтний комплекс. Власне йому, за даними сучасних досліджень, належить головне значення в запуску згортання крові [21, 22, 28, 29]. Таким чином TF, CP пухлинних клітин, TF моноцитів, тканинних макрофагів і ендотеліальних клітин, підвищення агрегації тромбоцитів запускає каскад внутрішньо судинного згортання крові у онкологічних хворих [14, 19, 30].

Комплекс TF–VIIa також активує фактор IX (IXa). Активований фактор IXa при взаємодії з фактором VIIIa, кальцієм і поверхнею тромбоцитарної мембрани перетворює X в Xa фактор і протромбін в тромбін. Тромбін активує тромбоцити, фактор V в Va, фактор XI в XIa і фактор VIII в VIIIa (після відділення фактора VIII від фактора Віллебранда) [31,32,33, 34,35] перетворення фібриногену в фібрин через формування проміжних продуктів фібрин-мономерів.

Мономери фібрину, об'єднуючись створюють нестабільний фібрин. За допомогою фактора XIII нестабільний фібрин перетворюється в стабільний [19, 36]. Тромбін після зв'язування його з тромбомодуліном змінює спрямування своєї дії і вже не запускає згортання, а навпаки, активує протеїн С, який знижує генерацію тромбіну. Для лізису утвореного фібрину і попередження тромбоутворення активується фібринолітична система (фібриноліз). До цієї системи відноситься плазміноген, який зв'язується із згустком фібрину і під дією тканинного активатора плазміногену і урокінази перетворюється в плазмін. Створений плазмін розчиняє нитки фібрину, кінцевими продуктами якого є Е-фрагменти та Д-димер[37]. Активність фібринолізу регулюється інгібіторами «Рисунок 2».

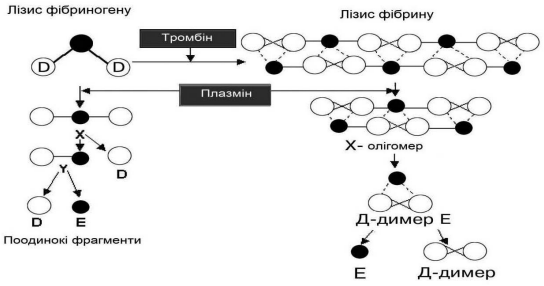


Рис. 2. Ферментативне розчеплення фібрину та утворення Д-димеру

Активація системи гемостазу в результаті дії пухлинних прокоагулянтів, запальних цитокінів, тканинного фактору моноцитів, тканинних макрофагів і ендотеліальних клітин, підвищена функціональна активність тромбоцитів призводить до появи тромбіну і відкладанню фібрину навколо пухлинної тканини, який з одного боку є основним фактором розвитку венозних тромбів, а з другого пов'язаний з пухлинним ростом і метастазуванням.

Сучасні дослідження виявили, що локальне відкладання фібрину створює матрицю для пухлинного росту і ангіогенезу. Пухлинні клітини здатні експресувати на своїй поверхні всі білки необхідні для регуляції фібринолізу. Постійна фібринолітична активність підвищує інвазію пухлинних клітин.

Комплекс TF- VIIa на пухлинних клітинах стимулює перебудову цитоскелету, який регулюється в основному тканинним фактором. Ця реорганізація призводить до збільшення рухливості і адгезії пухлинних клітин. Також тканинний фактор сприяє збільшенню утворення судинного ендотеліального фактора росту і порушує регуляцію тромбоспондину, що має істотне значення в пухлинному ангіогенезі [17, 38]. Таким чином, система гемостазу втягнена в пухлинну прогресію через різні механізми.

Лабораторні ознаки гіперкоагуляції проявляються у 50-70% хворих злоякісними новоутвореннями і у 90% хворих із розпоширеними формами раку. Найчастіше спостерігається скорочення або подовження протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу, підвищення концентрації фібриногену, продуктів деградації

фібриногену [14, 27, 33, 35]. Окремі дослідження виявили збільшення факторів V, VIII, IX та XI згортання крові [22, 39]. У деяких хворих відмічали різного ступеню тромбоцитоз, деякі автори вказують на зниження фібринолітичної активності внаслідок змін рівня фібринолітичних білків [35].

Активація основних ланцюгів системи гемостазу призводить до утворення тромбіну і відкладання фібрину навколо пухлинної тканини [17, 20, 27]. У хворих раком спостерігається активація зовнішнього шляху згортання, як результат викиду в кров тромбопластинових субстанцій, якими насичена пухлинна тканина. Існуючий моніторинг хворих злоякісними новоутвореннями з допомогою рутинних коагуляційних тестів не виявляє ризик розвитку порушення гемостазу в післяопераційному періоді і під час проведення спеціального лікування (хіміотерапіїі), і тільки проведення спеціальних тестів на виявлення молекулярних маркерів тромбофілії (Д- димер, фактор Вілібранда, антитромбін III, протеїн С, РФМК) та вчасно проведені профілактичні заходи можуть попередити підгостре чи хронічне дисиміноване внутрішньосудинне згортання крові.

Мета дослідження: Вивчити динамічні зміни системи гемостазу у хворих із злоякісними новоутворами жіночих статевих органів яким проводилось оперативне лікування.

Матеріали і методи дослідження: Проведено аналіз стану системи гемостазу на доопераційному та ранньому післяопераційному періоді у 60 оперованих хворих з приводу злоякісних пухлинних захворювань ЖСО, із них з діагнозом: рак тіла матки – 36; рак яйників – 16; рак шийки матки – 8 пацієнтів. Середній вік хворих 59,65+1,02 років. Оперативне втручання виконували під загальним знеболенням, всім пацієнтам проводили комплексну профілактику ВТЕУ, яка включала: фармакологічну профілактику – низькомолекулярні гепарини та механічну профілактику – еластична компресія нижніх кінцівок. Активізація пацієнтів здійснювалась на другу добу після операції.

Аналіз стану системи зсідання крові хворих проводили до операції, та 1, 5, 8-у добу після операції. Для характеристики стану гемостазу визначали: коагулограму, час зсідання плазми крові – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і протромбіновий час (ПЧ). Маркери тромбофілії визначали за рівенем фібриногену і Д-димеру (ДД), для характеристики антикоагулянтної ланки – визначали активність протеїну С (ПС). Статистичний аналіз проводили в пакеті ,,Statgraph» (v.3.0). Критерієм спростування «нульової» гіпотези обрано роба стичний критерій Левеана-Форсайта.

Результати й обговорення: Проведено динамічний контроль стану гемостазу в оперованих з приводу злоякісних новоутворів ЖСО. У хворих з новоутворами ЖСО виявлені лабораторні ознаки гіперкоагуляції відносно до референтних норм. Найбільш часто спостерігали скорочення АЧТЧ і збільшення концентрації фібриногену, що свідчить про активацію прокоагулянтної ланки системи згортання крові. Активація прокоагулянтоної і тромбоцитарної ланки системи гемостазу у хворих з злоякісними новоутворами ЖСО супроводжується зниженням антитромбінової активності плазми, зокрема рівня протеїну С. У хворих до операції спостерігається гіперкоагуляція з ознаками хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС). Дані наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Зміни показників гемостазу у хворих на злоякісні пухлинні захворювання ЖСО

Показники	До операції n-60	1 доба n-60	5 доба n-60	8 доба n-60
Час рекальцифікації	65,27±4,52	67,94±5,41	65,73±5,02	78,96±3,14
АЧТЧ	31,12±1,30	35,05±1,31*	31,61±3,33	30,78±1,44
ТЧ,	25,14±1,32Δ	26,08±0,54Δ	25,04±1,22Δ	26,26±1,91Δ
Протромбінове співвідношення	80,60+0,97	78,57+0,82	81,92+0,84	82,38+0,89
МНО	2,42±0,21Δ	2,96±0,34Δ	3,25±1,01Δ	3,98±1,06Δ
ФГ	4,24±0,62	3,26±0,51	5,84±0,72Δ	4,66±0,63Δ
ПЧ,	14,73±0,81	14,64±0,42	13,43±0,71	14,02±0,91
Д-димер	434,52±62,35	517,33±58,4*	512,60±49,75*	491,18±40,18
АТ III,	77,92±3,83	75,64±4,32	78,67±7,13	69,42±4,01

Δ – достовірні (p<0.05) зміни по відношенню до референтних норм
** – достовірні (p<0.05) зміни по відношенню до доопераційних показників*

Встановлено – до операції час зсідання в тесті ПЧ подовжений у 35 хворих, що становить 58%, а АЧТЧ скорочено у 19 хворих- 32%, що свідчить про дисбаланс між ланками системи гемостазу, які посилюються при операції. Підвищення рівня Д-димеру вказує на утворення фібрину в плазмі крові та його лізис незалежно від локалізації тромбу, його об'єму та причини утворення. У 14 (24%) пацієнтів показник Д-димеру в плазмі крові перевищував норму до операції, що свідчить про

активацію системи зсідання крові та загрозу розвитку тромботичних ускладнень, особливо у хворих на рак тіла матки та рак яйників. Під час операції в кровотік вивільняється тканинний фактор, який запускає процес активації факторів згортання крові, що є додатковим чинником розвитку тромбозу і тромбоемболічних ускладнень. Підвищення Д-димеру спостерігалось у 35 (58%) хворих після операції на 1-5 добу, на 8-добу підвищений рівень Д- димеру відмічався у 25 (42%) хворих.

Висновки: 1. Найбільш чутливими тестами для виявлення групи ризику у жінок з новоутворами ЖСО являється АЧТЧ, ТЧ, ФГ, ПЧ.

2. Включення визначення Д-димеру до загальноприйнятих доопераційних обстежень дозволяє з більшою ймовірністю виявити групи ризику на тромботичні ускладнення. Проведені нами дослідження стану системи гемостазу у хворих на пухлинні захворювання ЖСО дозволяють виявити загрозу розвитку післяопераційних тромботичних ускладнень та спрямувати зусилля на профілактику останніх.

Перспективи подальших досліджень: удосконалити принципи профілактики у хворих на рак жіночих статевих органів дисемінованого внутрішньо судинного згортання крові в післяопераційному періоді та в процесі спецлікування (хіміотерапії).

Література:

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 12 – «Рак в Україні, 2009-2010». – За ред. І.Б. Щепоткіна. – К, 2011. – 105с.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 – «Рак в Україні, 2010-2011». – За ред. І.Б. Щепоткіна. – К, 2012. – 104с.
3. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14 – «Рак в Україні, 2011-2012». – За ред. І.Б. Щепоткіна. – К, 2013. – С. 102с.
4. Lyman GH. The incidence of venous thromboembolism in cancer patients: a real-world analysis. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Jan;10(1):40
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдимед, 2001. 134 с.
6. Савльев В.С., Чазов Е.И, Гусев Е.И., Кириенко А.И и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений// Флеюология.- 2010. – Т. 4. Вып 2. – С. 3-37
7. Geerts W.,Pineo G., Heit H. et al. Prevention of venous thromboembolism// Chest. – 2008. – № 133. – P. 381-453.
8. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients //International Surgical Thrombosis Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients» (abstract). – Greece, 2007.
9. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy//Chest.- 2004. – V. 126 (Suppl).-P.338S-400S.
10. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K Thrombosis and cancer.// American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting. 2005. – May 13-17.-P. 748- 577.
11. Schmitt M., Kuhn W., Hardee N., Grief H. Thrombophilic state in breast cancer// Seminars in double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract)//Blood.-2003. – V.102. – P.15a.
12. Баркаган З.С. //Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных.// Тер. Архив 1997 – № 7. – С.65-67
13. Li R, Zhou YS, Jia Y, Li ZG. [Analysis of risk factors in development of thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome]. Beijing Da Xue Xue Bao. 2012 Oct 18;44(5):788-91. Chinese.
14. S Noble, J Pasi. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. Br J Cancer. 2010 April 13; 102(Suppl 1): S2–S9. Published online 2010 April 13. doi: 10.1038/sj.bjc.6605599
15. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Lyman GH, Le Gal G, Lee AY; Venous thromboembolism in cancer clinical trials: recommendation for standardized reporting and analysis. subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2012 Dec;10(12):2599-601
16. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005.-208 с.
17. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии.- М.: Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
18. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови – М., 1978.
19. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // Crit Rev Oncol Hematol. – 2004 Jun. – 50 (3). – P. 187-196.
20. Charles T. Esmon. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. Blood Rev. Author manuscript; available in PMC 2010 March 1.Published in final edited form as: Blood Rev. 2009 September; 23(5): 225–229. doi: 10.1016/j.blre.2009.07.002
21. Eilertsen K.E., Osterud B. Tissue factor: pathophisiolody and cellular biology // Bood Coagul. Fibrinolysis. – 2004. – V.15 (7). – P. 521-538
22. Raj S. Kasthuri, Mark B. Taubman, Nigel Mackman. Role of Tissue Factor in Cancer. J Clin Oncol. 2009 October 10; 27(29): 4834–4838.
23. Michael B. Streiff, Paula L. et al. J Natl Compr Canc Netw. Venous Thromboembolic Disease: Clinical Practice Guidelines in Oncology.Published in final edited form as: J Natl Compr Canc Netw. 2011 July 1; 9(7): 714–777.
24. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.Физиология и патофизиология эндотелия//Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция // Под ред. Н.Н.Петрищева, СПб., 2003. С. 4-38.
25. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови: Пер. с англ.- М.: СПб. Издательство БИНОМ –Лабаратория знаний, 2009.-320с.
26. Alok A. Khorana, Michael B. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action. J Clin Oncol. 2009 October 10; 27(29): 4919–4926..
27. Freesia Horsted, Joe West, Matthew J. Grainge. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis PLoS Med. 2012 July; 9(7): e1001275.
28. Alfonso J. Tafur, Henna Kalsi, et al. Mayo Clin Proc The Association of Active Cancer With Venous Thromboembolism Location: A Population-Based Study. 2011 January; 86(1): 25–30.

29. Rao L.V.M., Nor fang O., Hoang A.D., Pendurthi U.R. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor Vila/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/ factor Xa- induced inhibition of factor Vila/ tissue factor activity//Blood.-1995.- V.85.-P.121-129.
30. Roberts HR, Monroe DM, Oliver J.A. et al. Newer concepts of blood coagulation // Haemophilia. –1998. – V.4.-P.331-334.
31. Falanga A., Vignoli A. Venous thromboembolism in oncology // Eksp. Oncol. – 2004. – V. 26 (1). – P. 11-14.
32. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. – Чита, 2004.230 с.
33. Colman R.W. Biologic activities of the contact factors in vivo // Thromb-Haemost. – 1999. – V.82 .– P. 1568-1577.
34. Deyan Luo, Frank M. Szaba, Lawrence W. at al. Factor XI-Deficient Mice Display Reduced Inflammation, Coagulopathy, and Bacterial Growth during Listeriosis Infect Immun. 2012 January; 80(1): 91–99. doi: 10.1128/IAI.05568-11
35. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз.- М.: Ньюдиамед, 2004.- 140с.
36. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей).- СПб.: Издательство СПбМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005.- 92с.
37. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза.-М., 1999. -196с.
38. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии.- М.: Ньюдиамед, 2000.- 148 с.
39. William M. Semchuk, Catherine Sperlich. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Can Pharm J (Ott) 2012 January; 145(1): 24–29.e1. doi: 10.3821/1913-701X-145.1.24
40. Charles W. Francis Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Cancer J Clin Oncol. 2009 October 10; 27(29): 4874–4880.

Кулініч В. С.
аспірант кафедри терапії та нефрології
Харківської медичної академії післядипломної освіти

ПАТОГЕНЕТИЧНА І ПРОГНОСТИНА РОЛЬ ДИССИНХРОНІЇ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Анотація: Огляд присвячено сучасним уявленням ролі диссинхронії в кардіальних механізмах розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Показані механізми реалізації диссинхронії серця, її взаємозв'язок зі структурно-функціональним станом міокарда, а також ефективність серцевої ресинхронізуючої терапії і вплив на прогноз хворих з ХСН.

Аннотация: Обзор посвящен современным представлениям роли диссинхронии в кардиальных механизмах развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Показаны механизмы реализации диссинхронии сердца, ее взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда, а также эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии и влияние на прогноз больных с ХСН.

Summary: This review is devoted to the role of the modern concepts of dyssynchrony in the cardiac mechanisms of development and progression of chronic heart failure. The mechanisms of realization of heart dyssynchrony, its relationship with the structural and functional state of the myocardium, as well as the effectiveness of cardiac resynchronization therapy and the effect on prognosis of patients with CHF have been showen.

Як відомо, одним з основних етіологічних чинників розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) виступає ішемічна хвороба серця (ІХС) [5]. За даними російських дослідників [8] 59% випадків ХСН виникають внаслідок ІХС. Серед населення України у віці 60-69 років ХСН діагностується у 4,5-6,2% обстежених, а п'ятирічна смертність від цієї патології складає 62% серед чоловіків і 43% серед жінок [5]. Саме ІХС в 70% випадків виступає головним етіологічним чинником некомпенсованої ХСН. Варто відмітити, що у виникненні і прогресуванні ХСН ішемічної етіології відіграють роль як симптомні, так і безсимптомні форми ІХС. У більшості випадків у одного хворого спостерігається поєднання як больової, так і безбольової ішемії міокарда (БІМ) (20-25 % припадає на напади стенокардії і 75-80 % - на епізоди БІМ). БІМ вважається несприятливим прогностичним чинником і підвищує ризик виникнення раптової смерті в 5-6 разів, аритмії в 2 рази, ХСН в 1,5 раза. БІМ також асоціюється з більш частим розвитком дилатації і гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), більш високим функціональним класом (ФК) ХСН [4]. Вплив гострої й хронічної ішемії на міокард ЛШ проявляється по-різному. Так, якщо гостра ішемія міокарда не призводить до коронарної смерті, то спричиняє появу великої ділянки асинергії міокарда, яка поряд з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпато-адреналової системи обумовлює ремоделювання ЛШ, розвиток серцевої недостатності. Хронічна ішемія міокарда, в свою чергу, спричиняє розвиток дифузного кардіосклерозу, ремоделювання серця з виникненням ішемічної кардіоміопатії, і, врешті решт, прогресування ХСН [3]. Ремоделювання ЛШ, обумовлене хронічною ішемією міокарда, завжди асоціюється з активацією РААС, що в свою чергу, сприяє розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і його дифузному фіброзуванню [5].

Глобальна скоротливість шлуночків серця, яка визначається при ехокардіографії, залежить не тільки від стану локальної скоротливості, але й від синхронності скорочення окремих ділянок міокарда шлуночків. Диссинхронія серця виявляється у більшої кількості пацієнтів з ХСН, в значній мірі погіршує перебіг захворювання і є несприятливим прогностичним чинником [8]. Диссинхронія проявляється порушенням локальної скоротливості міокарда, а також подовженням часу ізоволюмічного скорочення з більш пізнім відкриттям і закриттям аортального клапана й відкриттям мітрального клапана, що призводить до скорочення часу діастолічного наповнення ЛШ [1].

Як відомо, в нормі обидва шлуночки серця працюють синхронно з невеликою затримкою після скорочення передсердь. При ХСН у багатьох пацієнтів спостерігається порушення проведення збудження до шлуночків (блокада ніжок пучка Гіса). В результаті ЛШ і правий шлуночок (ПШ) втрачають синхронність в роботі, а стінки ЛШ скорочуються асинхронно, знижуючи ефективність насосної функції серця і вимушуючи кров, в буквальному сенсі «хлюпатися» всередині камери шлуночка [6]. У таких випадках серце збільшує частоту скорочень для забезпечення постачання крові в органи, щоб задовольнити потреби організму. При цьому збільшується навантаження на серце, що сприяє прогресуванню ремоделювання і ХСН.

Приблизно у 15% пацієнтів, які страждають на ХСН і більш, ніж у 30% пацієнтів з помірними або значно вираженими симптомами ХСН патологічний процес спричиняє не тільки зниження скоротливості міокарда, але й зміни у провідній системі серця, що призводять до вираженої затримки початку систоли ПШ і ЛШ (частіше це блокада лівої ножки пучка Гіса (БЛНПГ)) [16].

У здорових людей система Гіса-Пуркіньє достатньо рівномірно проводить потенціал дії до усіх частин серця, що забезпечує швидке і однорідне скорочення ЛШ. Сповільнення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді БЛНПГ може призводити до механічної диссинхронії роботи ЛШ [29]. Порушення внутрішньошлуночкової провідності, при яких тривалість комплексу QRS електро-

кардіограми (ЕКГ) складає ≥120 мс, зустрічається у 30% пацієнтів з помірно вираженою ХСН [14]. Диссинхронія веде до значного зниження енергетичної ефективності роботи серця, що виражається у зменшенні його систолічної функції, в той час як метаболічні потреби збільшуються [2].

У багатьох пацієнтів із ХСН відмічається зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ – за даними регістру Euro Heart Failure Survey у 36% залучених хворих показник знаходиться на рівні 35% і нижче, в 41% пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ мають ширину комплексу QRS ≥120 мс, причому у 17% із них ширина комплексу QRS досягає 150 мс і більше [20].

Вперше ретроспективний аналіз невеликої когорти пацієнтів з ХСН (248 чоловік з ФВ ЛШ ≤ 35%) із рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) Val-HeFT продемонстрував вірогідне підвищення ризику смерті при збільшенні тривалості комплексу QRS ≥120 мс і максимальне підвищення такого ризику у пацієнтів з тривалістю комплексу QRS ≥160 мс [18]. Схожий зв'язок між шириною комплексу QRS і ризиком смерті був знайдений при аналізі 3654 пацієнтів з ФВ ЛШ ≤ 35%, залучених у РКД VEST (Vesnarinone Trial) [7]. При цьому в умовах багатофакторного аналізу розширення комплексу QRS опинилося незалежним предиктором смерті поряд з такими класичними чинниками ризику, як величина ФВ ЛШ і вік.

Ураховуючи, що розширення комплексу QRS ≥120 мс, як правило, пов'язано з наявністю блокад ніжок пучка Гіса, виникає питання: чи може морфологія комплексу QRS впливати на точність стратифікації ризику смерті пацієнта? Наприклад, ретроспективний багатофакторний аналіз РКД CHARMпоказав, що наявність блокади однієї із ніжок пучка Гіса підвищує ризик смерті пацієнтів з ХСН [17].

Суть порушень синхронної роботи шлуночків при повній БЛНПГ можна свести до наступного. Затримка активації ЛШ через міжшлуночкову перетинку (МШП) призводить до вираженого асинхронізму початку скорочення лівого й правого шлуночків, причому ця затримка може складати 85 мс (в нормі ця різниця не перевищує 6 мс). Десинхронізація роботи шлуночків сприяє зміні градієнту тиску між ними. Окрім цього, спостерігається також внутрішньошлуночковий асинхронізм, пов'язаний з більш пізньою активацією нижніх і бокових відділів ЛШ по відношенню до активації передньої частини МШП. Якщо ці порушення є вираженими, то МШП скорочується в момент, коли бокова стінка ЛШ розслаблюється. Таке асинхронне скорочення протилежних стінок ЛШ також робить свій внесок у зменшення серцевого викиду [25].

Оскільки проведення імпульсу в атріовентрикулярному вузлі порушено, спостерігається затримка часу скорочення лівого передсердя (ЛП) і ЛШ. Систола передсердя нерідко співпадає за часом з періодом раннього пасивного наповнення. Прогресування невідповідності за часом скорочення ЛП і закінчення систоли шлуночків сприяє збільшенню градієнту тиску між ЛП і ЛШ, що супроводжується появою мітральної регургітації (МР). Остання може виникати внаслідок ішемії або фіброзу папілярного апарату, дисфункція якого є причиною МР [26]. В свою чергу, МР асоціюється з підвищенням лівошлуночкового тиску наповнення, котре прискорює збільшення порожнини ЛШ і зниження його скорочувальної спроможності. При надто великій затримці стулки мітрального клапана залишаються незачиненими належним чином в період самого початку систоли ЛШ (пресистолічна МР). Затримка закриття аортального і мітрального клапанів, в свою чергу, веде до скорочення часу діастолічного наповнення ЛШ і його діастолічної функції. З часом збільшується кінцево-діастолічний розмір ЛШ і знижується серцевий викид, чому сприяє підвищення ступеня МР [21].

Сама МР є незалежним предиктором виживання пацієнтів з ХСН і віддаленої ефективності серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ), що використовується з метою корекції диссинхронії і передбачає проведення синхронної стимуляції обох шлуночків (бівентрикулярної стимуляції), яка частіш за все поєднується зі стимуляцією правого передсердя (ПП) (трьохкамерна стимуляція) [7]. Показано, що помірно виражена (+) і виражена (++) МР суттєво збільшує як загальну, так і серцево-судинну смертність (на 56 % і 88 % відповідно) упродовж 72 місяців після СРТ на відміну від пацієнтів без МР [11].

Особливо важливою стає оцінка впливу ширини і морфології комплексу QRS на прогноз хворих із ХСН після впровадження в клінічну практику методу СРТ. На сьогодні доведено, що трьохкамерна стимуляція серця дозволяє покращити прогноз хворих на ХСН з широкими комплексами QRS, причому в найбільшому ступені саме при БЛНПГ [31].

За існуючими даними, потреба в СРТ виникає приблизно у 400 пацієнтів на мільйон населення щорічно, тобто в країнах Європейської Спільноти необхідність в такому лікуванні щорічно з'являється приблизно у 400 тисяч хворих [20].

Доведено, що СРТ при ХСН допомагає відновити атріовентрикулярну, між- і внутрішньошлуночкову синхронність, покращує функцію ЛШ, знижує вираженість МР та сприяє зворотному ремоделюванню міокарда ЛШ, завдяки чому збільшуються час його наповнення і ФВ, а також зменшуються кінцевий діастолічний і систолічний об'єми ЛШ, і тяжкість дискінезії МШП [12]. Доведено спроможність СРТ у покращенні прогнозу для життя у хворих на ХСН і за оцінкою Европейського кардіологічного товариства рівень річної смертності у пацієнтів на СРТ не перевищує 10 % [10].

У новому керівництві European Society of Cardiology і European Heart Rhytm Association щодо визначення показань до електрокардіостимуляції (ЕКС) і СРТ (2013) [15] при оцінці показань до призначення СРТ хворі на ХСН розподіляються на два великих класа – пацієнти з синусовим ритмом (СР) і фібриляцією передсердь (ФП). Згідно з рекомендаціями нового керівництва у пацієнтів з ХСН

і СР з ФВ ЛШ ≤ 35%, у яких симптоми II, III і амбулаторного IV ФК за Нью-Йоркською класифікацією Американської Асоціації Серця (NYHA) зберігаються, незважаючи на проведення оптимальної медикаментозної терапії, СРТ рекомендована при наявності БЛНПГ з QRS ≥150 мс (I, A) або 120-150 мс (I, B). СРТ повинна розглядатися у пацієнтів без БЛНПГ при QRS ≥150 мс (IIa, B). СРТ може розглядатися при відсутності БЛНПГ при QRS 120-150 мс (IIb, B). СРТ не рекомендується при QRS ≤ 120 мс (III, B).

У хворих з ФП проведення СРТ може розглядатися у двох ситуаціях:

– при поєднанні ФП з помірно тяжкою і тяжкою ХСН та гемодинамічними показаннями до СРТ;

– у пацієнтів з високою частотою скорочення шлуночків і дисфункцією ЛШ, яка виправдовує стратегію суворого контролю частоти шлуночкових скорочень з абляцією атріовентрикулярного вузла.

Незважаючи на очевидну ефективність застосування СРТ у хворих на ХСН, рефрактерних до оптимальної комбінованої медикаментозної терапії, використання цього методу недостатньо навіть у провідних клініках світу. Наприклад, за даними бельгійського регістру [13], 25 % осіб, госпіталізованих з приводу епізодів декомпенсації і маючих ХСН III-IV ФК тяжкості, являються потенційними кандидатурами для СРТ, але тільки одному з чотирьох імплантується ЕКС. 14 % хворих з ФВ ЛШ ≤ 35% отримують даний варіант терапії, а у США – всього 4,8 % [23]. Слід ураховувати той факт, що сама СРТ може провокувати диссинхронію міокарда, якщо ЕКС імплантується пацієнтам без суттєвої механічної диссинхронії ЛШ [24].

Ураховуючи високу коштовність СРТ, застосування цього методу у хворих з показаннями для його проведення сьогодні здається романтичною ідеєю. В той же час за останніми даними Європейської асоціації виробників ЕКС, в Європі щорічно імплантується 355 тисяч ЕКС (878 на 1 млн. мешканців). Схожі дані наводять й американці (288 тисяч ЕКС щорічно, або 990 на 1 млн. населення) [27].

Отже, низка аспектів патогенезу ХСН, зокрема, диссинхронії міокарда, доки недостатньо досліджена і мало відома практикуючим лікарям. Взаємозв'язок порушень провідності й диссинхронії серця багаторазово описувався в літературі і не викликає сумнівів. Однак подальше вивчення цього взаємозв'язку залишається актуальним, оскільки як свідчать багато досліджень, факт наявності у пацієнта широкого комплексу QRS не завжди супроводжується явищами механічної диссинхронії, також є певний відсоток пацієнтів з вузьким комплексом QRS і наявністю механічної диссинхронії. Імовірно, це пояснюється різними механізмами її виникнення [19]. Перший механізм реалізації диссинхронії – це затримка електричної активації однієї ділянки міокарда порівняно з іншою. Класичний приклад – це БЛНПГ, коли електричне збудження спочатку охопичує ділянку перетинки, а потім за допомогою інтраміокардіального проведення сповільнено розповсюджується на бокову стінку. Другий механізм розвитку диссинхронії має місце при нормальній електричній активації серця і може бути індукований патологічним постнавантаженням на серце [28].

Що стосується блокади правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ), то вона визначає найбільш несприятливий прогноз, в той час як БЛНПГ, хоча і свідчить про підвищений ризик смерті, але не є незалежним її предиктором за даними багатофакторних аналізів [9, 30]. Однією із причин зростаючої ролі БПНПГ в прогнозі хворих на ХСН може бути той факт, що з появою сучасних методів лікування (в першу чергу бета-адреноблокаторів) ризик смерті пацієнтів з дисфункцією ЛШ, маркером якої є БЛНПГ знизився, а результати лікування ХСН з переважною дисфункцією ПШ, при якій частіше зустрічається БПНПГ [22] не настільки покращились. Другою причиною може бути той факт, що БПНПГ є предиктором смерті у пацієнтів з дисфункцією ЛШ і у таких пацієнтів поява БПНПГ може свідчити про приєднання до недостатності ЛШ дисфункції ПШ, що в значній мірі погіршує прогноз. Той факт, що в багатофакторних аналізах останніх років БЛНПГ не показала незалежного впливу на смертність можна пояснити і одночасним використанням більш специфічних маркерів дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ, кінцево-систолічного розміру ЛШ, МР), в той час як вплив БПНПГ опиняється незалежним предиктором за причиною недорахунку функції ПШ, оскільки подібна оцінка утруднена у зв'язку з анатомічними особливостями.

Таким чином, незважаючи на проведення оптимальної медикаментозної терапії, прогноз пацієнтів з тяжкою ХСН, низькою ФВ ЛШ і широким комплексом QRS залишається несприятливим, а застосування немедикаментозних засобів, зокрема СРТ у цих пацієнтів уявляється найбільш виправданим.

Література:

1. Атрощенко Е.С. Проблемы и перспективы ресинхронизирующей терапии больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 2 (58) . – С. 124-127.

2. Атрощенко Е.С., Романовский Д.В. Сердечная ресинхронизирующая терапия // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 44-49.

3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Е. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 432с.

4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Долженко Е.В. и соавт. Безболевая ишемия миокарда // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 97-102.

5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелек А.Н., Адаричев В.В. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95-106.

6. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – М.: Абис, – 2007. – 128 с.
7. Мареев Ю.В. Место ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 5 (67). – С. 297-301.
8. Фишман А.Ю. Чесникова А.И. Особенности развития и коррекции диссинхронии сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 205-211.
9. Barsheshet A., Goldenberg J., Garty M. et al. Relation of bundle branch block to long-term (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107, № 4. – P. 540-544.
10. Bogale N., Witte K., Priori S. et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 974-983.
11. Capriani M., Landolina M., Oliva F. et al. Cardiac resynchronization therapy: does baseline mitral regurgitation grade impact outcome? // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 11., Suppl. 1. – Abstr. – P. 210.
12. Cleland J., Tageldien A., Buga L et. al. Should we be trying to define responders to cardiac resynchronization therapy? // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 3. – P. 541-549.
13. De Sutter J., Weytjens C., Van de Veine N. et. al. Prevalence of potential cardiac resynchronization therapy candidates and actual use of cardiac resynchronization therapy in patients hospitalized for heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 412-415.
14. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. et. al. Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 1143-1153.
15. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281-2329.
16. Hadhioo M., Bagherzader A., Fazelifar A.F. et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS duration // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 616-622.
17. Hawkins N.M., Wang D., McMurray J.J. et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 510-517.
18. Hofmann M., Bauer R., Handrock R. et al. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT // J. Card. Fail. – 2005. – Vol. 11, № 7. – P. 523-528.
19. Kass D.A. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 12-17.
20. Khan N., Goode K., Cleland J. et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 491-501.
21. Konzaki H., Bazaz R., Schwartzman D. et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: a short-term prospective study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.44. – P. 1619-1625.
22. Ocal A., Yildirim N., Orbakir C. et al. Right bundle branch block: a new parameter revealing the progression rate of mitral stenosis // Cardiology. – 2006. – Vol. 105, № 1. – P. 219-222.
23. Piccine J.P., Hermandez A.F., Dai D. et al. from the Get with Guidelines Steering Committee and Hospitals. Use of cardiac resynchronization therapy in patients hospitalized with heart failure // Circulation. – 2008. – Vol.118. – P. 296-933.
24. Singh J. The impact cardiac resynchronization therapy in patients without lrft ventricular dyssynchrony // Cardiac Rhythm News. – 2012. – Issue 16. – P. 8.
25. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2385-2395.
26. Uemura T., Otsuji Y., Nakashiki K. et al. Papillary muscle desfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal interior left ventricular remodeling: insight from tissue Doppler strain imaging // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol.46. – P. 113-119.
27. Valzania C., Gadler F., Boriani G., Eriksson M.J. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial contractile reserve during exercise // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 14. – P. 406-411.
28. Wang J., Kurrelmeyer K.M., Torre-Amione G., Nagueh S.F., Systolyc and diastolic heart failure and the effect of medical therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.49, № 1. – P. 88-96.
29. Wilson S.B., Leung A.A., Ghary W.A., et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Heart Rhythm. – 2011. – Vol.8. – P. 1088-1094.
30. Wongcharoen W., Phrommintikul A., Kanjana-Vanit R. et al. Complete right bundle branch block predicts mortality in Thai patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction // J. Med. Assoc. Thai. – 2010. – Vol.93, № 4. – P. 413-419.
31. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) // Circulation. – 2011. – Vol.123, № 10. – P. 1061-1072.

Мирович Е. Д.
доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького,
заместитель главного врача по родовспоможению ЦГКБ № 6 г. Донецка
Багликова А. Э.
заведующий отделением патологии беременности ЦГКБ № 6 г. Донецка
Егорова М. А.
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького
Карандей Ж. В.
врач-ординатор отделения патологии беременности ЦГКБ № 6 г. Донецка

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Аннотация: Проведено комплексное обследование 46 беременных с внутрипеченочным холестазом беременных и 40 женщин с физиологически протекающей беременностью. Выявлены факторы риска развития данной патологии. Представлена клиническая картина, состояние лабораторных показателей, особенности течения беременности, родов, состояния фетоплацентарной системы, раннего неонатального периода.

Анотація: Проведено комплексне обстеження 46 вагітних з внутрішньопечінковим холестазом вагітних і 40 жінок з фізіологічною вагітністю. Виявлені чинники ризику розвитку даної патології. Представлена клінічна картина, стан лабораторних показників, особливості перебігу вагітності та пологів, стану фетоплацентарної системи, раннього неонатального періоду.

Summary: Complex investigation of 46 pregnant women with intrahepatic cholestasis and 40 women with physiologically proceeding pregnancy has been carried out. Risk factors of the given pathology development have been revealed. Clinical picture, state of laboratory indicators features of pregnancy development, condition of fetoplacental system and early neonatal period have been presented.

Актуальность темы. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ; ранее применялись термины «холестатический гепатоз беременных», «доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «зуд беременных») – осложнение второй половины беременности, сопровождающееся интенсивным кожным зудом и желтухой, не связанное с вирусной инфекцией и полностью регрессирующее после родоразрешения. Это состояние представляет практический интерес вследствие того, что вопросы этиологии, патогенеза, факторы риска развития синдрома, принципы его терапии и профилактики носят дискуссионный характер. Частота ВХБ определяется географическими и этническими различиями и колеблется от 0,1 до 2% случаев [1, 2] среди беременных в Европе, Северной Америке и в Австралии и от 9,2 до 15,6 % – в южноамериканских странах (Боливия, Чили) (рис. 1). Это свидетельствует о влиянии генетических факторов на патогенез данной патологии. Внутрипеченочный холестаз беременных развивается в 80-90% случаев в III триместре [1, 3, 4].

Патогенез ВХБ точно не установлен, однако предполагают, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены. Считают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, стимулирует влияние образования желчи и ингибирует ее выделение. Беременность, таким образом, играет роль триггерного фактора – известно, что к концу нормальной беременности содержание эстрогенов в организме увеличивается в 1000 раз [1, 3]. Снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Повышение уровня эстрогенов коррелирует с развитием кожного зуда. В основе клинических проявлений ВХБ лежит 3 основных патогенетических фактора: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, а также токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные канальцы [2, 4, 5].

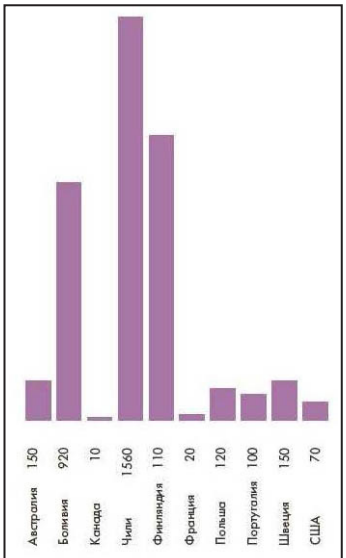


Рис. 1. Распространенность ВХБ в различных странах на 10000 беременностей (З. А. Горшкова, 2005)

Актуальность проблемы внутрипеченочного холестаза беременных заключается в увеличении частоты преждевременных родов, дистресс синдрома и внутриутробной гибели плода, повышении удельного веса выраженных послеродовых кровотечений. В тяжелых случаях могут развиться ДВС-синдром, почечно-печеночная недостаточность,

переход данного заболевания в холелитиаз, хронический холецистогепатит и холангиогепатит, хронический гепатит [3, 4, 6].

Цель исследования: определить особенности клинического течения беременности, родов, послеродового, раннего неонатального периода у беременных с внутрипеченочным холестазом, выявить факторы риска развития данного заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ особенностей клинического течения беременности, родов, послеродового, раннего неонатального периода у 46 женщин, которым был верифицирован внутрипеченочный холестаз беременных, находившихся в отделении патологии беременных ЦГКБ №6 г. Донецка с 2010 по 2013 гг. Все женщины были родоразрешены в этой же клинике.

Критериями включения пациенток в исследование явились: наличие у беременной достоверного диагноза внутрипеченочного холестаза, подтвержденного клиническими и лабораторными данными; отсутствие у беременной других заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся синдромом внутрипеченочного холестаза: первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, обструкции желчевыводящих путей, подозрения на острый вирусный гепатит или высокую степень активности хронического вирусного гепатита.

Контрольную группу составили 40 соматически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью.

Степень тяжести ВХБ оценивалась по специальной балльной шкале (Осадченко Е.Ю. и соавт., 2000) (табл. 1).

Таблица 1

Оценка степени тяжести ВХБ

Симптомы	Баллы
Кожный зуд	
• Незначительный, локализованного характера (живот, ладони, разгибательные поверхности суставов)	1
• Генерализованный, с нарушением сна	2
• Интенсивный, нестерпимый, приводящий к депрессии, нарушению общего состояния	4
Состояние кожи и слизистых оболочек	
• Нормальное	0
• Субиктеричность	2
• Желтуха	4
Острая почечная недостаточность	
• Нет	0
• Есть	8
Усиление эхогенности печени при УЗИ	
• Нет	0
• Есть	6
Повышение сывороточной активности ЩФ, МЕ/мл	
• Менее 378	2
• 378-630	4
• 630 и более	6
Повышение сывороточной концентрации общего билирубина, мкмоль/л	
• Менее 30	2
• 30-60	4
• Более 60	6
Фракции ЛП	
Соответствуют норме	0
Увеличение уровня пре-β-ЛП	4
Увеличение уровня пре-β-ЛП свыше 30%, формирование монофазной кривой β-липопротеиды – α-ЛП	8

Сумма баллов менее 10 свидетельствовала о легкой степени ВХБ, от 20 до 25 – о ВХБ средней тяжести, более 25 – о тяжелом ВХБ.

Всем беременным проводили ультразвуковой скрининг, оценивали кровоток в системе мать–плацента–плод методом допплерометрии. Мониторное наблюдение за состоянием плода в III триместре осуществлялось с помощью антенатальной кардиотокографии.

При морфологическом анализе тканей последов применялись макроскопические, морфометрические и гистологические методы исследования (с

окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином) плаценты, плодных оболочек и пуповины.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного корреляционного анализа с использованием статистического критерия Стьюдента для сравнения связанных , зависимых выборок, критерия $\chi 2$ и точного критерия Фишера для оценки значимости расхождения изучаемых частот в обследуемых группах. Отличие показателей считали достоверным при $p<0,05$.

Всем беременным основной группы проводилась комплексная терапия внутрипеченочного холестаза беременных, включающая урсодезоксихолевую кислоту (из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки, в среднем 750 мг (по 250 мг или 1 таб. 3 раза в день) в течение 14 дней); S-аденозил L-метионин (в таблетках, содержащих 400 мг адеметионина, а также в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах в дозе 400 мг (5,0 мл) в/в капельно в 200,0 мл физиологического раствора через день № 7 или по 1 таб. 2 раза в день 14 дней); артишока полевого листьев экстракт (препарат назначался по 5,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора в/в капельно № 5 через день, затем по 2 таб. 3 раза в день за 15-20 минут до еды).

Результаты исследования и их обсуждение. Удельный вес пациенток с внутрипеченочным холестазом составил 1,8%. Средний возраст женщин основной группы составил 26,0+5,2 лет, в контрольной – 26,3+4,5 лет ($p>0,05$). Социальное положение, вредные привычки и профессиональные вредности не имели статистически значимых различий в исследуемых группах.

Средний возраст наступления менархе составил 12,4±2,5 лет, в группе контроля 12,8±2,8 лет ($p>0,05$). Повторнобеременные составили 29 (63%), в контрольной группе – 10(25%) ($p\leq0,05$). Среди повторнобеременных с ВХБ в 15 (55,2%) случаях в предыдущие беременности был диагностирован внутрипеченочный холестаз. В анамнезе у 7 (15,2%) женщин основной группы были самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, в контрольной – у 5 (12,5%) женщин ($p>0,05$). В основной группе женщин в анамнезе преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (хронический сальпингоофорит и эндометрит) в 32,6% случаев (15), а также эрозия шейки матки в 13 (28,3%) случаях, в контрольной соответственно в 4 (10%) ($p>0,05$) и 5 (12,5%) случаях ($p>0,05$). В основной группе 14 (30,4%) женщин страдали первичным или вторичным бесплодием, в контрольной группе это показатель составил 1 (2,5%) случай. Следует подчеркнуть, что у 7 женщин (15,2%) беременность наступила после программы ЭКО, в контрольной группе таких женщин не было ($p\leq0,05$).

Анализ полученных данных подтверждает высокую частоту сопутствующих общесоматических заболеваний в основной группе. В структуре соматической патологии в основной группе обследуемых женщин значительно преобладали заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, гастродуоденит), доля которых составила 56,5%, (($p>0,05$) по сравнению с контрольной группой, где отсутствовала данная патология). Вторыми по частоте встречались заболевания органов мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) и эндокринные нарушения в 32,6% случаев (15 беременных), в группе контроля у 4 (10%) женщин в анамнезе выявлен цистит ($p>0,05$).

Внутрипеченочный холестаз легкой степени был верифицирован у 26 (56,6%) женщин основной группы, средней степени – у 18 (39,1%) женщин, тяжелой степени – у 2 (4,3%). Зуд кожи отмечался у 100% беременных основной группы, экскориации в местах локализации зуда – у 16 (34,8%) беременных, субиктеричность склер – в 39 (84,8%) случаях, желтушное окрашивание кожи – в 8 (17,4%) случаях, диспепсические явления – в 40 (87%) случаях. Также в клинической симптоматике ВХБ преобладали нарушение сна, вызванное зудом кожи, в 41 (89,1%) случае, изменение цвета стула и мочи – 42 (91,3%) и 30 (65,2%) случаев соответственно. Эти клинические симптомы регрессировали через 7-14 дней после родов.

Расширение внутрипеченочных желчных ходов, изменение акустической плотности печени по данным УЗИ отмечалось у 16 (34,8%) беременных с ВХБ.

Результаты проведенного биохимического исследования крови у беременных обследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2
Биохимические показатели у беременных обследуемых групп (M±m)

Показатели	Во время беременности		После родоразрешения
	I группа (основная) N = 46	II группа (контрольная) N = 40	I группа (основная) N = 46
ЩФ (Ед/л)	445,64±27,0*	80,23±13,0	380,23±33,0**
АСТ (Ед/л)	145,78±20,88*	16,4±3,7	41,2±4,5**
АЛТ (Ед/л)	219,48±33,0*	17,4±8,7	70,8±9,6**
Билирубин общий (мкМ/л)	20,15±11,38*	12,5±6,0	13,4±7,0**

Холестерин (мМ/л)	7,5±4,2*	4,2±3,6	6,0±2,9**
Общий белок (г/л)	64,44±4,85*	70,5±5,36	60,3±4,14**
Триглицериды (мМ/л)	2,37±1,3*	1,1±0,3	1,8± 0,9**

Примечание:
1. () – (p<0,05) – разница показателей достоверна в сравнении показателей основной и контрольной группы во время беременности;*
*2. ()** – (p<0,05) – разница показателей достоверна в сравнении показателей основной группы во время беременности и после родоразрешения.*

В результате проведенного биохимического исследования крови у пациенток с ВХБ, выявлено нарушение функции печени и обменных процессов, на что указывает достоверное повышение уровня общего билирубина, показателей ЩФ, АЛТ, АСТ, холестерина, триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Выявлено также достоверное снижение этих показателей после родоразрешения в основной группе.

Результаты анализа течения данной беременности показали: токсикоз первой половины беременности зарегистрирован у 20 (43,5%) беременных основной группы у 4 беременных (10%) в контрольной (p<0,05); угроза преждевременных родов – у 30 (65,2%) беременных (в контрольной случае преждевременных родов не было (p<0,05)).

Признаки плацентарной недостаточности (по данным допплерометрии и антенатальной кардиотокографии) выявлены у 10 (21,7%) беременных с ВХБ, синдром задержки развития плода – диагностирован у 7 (15,2%) беременных (контрольной группе 2,5% (p<0,05) и 2,5(p<0,05) соответственно).

Следует отметить высокую частоту несвоевременного излития околоплодных вод у беременных с ВХБ – 25 (54,3%) случаев, против 4 случаев (10%) в группе контроля (p<0,05). У 16 (34,8%) беременных основной группы отсутствие эффекта от проводимой терапии, характеризующееся в нарастании кожного зуда, ухудшении внутриутробного состояния плода и основных биохимических показателей, послужило причиной для экстренного абдоминального родоразрешения, путем операции кесарева сечения (в контрольной группе кесарево сечение было выполнено в 4 (10%) случаях, (p=0,05)).

Общая продолжительность родов в основной группе женщин составила 12,1±0,46 часа, в контрольной – 11,5±0,37 часа (p>0,05).

Кровотечение в раннем послеродовом периоде отмечено в основной группе в 5 случаях (10,9%), в то время как в контрольной группе случаев кровотечений отмечено не было (p≥0,05). Средняя кровопотеря в родах (консервативных) в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной – 399,8±38,1мл и 268±23,7 мл соответственно (p<0,05), что объясняется наличием дефицита витамина К при данной патологии.

Проведенный анализ состояния 48 новорожденных от матерей с ВХБ показал, что в данной группе 18 (39,6%) детей родились недоношенными, а в группе контроля 2 детей (5%), что явилось достоверно значимым (p<0,05)).

Частота асфиксии новорожденных различной степени тяжести составила в основной группе 29,2% (14 детей), достоверно отличаясь от соответствующих показателей в группе контроля – 5%, (p<0,05). Гипотрофия различной степени выраженности также наблюдалась достоверно чаще в основной группе 11 (22,9%) новорожденных, чем у новорожденных основной группы – 1 (2,5%) (p<0,05). Полученные данные подтверждают более частое развитием плацентарной недостаточности в группе беременных с внутрипеченочным холестазом.

Результаты морфологического исследования составных компонентов последа при ВХБ свидетельствовали о преобладании очагов кровоизлияний и некрозов без воспалительных изменений. При исследовании оболочек и пуповины отмечено их желто-зеленое прокрашивание, каких-либо специфических для ВХБ изменений обнаружено не было.

Выводы. Таким образом на основании проведенного анализа полученных данных выявлены значимые факторы риска развития ВХБ: наиболее часто встречается у повторнобеременных (63%); наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (56,5%); наличие внутрипеченочного холестаза в предыдущие беременности (55,2%); наступление беременности в результате использования ЭКО (15,2%). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что холестаз беременных повышает риск недоношенности в 8 раз, частоту оперативного родоразрешения в 3,5 раза.

Кроме того, внутрипеченочный холестаз беременных, сопровождающийся нарушением функций естественных систем детоксикации, нарушением микроциркуляции, неблагоприятно сказывается на внутриутробном состоянии плода, что проявляется в виде хронической гипоксии плода, плацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Это приводит к нарушениям в течение раннего неонатального периода новорожденных.

Литература:

1. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных // Medicus Amicus. – № 5. – 2005. – С. 23-27.
2. Дерябина Н.В., Айламазян Э.К., Войнов В.А. Холестатический гепатоз беременных: патогенез, клиника, лечение // Ж. акуш. жен. болезн. – 2003. – № 1. – С. 13-18.
3. Линева О.И., Осадченко Е.Ю., Нестеренко С.А. и др. Патогенетические механизмы развития холестатического гепатоза // Акуш. и гин. – 2000. – № 2. -С. 15-17.
4. Осадченко Е.Ю. Прогнозирование развития, диагностика, принципы патогенетической терапии холестатического гепатоза беременных: Автореф. канд. мед. наук. – Самара, 2000. – 21 с.
5. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome// Pediatrics. – May 2006. – Vol.117. – P. 1669-1672.
6. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study/ Wikström Shemer E., Marschall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. // BJOG. – 2013.-Vol. 120. P. 717.

Кузняк Н. Б.
доцент, завідувач кафедри хірургічної та дитячої стоматології Буковинського державного медичного університету
Годованець О. І.
доцент кафедри хірургічної та дитячої стоматології Буковинського державного медичного університету
Мороз А. В.
магістрант кафедри хірургічної та дитячої стоматології Буковинського державного медичного університету

СТОМАТОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

Анотація: Проведено стоматологічне обстеження 30 дітей віком 12-15 років, хворих на цукровий діабет І типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні та 30 соматично здорових дітей на базі кафедри хірургічної та дитячої стоматології при ЗОШ 22. Встановлено різноманітні порушення структури твердих тканин зубів, тканин пародонта, наявність зубощелепних аномалій та змін слизової оболонки порожнини рота, що розвиваються на фоні метаболічних порушень при цукровому діабеті.

Аннотация: Проведено стоматологическое обследование 30 детей возрастом 12-15 лет, больных сахарным диабетом I типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Областной детской клинической больницы (г. Черновцы) и 30 соматически здоровых детей на базе кафедры хирургической и детской стоматологии при СОШ № 22. Установлено различные нарушения структуры твердых тканей зубов, тканей пародонта, изменения биохимического, иммунологического состава жидкости полости рта, наличие зубочелюстных аномалий и изменений слизистой оболочки, которые развиваются на фоне метаболических нарушений при сахарном диабете.

Summary: Stomatological examination Of 30 children aged 12-15 years with diabetes type I, undergoing inpatient treatment at the endocrinological departments of Regional Children' s Clinical Hospital, and 30 sameaged absolutely healthy children on the base of chirurgical and children dentistry department at school №22, has been carried out. Various violations has been established of the structure of hard teeth tissues, periodontal tissues, the presence of teeth anomalies and changes in the oral mucosa that developed on the background of metabolic disorders in diabetes.

Вступ. На сьогоднішній день стоматологічна захворюваність характеризуються високою розповсюдженістю як серед дорослого, так і серед дитячого населення. Частота та тяжкість цих захворювань є значно вищими у дітей, обтяжених загально-соматичною патологією, зокрема, хворобами ендокринної системи [1].

Серед ендокринних захворювань найнебезпечнішим є цукровий діабет (ЦД), який посідає третє місце у світі серед причин високої інвалідизації та смертності хворих після серцево-судинних та онкологічних захворювань [2]. За минулий рік в Україні зареєстровано понад 1 млн 330 тис. хворих на цукровий діабет, з них 5-10% хворих на інсулінозалежний цукровий діабет, у тому числі діти – близько 8 тисяч.

У літературі висвітлені дані про високу поширеність захворювань твердих тканин зубів та тканин пародонта у дітей хворих на ЦД І типу, що становить 46-86% [3,4]. Однак, залишаються відкритими ряд питань етіопатогенезу стоматологічної патології в дітей на фоні метаболічних порушень при ЦД.

Мета дослідження полягає у вивченні стоматологічної патології у дітей із цукровим діабетом І типу з урахуванням наявних метаболічних порушень.

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставленої мети було обстежено 30 дітей із цукровим діабетом І типу віком від 12 до 15 років. Контрольну групу склали соматично здорові діти з подібними стоматологічними захворюваннями віком 12-15 років (відповідно 30 дітей).

Стоматологічне обстеження дітей здійснювали загальноприйнятими методами. Гігієнічний стан порожнини рота визначали за індексом гігієни OIH-S (J.C.Green, J.R.Vermillion, 1964), оцінку стану твердих тканин зубів проводили за допомогою індексів карієсу зубів (кп+КПВ, КПВ), стан тканин пародонта оцінювали за індексом РМА та індексом кровоточивості (Muhlemann), клінічні прояви некаріозних уражень зубів оцінювали відповідно до класифікації Т.Ф.Виноградової, відмічали наявність зубощелепних аномалій та змін слизової оболонки порожнини рота.

Статистична обробка даних проведена за критерієм Стьюдента.

Результати дослідження. Проведені нами дослідження засвідчують незадовільну гігієну ротової порожнини (середній показник - 1.92) у дітей основної групи (табл.1). Проба Шиллера-Писарева була позитивна в усіх обстежених дітей основної групи. На противагу цьому, лише у 11 соматично здорових дітей спостерігалися зміни забарвлення під час обробки йодвмісним розчином. Це говорить про те, що навіть у дітей, які клінічно мають інтактний пародонт, спостерігаються початкові прояви захворювань тканин пародонта.

Таблиця 1
Індексна оцінка стану гігієни ротової порожнини

	I група (контроль) n=30	II група (основна) n=30
OHIS	1,35 (задовільна)	1,92 (незадовільна)
PMA	4, 65%	27,34%
Проба Шиллера-Писарева	Позитивна в 11 дітей 0,1	Позитивна у всіх 0,98
Індекс кровоточивості (Muhlemann)	0,4	1,2

Індексна оцінка стану тканин пародонта з використанням індексу PMA засвідчила наявність вірогідної відмінності між показниками у групах. Середнє значення індексу PMA у основній групі склало 27,34%.

Аналіз складових частин індексу КПВ показав невелику кількість пломбованих зубів, наявні видалені постійні зуби з приводу ускладненого карієсу. Поширеність карієсу становила 87,5% при інтенсивності ураження 5,17 (табл.2). Більше ніж у половини дітей, хворих на цукровий діабет, спостерігаються ускладнення карієсу у формі пульпітів та періодонтитів постійних зубів. На нашу думку, це пов'язано з порушенням трофіки твердих тканин зуба, які виникають внаслідок системних метаболічних порушень при цукровому діабеті і призводять до швидкого розвитку каріозного процесу.

Некаріозні ураження зустрічалися з частотою 41,67% випадків, зубощелепні аномалії – 62,5%.

Таблиця 2
Результати об'єктивного дослідження

	I група (контроль) n=30	II група (основна) n=30
Поширеність карієсу	84,0%	87,5%
Інтенсивність карієсу	4, 23	5,17
Структура КПВ	К=1,34	К=3,4
	П=2,85	П=1,32
	В=0,04	В=0,45
Ускладнення карієсу	20,0%	62,5%
Некаріозні ураження	36,0%	41,67%
ЗЩА	60,0%	62,5%
Захворювання тканин пародонта	40,0%	91,67%

Найбільших змін зазнав показник поширеності захворювань тканин пародонта, який збільшився майже вдвічі у дітей, хворих на цукровий діабет, що узгоджується з літературними даними (рис.1). Патологія маргінального пародонта у хворих на цукровий діабет розглядається як локальний прояв специфічної для діабету мікроангіопатії, що викликає дистрофічні зміни в тканинах пародонта. У структурі захворюваності переважають запальні процеси у формі гінгівіту легкого та середнього ступеня тяжкості з домінуючою скаргою на кровоточивість ясен.

Основною формою уражень тканин пародонта є ХКГ, на долю якого припадає 36,0% випадків у групі соматично здорових дітей та 79,17% випадків – серед дітей, хворих на цукровий діабет. Захворювання мало переважно хронічний перебіг, загострення процесу відмічалося у 12,5% випадках у дітей II групи.

У структурі ХКГ переважали легкі форми ураження, однак звертає на себе увагу досить великий відсоток середньо-тяжких форм серед соматично хворих дітей.

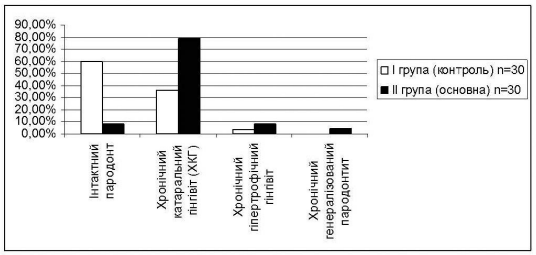


Рис. 1. Структура захворювань тканин пародонта у дітей

Патологічні зміни, що виникають при цукровому діабеті I типу у дітей, відображаються в усіх тканинах організму, але найбільш ранні і достатньо чітко виражені зміни виділяються на слизовій оболонці порожнини рота і дорсальній поверхні язика.

Крім захворювань тканин пародонта у дітей, хворих на ЦД, спостерігаються зміни слизової оболонки порожнини рота, язика та червоної облямівки губ. У 38 % хворих дітей відзначалася сухість слизових оболонок порожнини рота, слина піниста, в'язка. У 6 дітей спостерігали складчастість і збільшення розмірів язика. При цьому язик обкладений нальотом і по всій спинці підносяться гіперемійовані грибоподібні сосочки у вигляді червонуватих точок. У 9 дітей, хворих на ЦД зустрічався «географічний» язик. Поверхня слизової язика при цьому гладка, «лакований» язик від блідо-рожевого з синюшним відтінком до яскраво малинового кольору. На бічній поверхні – відмічалися відбитки зубів.

У період декомпенсації цукрового діабету в 26% обстежених дітей виявлялась виражена сухість слизової оболонки та червоної облямівки губ поєднується з тріщинами, заїдами, кірками, яскравою гіперемією червоної облямівки, яка особливо виражена в зоні Клейна. Ураження губ може супроводжувалося мацерацією кутів рота з утворенням тріщин і скоринок (картина, характерна для ангулярного хейліту). У фазі компенсації ЦД у дітей зникає сухість слизової оболонки порожнини рота, язика, губ та ангулярний хейліт. Зміни з боку язика

носять більш стабільний характер і зберігаються у фазі декомпенсації та компенсації ЦД.

Порушення обміну речовин, зниження лужних резервів організму, резистентності СОПР призводить до зміни мікробіоценозу порожнини рота, а саме порушення співвідношення аеробних та анаеробних мікроорганізмів, виникненню кандидозних стоматитів, зумовлених асоціацією патогенних грибів роду Candida з різними мікроорганізмами. Частота кандидозу СОПР у хворих на ЦД дітей склала 32%.

Місцеві прояви ураження порожнини рота дітей, хворих на ЦД є підтвердженням порушення місцевого та загального імунного статусу. Виявлені у хворих дітей захворювання зубів, тканин пародонта, губ та язика відносять до «малих симптомів» ЦД, які обумовлені порушенням трофіки, гіпоксією тканин, дисбіозом ротової порожнини.

Висновки. Зростання захворюваності цукровим діабетом I типу серед дітей і часто прихований перебіг даної патології на початковій стадії розвитку являються основою для комплексного обстеження порожнини рота і розробки критеріїв ранньої неінвазивної діагностики цієї ендокринної патології у дітей. Одержані результати свідчать про необхідність обов'язкової стоматологічної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, з перспективою розробки адаптованих профілактичних програм для них.

Література:

1. Проведення стоматологічного епідеміологічного обстеження населення України : метод. рек. / Хоменко Л. О., Дєньга О. В., Біденко Н. В. [та ін.]. – К., 2006. – 40 с.

2. Ніколішин А.К. Стоматологічний статус у хворих на цукровий діабет // А.К. Ніколішин, О.П. Ступак / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2007. – Т. 7, вип. 3 (19). – С. 47-50.

3. Карачевська К.О. Клінічні особливості тканин пародонта у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет/ К.О.Карачевська, Л.В.Ніфонтова // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 1 (4). – С. 26-28.

4. Колесова Н.А. Метаболічні та структурні особливості змін тканин ясен у дітей, що страждають на цукровий діабет/ Н.А. Колесова, Л.О. Хоменко, К.О. Карачевська // Вісник стоматології. – 2004. – № 4 (45). – С. 67-71.

Леонтьєва Ф. С.
кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник завідувач відділом
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка
Національної академії наук України»
Морозенко Д. В.
кандидат ветеринарних наук, науковий співробітник
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка
Національної академії наук України»
Рябкова Л. П
лікар лабораторної діагностики
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка
Національної академії наук України»

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПОРУШЕНЬ БІЛКОВОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Анотація: Стаття присвячена визначенню біохімічних маркерів білкового та вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз великих суглобів III та IV стадій (колінного, кульшового), які потребують ендопротезування. У даної категорії хворих було встановлено гіпоальбумінемію, збільшення концентрації у сироватці крові глікопротеїнів, α1- і β-глобулінів, С-реактивного білка, гаптоглобіну, хондроїтинсульфатів, зміни колоїдно-осадових проб (тимолова проба, проба Вельтмана), в окремих випадках – гіпеглікемію, що свідчить про наявність важкого системного запального процесу та порушень функціонального стану печінки.

Аннотация: Статья посвящена определению биохимических маркеров белкового и углеводного обмена у больных остеоартрозом крупных суставов III и IV стадий (коленного, тазобедренного), требующих эндопротезирования. У данной категории больных было установлено гипоальбуминемию, увеличение концентрации в сыворотке крови гликопротеинов, α1- и β-глобулинов, С-реактивного белка, гаптоглобина, хондроитинсульфатов, изменение коллоидно-осадочных проб (тимоловая проба, проба Вельтмана), в отдельных случаях – гипегликемию, что говорит о тяжелом системном воспалительном процессе и нарушении функционального состояния печени.

Summary: The article is devoted to the determination of biochemical markers of protein and carbohydrate metabolism in patients with osteoarthritis of large joints III and IV stages (knee, hip), requiring arthroplasty. In these patients it was found hypoalbuminemia, increasing the concentration of serum glycoproteins, α1- and β- globulins, C-reactive protein, haptoglobin, chondroitinsulfates, changes colloidal sediment samples (thymol test, test Veltmana), in some cases – hyperglykemia, indicating the presence of severe systemic inflammation and dysfunction of the liver.

Постановка проблеми. Порушення білкового обміну в організмі залежить від зміни регуляторних впливів нервової та ендокринної систем, а також характеру перебігу патологічних процесів. Дослідження клініко-біохімічних тестів, що відображають стан організму при ендопротезуванні великих суглобів, малочислені. За даними З.В. Кошкарьової із співавт. [1], необхідний комплексний підхід до оцінки функціонального стану органів і систем хворих на коксартроз при ендопротезуванні кульшового суглоба, у тому числі із застосуванням біохімічних тестів: мінерального обміну (залізо, неорганічний фосфор, мідь), білкового обміну (альбумін), системи пероксидного окислення ліпідів (супероксиддисмутаза, дієнові кон'югати), вітамінів (ретинол, токоферол). При експериментальному моделюванні ендопротезування кульшового суглоба на щурах, навколо титанового імплантату формується кістково-фіброзна капсула, що пов'язано з адаптивною перебудовою кісткової тканини, зміною складу кісткового мозку і, відповідно, мінерального обміну [2]. У клінічних дослідженнях прогнозування результатів тотального ендопротезування кульшових суглобів у хворих на коксартроз в ранні терміни після операції можливо проводити за допомогою визначення в сироватці крові біохімічних маркерів ремоделювання кістки до і через 1,5 місяці після операції, а С-кінцеві телопептіди зрілого колагену 1-го типу та остеокальцин є біохімічними предикторами ранньої асептичної нестабільності ендопротезу при первинному безцементному ендопротезуванні кульшового суглоба [3].

Для хворих диспластичних коксартрозом III-IV стадій в доопераційному періоді є характерним латентне зниження рівня сироваткового заліза і збільшення концентрації неорганічних фосфатів, міді і цинку. Після тотального ендопротезування кульшового суглоба за рахунок зменшення загальної кількості білка знижується рівень загальної залізозв'язувальної здатності трансферину, посилюється дефіцит сироваткового заліза і вираженість гіперкупремії. Корекція дефіциту заліза і більш інтенсивна протизапальна терапія при лікуванні хворих на коксартроз в до- та післяопераційному періодах може дати позитивний клінічний результат [4].

За даними В.Г. Дрягіна з співавт. [5], у пацієнтів із коксартрозом значно підвищений рівень ліпопероксидації. Виявлено залежність розвитку нестабільності компонентів ендопротезу після тотального ендопротезування у хворих на коксартроз на тлі прогресивно наростаючого значного збільшення вмісту первинних, вторинних і кінцевих продуктів ліпопероксидації. Збільшення вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів достовірно різниться у групах пацієнтів із сприятливим перебігом, у

пацієнтів з подальшим розвитком нестабільності і у пацієнтів з рентгенологічно доведеною нестабільністю ендопротезу. Порівняльний аналіз клініко-рентгенологічних та біохімічних ознак показав їх високу значимість при одночасному застосуванні для підвищення рівня ранньої діагностики нестабільності кульшового суглоба [6].

Таким чином, проблема застосування лабораторних діагностичних маркерів при остеоартрозі великих суглобів для оцінки стану пацієнтів, що вимагають ендопротезування, до кінця не вирішена. У медичній практиці на сьогодні відсутній чіткий перелік гематологічних, імунологічних та біохімічних тестів, як для первинної оцінки стану здоров'я пацієнтів, так і для відстеження динаміки метаболічного статусу після ендопротезування суглобів.

Завдання дослідження – встановити клініко-діагностичне значення біохімічних маркерів білкового та вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз великих суглобів, які потребують ендопротезування.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводилося на базі відділів патології суглобів та лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» протягом 2013–2014 рр. Всього було обстежено 65 хворих на III та IV стадіях остеоартрозу великих суглобів (колінного, кульшового), які потребували ендопротезування, віком від 40 до 87 років, з них чоловіків 29, жінок – 36. Стадія остеоартрозу оцінювалася згідно рентгенологічної класифікації J.H. Kellgren і J.S. Lawrence. Контрольну групу складали 30 клінічно здорових людей віком від 27 до 50 років (13 чоловіків і 17 жінок). Вміст загального білка у сироватці крові визначали біуретовим методом, білкові фракції (альбуміни, α_1-, α_2-β- і γ-глобуліни) – нефелометричним методом, глікопротеїни – модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, хондроїтинсульфати – за методом Nemeth–Csoka у модифікації Л.І. Слуцького, гаптоглобін – за реакцією з риванолом, С-реактивний білок – імуноферментним методом, глюкозу – ферментативним методом. Також проводили постановку тимолової проби і проби Вельтмана. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп проводили за параметричним критерієм Стьюдента.

Результати досліджень. У хворих на III та IV стадіях остеоартрозу великих суглобів було встановлено значні зміни білкового спектру сироватки крові (табл. 1). Рівень альбумінів був знижений у 64% хворих (16 чоловік), в середньому – на 18,2% порівняно із контрольною групою. Синтез альбумінів відбувається у гепатоцитах, функціональний стан яких залежить від багатьох факторів. Ці фактори у хворих на остеоартроз можна пов'язувати, поряд із запально-деструктивними процесами у суглобах із пригніченням синтезу білка у печінці, прийомом нестероїдних протизапальних препаратів в якості знеболювальних засобів та інших фармакологічних препаратів. Можливо, під час розвитку патологічного процесу у тканинах уражених суглобів на пізніх стадіях остеоартрозу запальна реакція розвивається у тканинах, де має місце ішемія внаслідок порушення кровообігу. При цьому альбумін, який має транспортні функції, може витрачатися на видалення продуктів деградації і некробіозу тканин уражених суглобів [7]. Гіпоальбумінемія, очевидно, компенсується збільшенням концентрації інших білків, внаслідок чого концентрація загального білка залишається незмінною: вміст загального білка був збільшений у сироватці крові лише двох пацієнтів, що не вплинуло на середній показник загального білка (табл. 1).

Таблиця 1
Маркери білкового обміну у хворих на III та IV стадіях остеоартрозу великих суглобів, які потребують ендопротезування

Біохімічні показники	Контрольна група		Хворі на остеоартроз	
	n	Lim, M±m	n	Lim, M±m
Загальний білок, г/л	30	65,0 – 85,0	64	54,0 – 92,0
		78,1±1,40		73,8±1,01
Альбуміни, проц.	30	52,0 – 65,0	25	31,1 – 63,6
		58,4±1,14		47,8±1,62 **
α1-глобуліни, проц.	30	3,0 – 6,0	25	3,4 – 18,0
		5,3±0,15		10,4±0,98 ***
α2-глобуліни, проц.	30	7,0 – 10,0	25	2,3 – 14,7
		7,9±0,10		7,2±0,67
β-глобуліни, проц.	30	9,0 – 14,0	25	9,6 – 26,1
		12,4±0,19		17,7±1,07 **
γ-глобуліни, проц.	30	14,0 – 19,0	25	4,5 – 30,4
		15,8±0,27		16,8±1,19

Маркерні білки фракцій глобулінів є показниками запалення і можуть вказувати на активність та гостроту перебігу патологічного процесу як в уражених суглобах, так і в організмі в цілому. У пацієнтів із остеоартрозом, які потребують ендопротезування, нами було встановлено збільшення концентрації α_1- і β-глобулінів. Вміст α1-фракції глобулінів був підвищений у 84% пацієнтів (21 особа), в середньому – на 96,2% порівняно із показником контрольної групи. До цієї фракції відносять α1-антитрипсин – глікопротеїн, який утворює комплекси із протеазами, гальмуючи протеолітичну активність тромбіну, плазміну і протеаз, які вивільняються при руйнуванні лейкоцитів у вогнищі запалення. До цієї фракції також входить глікопротеїн гаптоглобін, який бере участь у процесах детоксикації, а також захищає тканини від протеолізу під час руйнування сполучнотканинних структур уражених суглобів (табл. 2). Головними білками фракції β-глобулінів є ЛПНЩ, зростання яких у сироватці крові вказує на атерогенну дисліпідемію та підвищений ризик розвитку атеросклерозу [8].

Зростання окремих фракцій глобулінів супроводжується підвищенням вмісту в сироватці крові загальних глікопротеїнів: концентрація їх у хворих на III та IV стадіях остеоартрозу, які потребують ендопротезування, була підвищеною у 100% обстежених хворих на 54,5% порівняно із контрольною групою. Очевидно, що захворювання на остеоартроз III та IV стадій супроводжувалося збільшенням загального вмісту глікопротеїнів у сироватці крові на фоні більш вираженого зростання окремих представників вуглеводно-білкових комплексів – гаптоглобіну і С-реактивного білка (табл. 2).

Концентрація гаптоглобіну як маркеру гострого запалення була збільшеною лише у 9,2% від загальної кількості хворих (5 чоловік), при цьому середній показник гаптоглобіну у крові був збільшений на 40%. Таку динаміку цього маркерного глікопротеїну у крові хворих на III та IV стадіях остеоартрозу можна пояснити одночасним важким перебігом гострого системного запального процесу і деструктивного процесу в уражених суглобах із одночасним порушенням функціонального стану гепатоцитів, що підтверджується збільшенням активності печінкових маркерних ферментів. Очевидно, що зростання концентрації гаптоглобіну у крові окремих хворих на остеоартроз, які потребують ендопротезування, слід розглядати як обережну прогностичну ознаку.

Вміст С-реактивного білка у крові був збільшений в середньому у 2,6 рази у 41,8% від загальної кількості обстежених хворих на остеоартроз III та IV стадій. Підвищення цього біохімічного маркеру у решти 58,2% пацієнтів не спостерігали. С-реактивний білок входить до фракції γ-глобулінів, але він не впливає на їх загальну концентрацію, оскільки є «мінорним» білком і виявляється у крові у мінімальних кількостях. Визначення вмісту С-реактивного білка у пацієнтів із важкими стадіями остеоартрозу є важливим для встановлення ступеня системного запалення та визначення коморбідних із остеоартрозом патологічних станів (табл. 2).

Очевидно, що С-реактивний білок утворюється внаслідок часткової або повної денатурації внаслідок розпаду тканин при запальних і деструктивних процесах, і ступінь його зростання у сироватці крові є маркером активності перебігу латентного запалення, яке не супроводжується характерними клінічними або іншими проявами. Також відомо, що С-реактивний білок може бути прогностичним маркером кардіоваскулярних порушень: він здатен зв'язувати і нейтралізувати медіатор парасимпатичної нервової системи ацетилхолін, впливаючи на ендотелій-залежні реакції судин, знижуючи його гіпотензивний ефект [9].

Наявність деструктивних змін у суглобах із підвищеним руйнуванням хрящової і кісткової тканини підтверджується збільшенням вмісту хондроїтинсульфатів – компонентів протеогліканів кісткової і хрящової тканини. Зростання вмісту хондроїтинсульфатів було встановлено у 100% обстежених хворих на остеоартроз, що потребують ендопротезування, при цьому середній показник був збільшений у 4 рази порівняно із контрольною групою. Така динаміка зростання вмісту хондроїтинсульфатів пов'язана із важкими запально-дистрофічними змінами у тканинах уражених суглобів на III та IV стадіях остеоартрозу, а також, можливо, із порушенням функціонального стану печінки, яка є місцем руйнування даних сполук. Таким чином, з одного боку, даний біохімічний маркер свідчить про деструкцію сполучної тканини в ділянці ураження (суглобовий хрящ, субхондральна кістка), в іншого боку – про зниження функціональних можливостей печінки катаболізувати глікозаміноглікани [10, 11].

Таблиця 2
Білки гострої фази, колоїдно-осадові проби і маркери вуглеводного обміну у хворих на III та IV стадіях остеоартрозу великих суглобів, які потребують ендопротезування

Біохімічні показники	Контрольна група		Хворі на остеоартроз	
	n	Lim, M±m	n	Lim, M±m
Глікопротеїни, г/л	30	0,40 – 0,72	65	0,78 – 1,47
		0,68±0,008		1,03±0,021***
С-реактивний білок, мг/л	30	0,068 – 8,2	54	0,6 – 49,3
		4,13±0,12		10,44±1,79 **

Гаптоглобін, г/л	30	0,5 – 1,4	54	0,6 – 1,9
		0,70±0,02		0,98±0,04 **
Тимолова проба, Од. S-H	30	0 – 4,0	35	1,5 – 13,5
		3,08±0,15		7,37±0,63 ***
Проба Вельтмана, мл	30	0,40 – 0,50	34	0,20 – 0,60
		0,45±0,02		0,36±0,02 *
Хондроїтинсульфати, г/л	30	0,065 – 0,100	65	0,122 – 0,482
		0,076±0,004		0,301±0,011***
Глюкоза, ммоль/л	30	4,2 – 6,1	34	4,1 – 8,6
		5,1±0,05		5,6±0,17 *

*Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно контрольною групою*

Порушення функціонального стану печінки підтверджуються змінами таких біохімічних маркерів, як колоїдно-осадові проби – тимолова проба і проба Вельтмана. Зміна колоїдних властивостей білків плазми крові дозволяє оцінювати функціональний стан печінки на ранніх стадіях її ураження та під час розвитку печінкового фіброзу. Проба Вельтмана у хворих на остеоартроз III та IV стадій характеризувалася збільшенням показника у 14,7% пацієнтів (5 осіб) та його зменшенням у 64,7% хворих (22 особи). У середньому показник проби Вельтмана у хворих на остеоартроз був знижений на 20% порівняно із контрольною групою. Таким чином, зростання цього біохімічного маркери у сироватці крові 14,7% обстежених пацієнтів відбувалося підтверджувало активний системний запальний процес із руйнуванням тканин, в тому числі, пов'язаний із активізацією печінки щодо синтезу білків гострої фази запалення, які мають антипротеолітичні властивості та вказують на загострення перебігу остеоартрозу. Зниження показника проби Вельтмана у решти 64,7% хворих – результат хронічних запально-деструктивних і проліферативних процесів із посиленням розростанням сполучної тканини в тканинах уражених суглобів, печінці та кровоносних судинах.

Порушення функціонального стану печінки підтверджується зростанням тимолової проби у 74,2% хворих на III та IV стадіях остеоартрозу (26 осіб), в середньому показник збільшився у 2,4 рази порівняно з контрольною групою. Тимолова проба є важливим тестом для виявлення латентних форм перебігу захворювань печінки, особливо часто вона збільшена у пацієнтів, які перенесли вірусні гепатити раніше, а також мають хронічні захворювання печінки неінфекційного характеру. За даними наших досліджень, у хворих на остеоартроз, які потребують ендопротезування, підвищення тимолової проби може бути важливою лабораторною ознакою ураження печінки, наприклад, внаслідок супутнього ожиріння, зловживання алкоголем, а також бути маркером раніше перенесених інфекційних гепатитів [12].

Відомо, що тимолова проба є більш інформативним лабораторним маркером запального ураження печінки, ніж активність АлАТ, однак вона може характеризувати й інші патологічні стани. Існує взаємозв'язок між показником тимолової проби та ліпопротеїнами крові: ліпопротеїни мають значну молекулярну масу і схильні до седиментації, що може обумовлювати зростання тимолової проби. Це дає змогу припустити, що зростання тимолової проби у переважної кількості обстежених хворих на III та IV стадіях остеоартрозу зумовлено порушеннями ліпідного обміну.

Рівень глікемії був підвищений лише у 23,5% пацієнтів (8 осіб) від загальної кількості обстежених. Максимальний рівень глюкози у пацієнтів із остеоартрозом, які потребують ендопротезування, становив 8,6 ммоль/л. Наявність серед обстежених пацієнтів із гіперглікемією може вказувати на розвиток цукрового діабету, а також бути результатом дії стресових факторів на організм. Гіперглікемія, як правило, зумовлена порушенням синтезу інсуліну (характерно для цукрового діабету I-го типу – інсулінозалежному), інсулінорезистентністю (внаслідок розвитку цукрового діабету II-го типу – інсулінонезалежному), або дією контррегуляційних гормонів (глюкагону, кортизолу, катехоламінів) та впливом імунної системи. Наявність гіперглікемії може бути зумовлена порушенням транспорту глюкози у м'язову та жирову тканину, пригніченням окиснення глюкози за фосфорилювання із зниженням активності ферментів гексокінази і глюкокінази, зниженням синтезу глікогену у печінці внаслідок зниження активності глікогенсинтетази, а також посиленням глюконеогенезу. Згідно даним сучасної лабораторної ендокринології, глюкоза не може служити раннім маркером цукрового діабету, разом з тим, під час обстеження пацієнтів із остеоартрозом на III та IV стадіях хвороби, які потребують ендопротезування, виявлення підвищеного рівня глюкози дозволяє запідозрити цукровий діабет і призначити додаткове обстеження для встановлення більш важких метаболічних порушень, або виключення цукрового діабету [13].

Висновок. Під час дослідження білкового та вуглеводного обміну у хворих на остеоартроз III та IV стадії, які потребують ендопротезування, було встановлено гіпоальбумінемію, збільшен-

ня концентрації у сироватці крові білків гострої фази запалення (загальних глікопротеїнів, α_1- і β-глобулінів, С-реактивного білка, гаптоглобіну) і маркерів деструкції протеогліканів (хондроїтинсульфати), зміни колоїдно-осадових проб (тимолова проба, проба Вельтмана), в окремих випадках – гіпеглікемію, що свідчить про наявність важкого системного запального процесу та порушень функціонального стану печінки у даної категорії пацієнтів.

Література:

1. Комплексный подход к оценке функционального состояния некоторых органов и систем больных коксартрозами диспластического генеза при эндопротезировании тазобедренного сустава / З.В. Кошкарева, Л.А. Дмитриева, Л.В. Родионова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4 (50). – С. 133–137.
2. Усольцев И.В. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава: экспериментальный аспект решения проблемы / И.В. Усольцев, В.А. Шендеров, С.Б. Никифоров [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4 (62). – С. 80–84.
3. Карякина Е.В. Возможность использования лабораторных предикторов в оценке развития асептической нестабильности при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / Е.В. Карякина, Е.А. Персова, Е.В. Гладкова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Том 7, № 2. – С. 437–441.
4. Изменение показателей минерального обмена у больных коксартрозом III-IV степени тяжести в процессе оперативного лечения / Л.В. Родионова, Л.А. Дмитриева, Е.Н. Тараненко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6 (44). – С. 95–98.
5. Биохимические аспекты асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза / В.Г. Дрягин, С.Ю. Истомин, М.Ю. Воронков [и др.] // Вестник ЮУрГУ, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – № 19, выпуск 23. – С. 55–59.
6. Влияние различных видов хирургического лечения на активность системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедра / В.Г. Дрягин, Л.Г. Курзов, Д.Б. Сумная [и др.] / Вестник ЮУрГУ, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2012. – № 21, выпуск 31. – С. 101–104.
7. Особенности воспалительной реакции при коллагенозах / Н.А. Трофименко, В.Н. Зорина, С.В. Архипова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 4. – С. 21–26.
8. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2–х т. Т.2 / В.С. Камышников. – Минск: Интерсервис. – 2003. – 463 с.
9. Березняков И.Г. Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе с артериальной гипертензией и ожирением / И.Г. Березняков, И.В. Корж // Международный медицинский журнал. – 2013. – Том 19, № 2. – С. 79–83.
10. Биохимические маркеры в диагностике остеоартроза / Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, К.В. Маколинец // Міжнародний медичний журнал. – 2013. – Т. 12, № 2(74). – С. 76–78.
11. Особенности распределения хондроитинсульфатов в области триад и центральных вен в зависимости от морфологических изменений в печени и при персистенции бактериальной инфекции / И.П. Жураковский, М.Г. Пустоветова, С.А. Архипов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4 (127). – С. 79–83.
12. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. – Одесса, Экология, 2005. – 616 с.
13. Біохімічні показники в нормі і при патології / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків [та ін.]. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.

Оніпко Д. А.
студент стоматологічного факультету
Донецького національного медичного університету імені Максима Горького
Лазаріді Я. А.
студентка стоматологічного факультету
Донецького національного медичного університету імені Максима Горького
Руденко О. В.
асистент кафедри ортопедичної стоматології
Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЗАГОСТРЕНЬ ЧПЛ ВІД НАЯВНОСТІ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ У ПОРОЖНИНИ РОТА

Анотація: Стаття присвячена залежності частоти загострення ЧПЛ від наявності ортопедичних конструкцій в порожнині рота. Проведені дослідження показали наявний зв'язок залежності проявів аутоімунного захворювання від відносного травматичного агенту, що то є ортопедична конструкція будь – якої будови. Результати дослідження статистично оброблений та наведені в даній статті.

Аннотация: Статья посвящена зависимости частоты обострения КПЛ от наличия ортопедических конструкций в полости рта. Проведенные исследования показали явную связь зависимости проявлений аутоиммунного заболевания от относительного травматического агента, коим является ортопедическая конструкция любого строения. Результаты исследования статистически обработаны и приведены в данной статье.

Summary: The article is devoted to the dependence of the frequency of exacerbation RLP from having orthopedic constructions in the mouth. Studies have shown a clear link based manifestations of autoimmune disease from relative traumatic agent, such as the orthopedic construction of any building. Research results are aggregated and presented in this article.

У практиці лікаря-стоматолога ортопеда зустрічаються випадки протезування пацієнтів з важкими аутоімунними захворюваннями, що мають прояви в порожнині рота, до яких відносяться такі елементи ураження, як афти, виразки, ерозії. [2, 3] Таким захворюванням є червоний плоский лишай (ЧПЛ). Раніше це захворювання було рідкістю, зараз же частота виникнення ЧПЛ збільшилася [5].

Червоний плаский лишай це хронічне аутоімунне захворювання, що виявляється наявністю на шкірі та слизових оболонках таких елементів ураження, як папула, які можуть зливатися та утворювати бляшковий конгломерат. Найчастіше піддаються ураженню такі ділянки, як: внутрішня поверхня передпліч, гомілковостопних та променезап'ясткових суглобів та слизові оболонки, особливо слизова оболонка порожнини рота [4, 5].

Основним патоморфологічним елементом при всіх формах червоного плаского лишаю є папула, але при ексудативній формі спостерігається також і еритема застійного типу, при ерозивно– виразковій формі еритема, ерозія або виразка, при бульозній формі пухирець, ерозія, еритема, при гіперкератотичній папули, що зливаються в бляшки [4, 5].

Папули на слизовій оболонці порожнини рота відрізняються від таких на шкірі меншими розмірами, білим кольором, характерним малюнком згрупованих елементів, вираженим ексудативним фоном, утворенням ерозій, виразок, іноді пухирців. Досить часто висипання проявляються ізольовано на слизовій оболонці рота і червоній облямівці губ, а шкіра та інші слизові оболонки уражаються пізніше при прогресуванні патологічного процесу [4, 5].

В основі виникнення червоного плоского лишаю лежать порушення імунітету. Провокуючими факторами є: психоемоційний стрес, травматичний агент, вплив лікарських препаратів, гормональні та обмінні порушення. Невірно підібрана ортопедична конструкція також може провокувати загострення цього захворювання. Своїми краями протез може травмувати слизову оболонку, чим може викликати появу елементів ураження в даній ділянці [1, 2, 3].

У нашому дослідженні ми намагалися з'ясувати залежність загострень захворювання ЧПЛ та первинного протезування в ураженій ділянці. Нами спостерігалися пацієнти, які перебувають на диспансерному обліку у стоматологів – терапевтів з приводу ЧПЛ. Ми створювали клінічну дослідницьку групу з пацієнтів з ЧПЛ, які проходили первинне протезування. Особлива увага приділялася пацієнтам, у яких планувалося заміщення дефектів зубного ряду в ділянці з елементами ураження ЧПЛ (ретромолярна ділянка, слизова оболонка щоки в ділянці жувальної групи зубів, альвеолярний відросток в ділянці равмуючог та молярів). Був зібраний анамнез захворювання з урахуванням ведення медичної карти пацієнта, складено графік виникнення загострень захворювань для кожного окремого пацієнта і стрічкова карта лікування.

Група досліджуваних пацієнтів налічувала 22 людини. Ортопедичне протезування проводилося 16-ти пацієнтам, з яких первинно даній процедурі піддавалися 10 осіб. Всього із загальної чисельності групи ортопедична конструкція в ділянці проявів уражень ЧПЛ передбачалася 12 пацієнтам. 10-ти пацієнтам проводилося заміщення дефекту зубного ряду за допомогою суцільнолитого мостоподібного протезу, а 6-м планувалося провести ортопедичне протезування за допомогою часткового знімного протезу.

Після проведеного протезування пацієнти були на огляді кожного місяця, впродовж півтора років. Проводилось обстеження спроможності ортопедичної

конструкції, а також вивчався стан слизової оболонки порожнини рота в ділянці поразки. Пацієнти клінічної групи, яким не проводилося протезування, зверталися за допомогою до на стоматолога – терапевта по необхідності, або за термінами, які передбачаються диспансерним обліком. Складався графік частоти загострень ЧПЛ у кожного окремого пацієнта.

При лікуванні додержувалися стандартної схеми:

Загальне лікування:

– Антигістамінні засоби «Кларитин», «Супрастин», «Діазолін», «Фенкарол» та ін по 1 табл. 13 рази на день протягом 20-30 днів.

– Психотропна терапія седативні засоби: «Ново-Пассит» по 1 ч.л. або 1 табл. 3 рази на день, «Гліцин» по 1 табл. сублінгвально 2 3 рази на добу; транквілізатори: «Седуксен», «Феназепам»; антідепресанти («Азафен», «Амітриптилін») в малих дозах, тривало.

– Вітамінотерапія:

– вітамін А, провітамін А «Веторон Т» (щодня по 1 табл. після їжі на протязі 1 міс.), «Тиквеол»;

– вітаміни групи В «Мільгамма», рибофлавін;

– вітамін РР нікотинова кислота (у таб. по 0,1 г 2-3 рази на протязі 1 місяця); нікотинамід (парентерально), компаламін.

– Протималярійні препарати «Делагіл» (0,25 г 1-2 рази на день протягом 4-6 тижнів), «Хінгамін», «Резохін» при тяжкому перебігу захворювання.

– Глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон, триамцинолон) при тяжкому перебігу ерозивної, бульозної , інфільтративної форм захворювання.

– Гормонозамісна терапія (проводилась ендокринологом).

– Гістоглобулін як блокатор гістамінового викиду (по 2 мл 2 рази на тиждень, на курс 8-10 ін'єкцій: повторні курси через 2-3 міс.).

Місцеве лікування:

– Знеболюючі засоби 2-10% р-н лідокаїну, 1% розчин піромекаїну, 5 % піромекаін – метілурациловая мазь.

– Антисептики (тільки в разі небезпеки вторинного інфікування) розчини перекису водню, пераманганата калію, фурациліну.

– Кератопластики «Солкосерил», масляні розчини вітамінів А та Е («Аевіт», «Евітол»), «Тиквеол».

– Кортікостероїдні мазі вибору «Латікорт», «Флуцинар», «Полькортолон», «Целестодерм», «Адвантан».

Були отримані наступні результати: у пацієнтів нейтральної групи (6 осіб) за час спостереження загострення в середньому спостерігалися 2-3 рази. У пацієнтів протезованої групи кількість загострень варіювало від 4 до 9 разів за спостережуваний проміжок часу, причому у пацієнтів, які протезувати первинно частота звернень, пов'язана із загостренням захворювань, була вище в півтора рази (рис. № 1).

Згідно статистичному аналізу ми отримали наступні результати:

В ході досліджень були отримані наступні результати: нейтральна група (6 осіб) 2,3 % ± 0,5 %; первинно протезована група (10осіб) 9,6 % ± 1,9 %; повторно протезована група (6 осіб) 6, 7% ± 1,3%; група, протезована мостоподібними протезами (10 осіб) 5,4% ± 1,0%; група, протезована частковими знімними протезами (6 осіб) 11,0 % ± 2,2%; група з дефектом в ділянці поразки (12 осіб) 11,6% ± 2,4%; загальна протезована група (16 осіб) 16,3 % ± 3,2%, загальна (22 особи) 18, 6 % ± 3,7%.

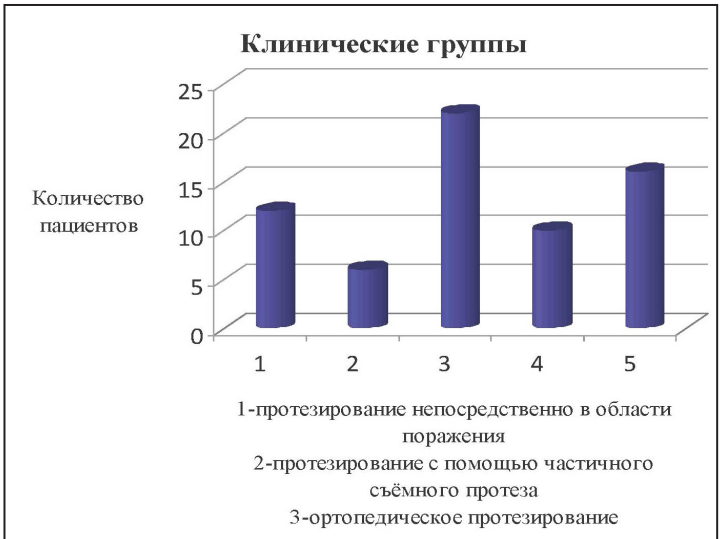


Рис. № 1

Потреба в лікуванні: нейтральна равму (6 осіб) 4,6 % ± 0,9%; первинно протезована равму (10 осіб) 8,2% ± 1,4%; повторно протезована равму (6 осіб) 6,2% ± 1,0%; равму, протезована мостоподібними протезами (10 осіб) 6,8% ± 1,4%; равму, протезована частковими знімними протезами (6 осіб) 7,7% ± 1,5%; равму з дефектом в ділянці поразки (12 осіб) 11,0% ± 2,2%; загальна протезована равму (16 осіб) 14,4% ± 2,4%; загальна (22 особи) 19,0% ± 3,3%.

В результаті наших досліджень ми прийшли до наступних висновків: ортопедична конструкція є відносним травмуючим агентом при захворюванні ЧПЛ. Тому необхідно ретельно обирати конструкцію майбутнього протеза, враховуючи особливості розташування формених елементів захворювання, так як протезування знімними протезами показало гірші результати в порівнянні з незнімним протезуванням, що швидше за все пов'язано з наявністю вільно лежачих елементів, які виконують роль куркового травмуючого агента. Також, якщо пацієнту, хворому на ЧПЛ, показано протезування, необхідно відносити його до інтенсивної групи диспансерного обліку та призначати превентивне лікування захворювання, щоб знизити ймовірність загострення ЧПЛ в майбутньому.

Література:

1. Глен П. Макгивни, Алан Б. Карр Частичные съёмные протезы / Науч. ред. изд. на русск. яз. проф. В.Ф.Макеев, д-р М.М. Угрин. Пер. с англ.// Львов: ГалДент, 2006. 332с. 864 с илл.
2. Герберт Шиллинбург – младший. Основы несъёмного протезирования / Москва: «Квинтэссенция» // 2008, 56с.
3. Клугман Р.С. Ортопедическое лечение в клинической практике / Москва: – МЕДпресс-информ // 2008, 116 с.
4. Тиунова Н.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: этиология, патогенез, клиника, современные методы лечения / Медицинская литература от издательства: НГМА // 2013, – 116с. с илл.
5. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Уч. пособие, 2-е издание // Москва: МЕДпресс, 2006. 32 39с. с илл.

Орлова В. В.
магістрант кафедри акушерства та гінекології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Сімрок В. В.
професор, завідуючий кафедрою акушерства та гінекології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Коробкова О. А.
доцент кафедри акушерства та гінекології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Романенко І. Ю.
кандидат медичних наук, завідувач поліклініки
Луганського обласного перинатального центру
Лисенко О. А.
кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії
ООО «Системи лабораторної діагностики»

ВІКОВІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛАТОНІНУ В ЖІНОК

Анотація: В роботі проведене вивчення ролі мелатоніну у регуляції репродуктивного стану жіночого організму з віком та встановлено залежність рівня мелатоніну від стану репродуктивної системи. Результати дослідження показали вплив мелатоніну на стан гормонів репродукції в різні вікові періоди життя жінки та невід'ємну участь мелатоніну у формуванні клімаксу.

Аннотация: В работе проведено изучение роли мелатонина в регуляции репродуктивного состояния женского организма с возрастом и установлена зависимость уровня мелатонина от состояния репродуктивной системы. Результаты исследования показали влияние мелатонина на уровень гормонов репродукции в различные возрастные периоды жизни женщины и неотъемлемую роль мелатонина в формировании климакса.

Summary: In the work were studied the role of melatonin in the regulation of reproductive status of the female body with age and the dependence of the level of melatonin on the condition of the reproductive system. The results showed the influence of melatonin on reproduction hormone levels at different ages a woman's life and an integral role of melatonin in the menopause formation.

Протягом життя жіночий організм зазнає суттєві зміни, що пов'язано з анатомо–фізіологічними особливостями репродуктивної системи, зміною гормонального фону, а також станом репродуктивного здоров'я жінки.

Мелатонін бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних процесів, таких як дозрівання і розвиток статевих органів, регуляція менструального циклу. Старіння репродуктивної системи протікає також за рахунок впливу шишкоподібної залози на гіпоталамо–гіпофізарну систему [1]. Проте, окрім гормональних впливів на роботу репродуктивної системи, чималу роль відіграє навколишнє середовище, спосіб життя жінки, емоційний стан, якість життя. Нерідко всі ці зміни пов'язують із зміною рівня мелатоніну в організмі під дією тих чи інших факторів у певні періоди життя жінки.

Будучи «універсальною молекулою», мелатонін донині привертає увагу вчених та лікарів, бо механізми його дії до кінця не розкрито. Тому є актуальним визначення ролі мелатоніну у регуляції репродуктивного стану жіночого організму з віком.

Отже, **метою** дослідження стало встановлення залежності між рівнем мелатоніну та станом репродуктивної системи жінок у різні вікові періоди.

Матеріали і методи. Проведено загальноклінічне обстеження 96 жінок різних вікових категорій від 18 до 60 років, відповідно норм етики і деонтології [2]. Всі обстежені, залежно від періоду фертильності, умовно були поділені на три групи: I група – 36 жінок раннього репродуктивного періоду – з 18 до 35 років, II група – 30 жінок пізнього репродуктивного періоду – від 36 до 46 років, та III групу склали 30 жінок перименопаузального віку від 47 до 60 років [3].

Обстеження жінок проводилося за допомогою рутинних методів: збір анамнезу, скарги, гінекологічний огляд, клініко–лабораторне дослідження за стандартними методиками [4]. У всіх жінок було визначено гормональний спектр: вміст фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеінизуючого гормону (ЛГ), пролактину(ПРЛ) та естрадіолу (Естр) з використанням стандартних тест–систем виробництва АлкорБіо (Росія) та DRG (США) методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою імуно–хемілюмінесцентного аналізатора Architect i1000 SK (Abbott LABORATORI, США) за загально прийнятою методикою [5]. Всім жінкам в першу фазу циклу проводили визначення метаболіту мелатоніну – мелатоніну сульфату в ранковій сечі методом ІФА з використанням тест–системи IBL: melatoninsulfat 6–sulfatoxymelatonin (ELISA, Hamburg) [6].

Статистичну обробку даних поводили за допомогою надбудови «Аналіз даних» електронних таблиць Microsoft Excel [7] і програми для рангової кореляції методом Спірмена. Рівень статистичної міри значущості кореляційного зв'язку був прийнятий p=0,05.

Результати дослідження. Середній вік жінок в групі раннього репродуктивного періоду склав

21,2±5,5 років, в групі пізнього репродуктивного періоду – 43±3,5 роки та в групі післярепродуктивного періоду – 52,35 ± 6,5 років. Всі жінки в другій групі працюють, група молодих жінок представлена студентами–медиками, з яких працюють 22,22%, в третій групі – 63,33% працюючих, а інші 36,67% – пенсіонери.

Жінки першої групи (94,44%), другої групи (100%) та третьої групи (90%) були мешканцями міста. Це важливо зазначити у тому зв'язку, що міські жителі найчастіше страждають від дефіциту мелатоніну, ніж жителі сільської місцевості, це пов'язано з більш яскравим освітленням в темний період доби, що може впливати на синтез мелатоніну [8].

Аналіз менструальної функції досліджуваних жінок показав, що майже 90% мали нормальне менархе, регулярні менструації по 5–6 днів з тривалістю 27 днів у середньому. У 2,78% жінок першої групи спостерігалось порушення менструального циклу. В третій групі 20% жінок мали порушення менструального циклу в анамнезі, та в другій групі всі жінки мали регулярні менструації протягом життя.

При дослідженні репродуктивної функції було виявлено відсоток жінок з реалізованою репродуктивною функцією: в I групі – 11,11%, в II – 90%, та в III – 100%. Один та більше абортів в анамнезі мали 2,78% жінок першої групи, 70% – в другій групі та 90% жінок в третій групі, серед яких 20% склали самовільні викидні.

Характеристика гінекологічної, соматичної патології та перелік оперативних втручань в жінок трьох груп представлені у таблицях 1,2,3.

Таблиця 1
Структура гінекологічної патології в обстежуваних групах

Патологія	Групи		
	I (n=36)	II (n=30)	III (n=30)
Хронічний аднексит	11,11%	20%	50%
Ерозія шийки матки	16,67%	70%	36,67%
Кіста яєчника	5,56%	10%	10%
Апоплексія яєчника	2,78%	–	–
Геніальний ендометріоз	–	–	13,33%
Дисфункційна маткова кровотеча	–	–	16,67%
Міома матки	–	3%	10%

Рівень мелатоніну сульфату в сечі в групі молодих жінок склав 83,53±16,73 нг/мл, в групі жінок пізнього репродуктивного періоду склав 59,71±18,30 нг/мл та в групі післярепродуктивного періоду – 28,00±14,00 нг/мл.

Рівень гормонів репродукції у жінок I групи був в межах вікової норми, 80% досліджуваних жінок II та 20% жінок III групи мали регулярні менструації та рівень гормонів відповідав віковій нормі згідно фази циклу. За даними фізикального та клініко–лабораторного обстеження всі жінки на момент дослідження були здорові.

Таблиця 2
Структура соматичної патології в обстежуваних групах

Патологія	Групи		
	I (n=36)	II (n=30)	III (n=30)
Хвороби дихальних шляхів (ангіна, бронхіт, пневмонія)	66,67%	70%	3,33%
Патологія органів ШКТ (гастрит, дуоденіт, ВХШ, холецистіт, панкреатит, гепатит)	38,89%	90%	93,33%
Патологія сечостатевої системи (цистіт, пиелонефрит, нефроптоз, МКД)	11,11%	60%	16,66%
Патологія серцево-судинної системи (аритмія, ВСД, ІХС, ревм. эндокардит, варикозна хвороба)	13,88%	13,33%	30%
Захворювання щитоподібної залози (дифузний зоб)	–	–	10%
Остеохондроз	–	23,33%	40%
Фіброзно-кістозна мастопатія	–	–	10%

Таблиця 2
Структура соматичної патології в обстежуваних групах

Патологія	Групи		
	I (n=36)	II (n=30)	III (n=30)
Хвороби дихальних шляхів (ангіна, бронхіт, пневмонія)	66,67%	70%	3,33%
Патологія органів ШКТ (гастрит, дуоденіт, ВХШ, холецистіт, панкреатит, гепатит)	38,89%	90%	93,33%

Патологія сечостатевої системи (цистіт, пиелонефрит, нефроптоз, МКД)	11,11%	60%	16,66%
Патологія сердцево-судинної системи (аритмія, ВСД, ІХС, ревм. эндокардит, варикозна хвороба)	13,88%	13,33%	30%
Захворювання щитоподібної залози (дифузний зоб)	–	–	10%
Остеохондроз	–	23,33%	40%
Фіброзно-кістозна мастопатія	–	–	10%

Таблиця 3
Перелік оперативних втручань в досліджуваних жінок

Патологія	Групи		
	I (n=36)	II (n=30)	III (n=30)
Резекція яєчника	2,78%	–	10%
Тубектомія (позаматкова вагітність)	–	3,33%	10%
Пангістректомія без додатків	–	–	6,67%
Пангістректомія з додатками	–	–	3,33%
Надпіхвова ампутація матки без додтків	–	–	3,33%
Операції на органах ШКТ	8,33%	33,33%	30%
Інші операції	2,78%	10%	6,67%

На момент дослідження у 2,78% жінок з першої групи, 20% з другої та 40% жінок з третьої групи спостерігалось порушення менструального циклу та 40% жінок третьої групи були в менопаузі з різним ступенем тяжкості клімактеричного синдрому, з них у 13,33% обстежених –хірургічна менопауза більше 10 років.

В першій групі у жінок з порушенням циклу рівень гормонів репродукції відповідав віковій нормі, але рівень мелатоніну нижчий, ніж в групі в 1,7 рази.

Серед жінок II групи у 20% з порушенням менструації протягом 6–8 місяців та скаргами клімактеричного характеру спостерігався високий середній рівень ФСГ 16,32±1,69 мМО/мл та знижений рівень естрадіолу – 33,56±9,1 пмоль/л. Рівень мелатоніну у цих жінок був нижче в 1,4 рази відносно середнього значення. Це можна пов'язати з порушенням менструального циклу і наявністю клімактеричних розладів в пременопаузальному періоді. Існують літературні дані про наявність взаємозв'язку між зниженням продукції мелатоніну і початком менопаузи [9].

Для жінок III групи було відзначено порушення менструального циклу протягом 2 – 5 років, у 40% – з проявами клімактеричного синдрому, 20% з яких мали високий рівень ФСГ та ЛГ – 28,4±17,2 мМО/мл та 52,9±42,7 мМО/мл, відповідно, та збережений фізіологічний рівень естрадіолу та пролактину – 132,94±126,4 пмоль/л та 215,7±94,6 мМО/мл, відповідно. Дані представлені в таблиці 4 (III група – жінки в пременопаузі).

Таблиця 4
Рівні гормонів репродукції в сироватці крові в жінок (М±м)

Гормони	Групи		
	I (n=36)	II (n=30)	III (n=18)
ФСГ, мМО/мл	7,8±1,9	7,9±4,7	15,4±13,4
ЛГ, мМО/мл	5,5±1,8	5,5±1,4	22,3±31,2
ПРЛ, мМО/мл	220,9±87,3	319,9±97,9	245,9±68,4
Естрадіол, пмоль/л	351,6±134,2	201,5±120,0	108,4±84,3
Мелатонін, нг/мл	83,5±16,7	59,7±18,3	28,0±14,0

Обстежені жінки III групи, що перебували в менопаузі (40%) з різним ступенем тяжкості клімактеричного синдрому, мали таку динаміку гормонального спектру: у жінок з *легким перебігом* клімактеричного синдрому (13,33%) рівень гормонів репродукції відповідав віковій нормі, тоді як рівень мелатоніну був невірогідно знижений. Дані клінічних та біохімічних обстежень також в межах вікової норми.

Для жінок з *середнім та тяжким ступенем* перебігу клімактеричного синдрому характерні наступні зміни в гормональному статусі: рівень ФСГ та ЛГ підвищений –173,9±79,4 мМО/мл та 84,65±9,5 мМО/мл, відповідно, а рівень естрадіолу знижений – 7,4±3,1 пмоль/л, тоді як рівень пролактину не змінений – 184,05±60,2 мМО/мл. Рівень мелатоніну у цих жінок був знижений в 1,5 рази, відносно середнього показника групи.

У хворих з клімактеричним синдромом середнього ступеня тяжкості виявлено вірогідне підвищення тільки загального холестерину в сироватці крові, при легкій формі була лише тенденція до підвищення цього показника, тоді як найбільш виражені порушення ліпідного профілю встановлені у жінок з тяжкою формою клімактеричного синдрому – підвищення рівня загального холестерину (ЗХ) в 1,2 рази, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – 3,69±0,3 ммоль/л, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 0,42±0,3 ммоль/л, значення тригліцеридів в межах норми –1,34±0,5 ммоль/л, та показники ліпопротеїдів високої щільнос-

ті (ЛПВЩ) мали тенденцію до зниження – 1,51±0,5 ммоль/л. За даними кореляційного аналізу не виявлено лінійної кореляції між рівнями ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, триглицеридів і мелатоніну сульфату у жінок з важким перебігом клімактеричного синдрому.

Рівень мелатоніну жінок з клімактеричним синдромом був знижений відносно середнього показника групи та склав 20,5±8,0 нг/мл. Це можна пов'язати не тільки з віковим зниженням функціонування гормонів гіпоталамо–гіпофізарної та яєчникової системи, а також з тим, що в епіфізі також розвиваються морфологічні зміни, які свідчать про зниження його функціональної активності і, як наслідок, відбувається зниження синтезу мелатоніну [10]. Це зниження функціональної активності запускає процес дезадаптації і дискоординації роботи репродуктивної системи, які сприяють розвитку клімактеричного синдрому.

Спостерігається зниження рівня мелатоніну сульфату в 1,8 раз (відносно середнього рівня в групі) в жінок I групи з нерегулярним нічним сном і постійним стресом (що пов'язано з нічним графіком роботи та навчанням вдень) та в 1,4 рази – для 40% жінок II групи, що мають нічний режим роботи (лікарі ургентної допомоги та чергові медсестри) і також перебувають у стані хронічної втоми і постійного стресу, в результаті чого у цих жінок порушені механізми адаптації організму [11].

Мелатонін є не тільки регулятором циркадіанних і сезонних ритмів, а також має виражену антиоксидантну та імуномодулюючу дію, бере активну участь в адаптаційних механізмах організму [11]. В умовах постійного недосипання в нічний час в організмі відбувається порушення біоритмів ендокринної системи, а порушення біоритмів вже є стресом для людини. Тому, робота в нічну зміну – це порушення біоритмів і збій гормональної системи організму [12].

Шляхом статистичного аналізу виявлено основні прогностичні чинники, на які, вірогідно, впливає рівень мелатоніну у жінок. Характер дослідженого кореляційного зв'язку між активністю естрогену та ПРЛ і рівнем мелатоніну сульфату у обстежуваних жінок не дозволяє використовувати ці параметри для прогнозування репродуктивного здоров'я жінки. Аналіз кореляційного зв'язку і регресивних моделей залежності рівня ЛГ і ФСГ від рівня мелатоніну підтверджує, що зазначені фактори залежать від зміни синтезу мелатоніну у жінок з віком.

За результатами дослідження доказано, що визначення мелатоніну має діагностичну цінність для жінок пізнього репродуктивного віку з порушенням менструального циклу та може бути прогностичним фактором строку настання та подальшого перебігу клімаксу в цих жінок.

Висновки. Встановлено кореляційні зв'язки між рівнем мелатоніну та статевими гормонами у жінок на різних етапах репродуктивної функції, а саме: *в ранньому репродуктивному віці* рівень мелатоніну достатньо високий і активність статевих гормонів відповідає віковій нормі. *В пізньому репродуктивному віці* рівень мелатоніну знижується, а вміст статевих гормонів відповідає віковій нормі.

У жінок з порушенням менструального циклу в пізньому репродуктивному періоді виявлено зниження мелатоніну в 1,4 рази, що впливає на рівень ФСГ з підвищенням в 1,5 рази та естрадіолу – зі зниженням в 1,4 рази.

Встановлено подальше зниження мелатоніну в жінок перименопаузального віку, що негативно корелює з рівнем ФСГ та ЛГ. При цьому спостерігається порушення менструального циклу та ранній розвиток менопаузи з патологічним перебігом клімактеричного періоду.

Доведено взаємозв'язок між рівнем мелатоніну та перебігом клімактеричного синдрому: чим нижчий рівень мелатоніну, тим складніше перебіг клімактеричного синдрому.

Підтверджено пригнічення порушенням режиму сну й пильнування (стан постійного стресу) продукції мелатоніну без впливу на статеві гормони у жінок раннього та пізнього репродуктивного віку.

Базуючись на результати дослідження можна рекомендувати визначення мелатоніну сульфату в сечі жінок пізнього репродуктивного віку з порушенням менструального циклу для комплексної оцінки стану репродуктивної системи та прогнозування часу настання та подальшого перебігу клімаксу; а також в жінок з середнім та тяжким ступенем клімактеричного синдрому для можливості подальшої корекції цього стану препаратами екзогенного мелатоніну.

Література:

1. Danilenko K.V., Samoilova E.A. Stimulatory effect of morning bright light on reproductive hormones and ovulation: results of a controlled crossover trial // PLoS Clin. Trials. 2007. Feb 9, 2(2): e7.

2. Айламазян, Э. К. Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера гинеколога / Э. К. Айламазян, Ю. В. Цвелев // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2004. – № 1. – С. 111–115.

3. Айламазян, Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы Текст.: практич. рук. для врачей / Э.К. Айламазян. М.: МЕДпресс–информ, 2006. –491с.

4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике – Одесса.: Экология, 2005. – 616с.

5. Вербов В.Н. Принципы твердофазного анализа. // Твердофазный иммуноферментный анализ. Труды института имени Пастера, том 64, 1998. С 327.

6. Aldhaus M. E. Radioimmunoassay for 6–sulphatoxymelatonin in urine using an iodinated tracer / M. E. Aldhaus, J. Arendt // J. Interdiscipl. Cycle Res. – 1988. – Vol. 25. – P. 298–303.

7. Юнкеров В.И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266с.

8. Ron Chepesiuk «Missing the Dark: Health Effects of Light Pollution» Environ Health Perspect, National Institute of Environmental Health Science.– 2009 .– V. 117(1). – P. A20–A27.

9. J. M. Zeitzer, J. E. Daniels, J. F. Duffy и др. /Уменьшается ли концентрация мелатоннна в плазме крови с возрастом? //Климактерий. 2001. –№2.–С.24.
10. Коркушко О.В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Медичний всесвіт. – 2003. – III, № 2. – С. 84–93.
11. Burgess H.J., Sharkey K.M., Eastman C.I. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers.// Sleep Med Rev.– 2002 .– V6.–N5.–P.407–20.
12. Агаджанян Н.А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно–генетического до организменного / Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // Успехи физиол. наук, 2004. – № 2. – С. 57–72.

Ошмянская Н. Ю.
научный сотрудник лаборатории патоморфологии
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»
Гайдар Ю. А.
старший научный сотрудник, заведующий лаборатории патоморфологии
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»
Бабий А. М.
старший научный сотрудник отделения хирургии органов пищеварения
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПРИ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Аннотация: На биопсионном материале 60 больных с осложненным хроническим панкреатитом и 6 образцах неизмененной ткани поджелудочной железы, с использованием гистологических и иммуногистохимических методов изучены морфологические особенности, клеточный состав и пути регенерации островков Лангерганса в зависимости от фиброзной трансформации при развитии хронического панкреатита. Описаны гистологические изменения, которые сопровождают развитие фиброза в поджелудочной железе, проведен подсчет α- и β-клеток в островках и их соотношения на различных этапах развития хронического панкреатита. Представлено два независимых пути регенерации эндокринной ткани.

Анотація: На біопсійному матеріалі 60 хворих на ускладнений хронічний панкреатит та 6 зразках незміненої тканини підшлункової залози, з використанням гістологічних та імуногістохімічних методів вивчені морфологічні особливості, клітинний склад та шляхи регенерації острівців Лангерганса залежно від фіброзної трансформації при хронічному панкреатиті. Описано гістологічні зміни, які супроводжують розвиток фіброзу в підшлунковій залозі, підраховано кількість α- і β- клітин в острівцях та їх співвідношення на різних етапах розвитку хронічного панкреатиту. Представлено два незалежних шляхи регенерації ендокринної тканини.

Summary: The present study was conducted on biopsy material obtained from 60 patients with complicated chronic pancreatitis and 6 samples of tissue from intact pancreas. Morphological features, cellular composition and islets' regeneration depending on the fibrous transformation in the development of chronic pancreatitis were analyzed using histological and immunohistochemical methods. Given study provides a detailed description of the histological changes that occur in the pancreas during the development of fibrosis, along with number of α- and β- cells in the islets and their ratio at different stages of chronic pancreatitis, and description of two independent paths for endocrine tissue regeneration.

Вступление. В связи с тем, что главная проблема при хроническом панкреатите (ХП) - это замещение функциональной массы поджелудочной железы (ПЖ) фиброзной тканью, изучение процессов регенерации на этапах фиброзной трансформации представляет наибольший интерес.

Хотя и эндокринная и экзокринная части ПЖ проявляют способность к регенерации в ответ на повреждение [1, 2], что сопровождается соответствующими изменениями содержания глюкозы в плазме и ткани в моделях экспериментального панкреатита [3] и при ХП в клинике [4], механизмы регенерации остаются сегодня малоизученными. За последние 20 лет было предложено множество моделей регенерации островковой ткани, в которых в качестве потенциальных стволовых клеток предшественников выступали различные клетки ПЖ, но данные до сих пор остаются противоречивыми.

Ngn3 – это фактор транскрипции, имеющий решающее значение как для дифференциации эндокринных клеток панкреатических островков Лангерганса в эмбриогенезе [5, 6], так и для дальнейшего созревания и поддержания их функции [7]. Во время эмбрионального развития все эндокринные клетки экспрессируют Ngn3 [11]. Показано, что транскрипция Ngn3 происходит в два этапа, и наблюдаемая двухфазная экспрессия коррелирует с двумя различными стадиями эмбриональной эндокринной дифференциации [6].

Существуют свидетельства того, что взрослые клетки протоков ПЖ человека сохраняют свою способность к Ngn3-индуцированной эмбриональной дифференциации [8] и могут инициировать путь регенерации, который по структуре повторяет эмбриональное развитие [9]. Также, показано, что сверхэкспрессия Ngn3 in vitro может превращать клетки протоков ПЖ человека в β-клетки [10]. Хотя при полном восстановлении массы β-клеток после резекции иммунореактивность Ngn3 в очагах регенерации была отмечена некоторыми авторами [12,13], другими она не была обнаружена [11], что позволяет предположить наличие нескольких различных медиаторов процесса восстановления ткани в естественных условиях.

Цель данной работы: Изучить морфологические особенности, клеточный состав и пути регенерации островков ПЖ в зависимости от фиброзной трансформации при развитии ХП.

Материалы и методы: Выполнен анализ операционного материала 60 больных с ХП, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» за период с 2008 по 2014 гг. Для контроля и сравнительного анализа было исследовано 6 образцов тка-

ни неизмененной ПЖ (аутопсийный материал лиц, не страдавших заболеваниями ПЖ).

Для гистологических исследований биоптаты фиксировали в 10,0% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори в мод. Слинченко. Образцы тканей для иммуногистохимического исследования толщиной 3 мкм монтировали на стекла, депарафинировали по стандартному протоколу, наносили первичные и вторичные антитела (табл.1).

Таблица 1
Первичные и вторичные антитела, использованные в исследовании

№	Первичное антитело		Вторичное антитело	
	Название	Разведение	Название	Разведение
1	Инсулин	1:200	Biotin-Avidin C	Biotin (1:50) Avidin (1:150)
2	Глюкагон	1:200	Biotin-Avidin C	
3	PCNA	1:200	Biotin(m)-Avidin C	
4	Ngn3	1:40	Biotin-Avidin C	

Иммуногистохимическое окрашивание дало последовательные результаты, которые было легко интерпретировать. После окрашивания производилась идентификация и количественное определение клеток. Чтобы гарантировать большую точность данных, каждый срез ткани был рассмотрен, как «слепой», и количественная оценка клеток производилась в 5 случайных полях зрения.

Срезы фотографировались при увеличении Х40 и Х100 светового микроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна), фотоаппаратом «Canon PowerShot A630» (Японія). Область фиброза была выделена и измерена при помощи программного обеспечения ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», USA).

Качественные признаки оценивали непараметрическими методами статистики при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версии 6.0, StatSoft Inc. (США). Для количественных признаков вычисляли корреляционный коэффициент Пирсона. За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$.

Результаты и обсуждение: Нормальная ПЖ имеет дольковую структуру. Ацинарные клетки формируют концевые отделы желез, которые впадают в разветвленную протоковую систему. Крупные протоки ПЖ лежат в интерлобулярном пространстве, окруженные небольшим количеством рыхлой фиброзной ткани. Эндокринные островки различного размера расположены между ацинусами (рис.1).

Многофакторный корреляционный анализ изучаемых показателей подтвердил наличие сильной обратной взаимосвязи между степенью фиброза по M. Stolte [14] и объемной долей ацинарной ткани ($r=-0,89$; $p<0,05$), а также прямой связи меньшей силы между степенью фиброза и объемной долей фиброзной ткани ($r=0,71$; $p<0,05$). При этом, на поздних стадиях развития фиброза ПЖ (III и IV) наблюдалось достоверное увеличение объемной доли жировой ткани, а общая доля жировой и фиброзной ткани показала еще более сильную связь со степенью фиброза по M. Stolte ($r=0,92$; $p<0,05$).

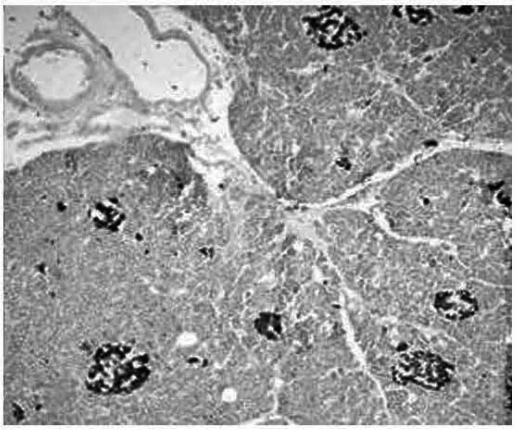


Рис. 1. Нормальная поджелудочная железа человека. Дольки, сформированные из ацинарной ткани содержат многочисленные эндокринные островки. Непрямая иммунопероксидазная окраска инсулина, ув. Х100

Для систематизации выраженности фиброза после морфологического и морфометрического исследования все случаи разделили на четыре группы. К I группе были отнесены те случаи (7,7%), в которых относительная площадь нефункциональной (фиброзной или жировой) ткани не превышала 25% от общей площади биоптата, что в большинстве случаев соответствовало I стадии фиброза по M. Stolte (интерлобулярный фиброз).

По данным компьютерной морфометрии в этой группе доля ацинарной ткани составляла (84,46±4,53)% от общей площади, эндокринной – (3,08±1,14)%, соединительной – (11,77±3,59)%, жировая ткань отсутствовала. Все случаи с морфологической точки зрения характеризовались незначительной атрофией ацинарной ткани, без видимых изменений протоковой системы и островков Лангерганса, и лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией от средней до умеренной, которая была представлена лимфоцитами, плазматическими клетками, редкими макрофагами (рис. 2А).

Если относительная площадь нефункциональной ткани составляла от 25 до 50%, то случай был отнесен ко II группе (15,4% случаев), что также соответствовало II стадии фиброза по M. Stolte (интралобулярный фиброз). В этой группе ацинарная ткань занимала (63,42±4,01)%, эндокринная – (2,67±0,68)%, соединительная – (28,83±3,48)%, а жировая – 0,68% (единичный случай). Формирова-

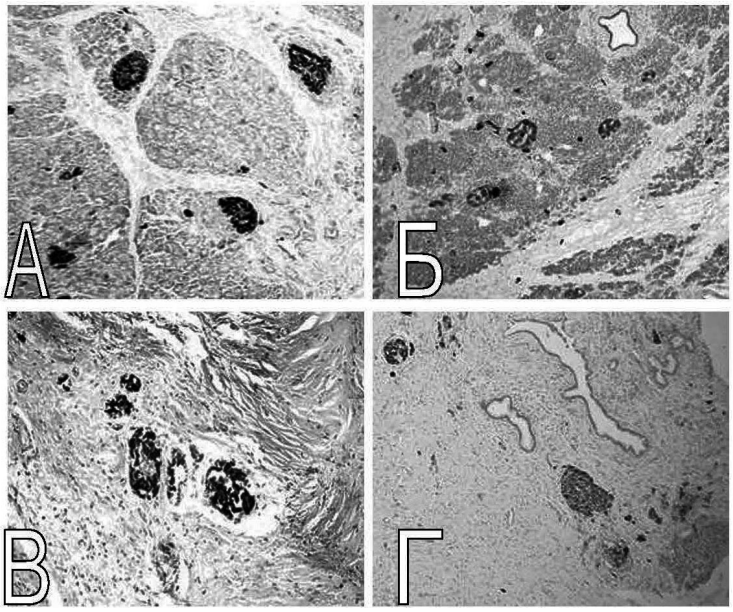


Рис. 2. Непрямая иммунопероксидазная окраска инсулина, ув. Х100. А. ПЖ больного на ранней стадии развития ХП (I группа), умеренный интерлобулярний фиброз, инсулярная система без существенных изменений; Б. ПЖ больного с умеренным атрофически-фиброзным панкреатитом (II группа), сегментарный интралобулярный фиброз; В. ПЖ больного с выраженным атрофически-фиброзным панкреатитом (III группа), атрофия части долек, атрофия островков Лангерганса. Г. ПЖ больного с выраженным фиброзно-атрофическим панкреатитом и субтотальным фиброзом (IV группа). Плотная структура соединительной ткани, гиперплазия протоковой системы. На фоне тотальной атрофии ацинарной ткани располагаются как разрушенные, так и интактные островки Лангерганса

ние фиброзной ткани продолжалось от перидуктальной области, с постепенным заполнением перилобулярного пространства и проникновением внутрь долек (рис. 2Б). По мере прогрессирования фибропластических изменений объемная доля экзокринной ткани уменьшалась, в том числе и за счет активации механизмов апоптоза.

К III группе было отнесено 14 случаев (21,5%), у которых площадь нефункциональной ткани в ПЖ составила от 50 до 75% или с III стадией фиброза ПЖ по M. Stolte (сливные поля фиброза). В этой группе ацинарная ткань занимала (25,39±2,01)%, эндокринная – (1,38±0,32)%, соединительная – (64,33±3,85), а жировая – (6,42±4,48) %. Дальнейшее развитие фиброзной трансформации ПЖ при ХП приводило к массивной атрофии ацинарной ткани, которая в некоторых случаях сопровождалась жировой дистрофией. Один из наиболее характерных гистологических признаков в этой группе – полная атрофия части долек, на месте которых расположены сливные поля плотной фиброзной ткани (рис. 2 В).

На фоне мелкоочаговой вакуолярной дистрофии ацинарных клеток встречались единичные клетки в состоянии апоптоза, наблюдалось расширение перилобулярных протоков.

Таблица 2
Относительная плотность иммуногистохимического окрашивания клеток в островках Лангерганса при фиброзной трансформации ПЖ у больных ХП

	Инсулин-положительные				Глюкагон-положительные			
	M	m	Нижний 95 %	Верхний 95 %	M	m	Нижний 95 %	Верхний 95 %
Контроль	74,72	2,23	70,01	79,35	36,26	2,02	32,05	40,48
I	64,81	7,01	46,78	82,84	33,68	4,61	21,83	45,53
II	68,82	5,23	57,16	80,47	49,15	5,25	37,45	60,86
III	56,29	3,13	49,21	63,38	38,44	3,16	31,29	45,61
IV	59,19	3,15	51,08	67,31	54,79	4,52	43,18	66,39

В IV группе (55,4%) включены случаи, в которых относительная площадь нефункциональной ткани превышала 75 %. В этой группе доля ацинарной ткани составляла всего (2,71±0,79)%, эндокринной – (1,25±0,25)%, соединительной – (74,91±4,65)%, а жировой – (20,32±4,78)%. Значительный фиброз сопровождался практически полной деструкцией паренхимы ПЖ, пучки фиброзной ткани сдавливали интиму артерий и артериол, а замещение ацинарной ткани происходило за счет фиброзной трансформации (вплоть до тотального фиброза), и жировой дистрофии, которая достоверно чаще наблюдались у больных этой группы ($p \leq 0.05$). Перилобулярные протоки в 100% случаев имели расширенный просвет, что свидетельствует о нарушении дренажной функции железы. Часть протоков была разрушена, инфильтрирована рыхлой фиброзной тканью. Среди полей фиброзной ткани и остатков долек располага-

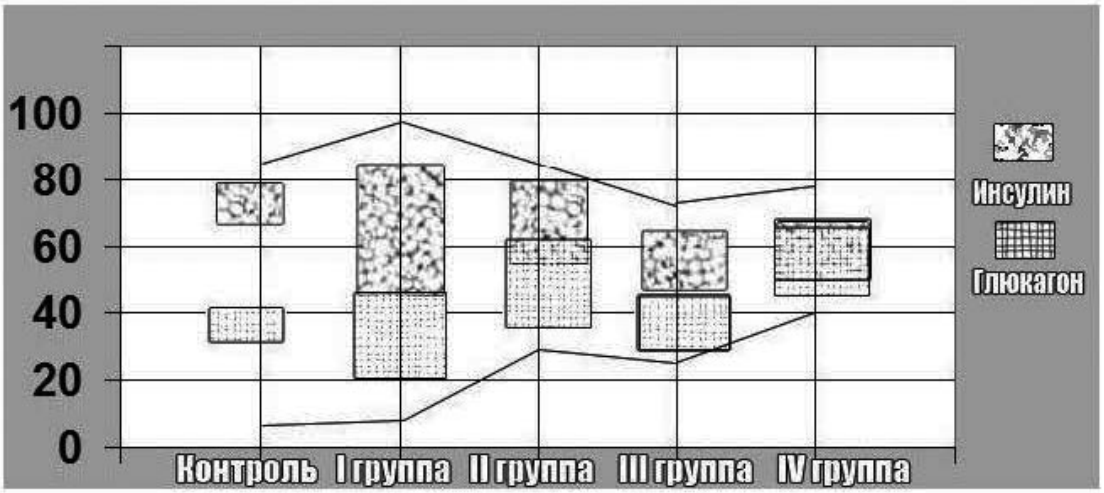


Рис. 3. Коридор значений распределения клеток в островках Лангерганса при фиброзной трансформации ПЖ у больных ХП

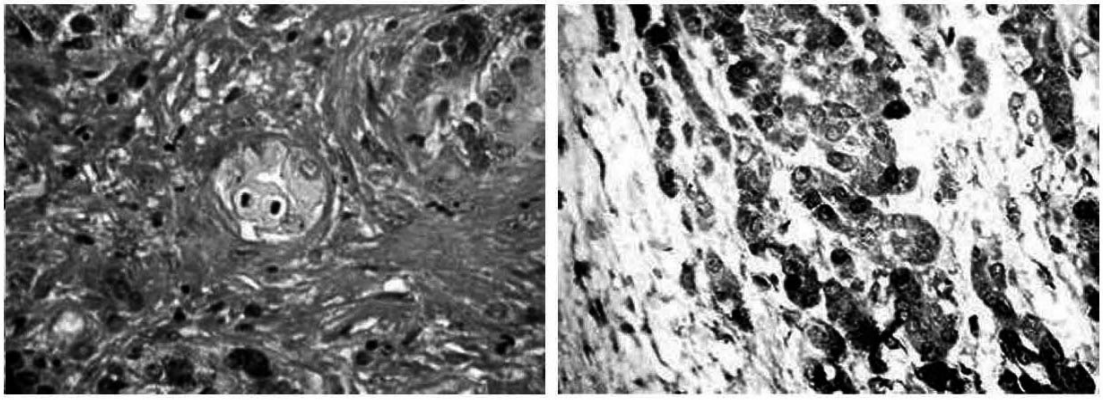


Рис. 4. ПЖ больного с выраженным фиброзно-атрофическим панкреатитом (IV группа). Слева при окраске по Маллори в мод. Слинченко видна пролиферация протокового эпителия, картина митоза. Справа типичный тубулярный комплекс, содержащий PCNA-положительные клетки. Ув. Х200

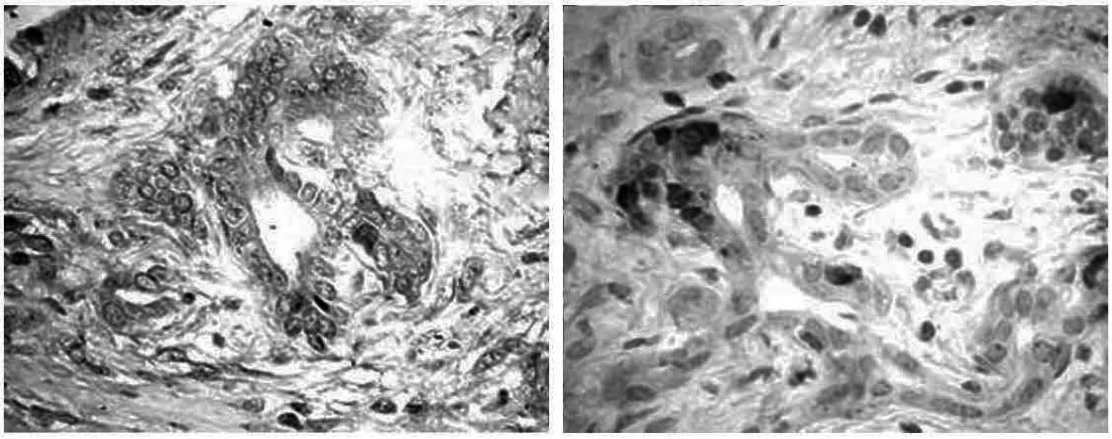


Рис. 5. ПЖ больного с выраженным атрофически-фиброзным панкреатитом (III группа). Формирование тубулярных комплексов. Слева единичная Ngn3-положительная клетка, справа ИН-положительные клетки в гиперплазированном эпителии протока. Непрямая пероксидазная реакция, ув. Х200

лись инсулярные островки различного размера – как разрушенные, так и интактные (рис. 2 Г).

Островки, расположенные в ПЖ больных контрольной группы состояли преимущественно из инсулин-положительных (ИН) клеток ((74,72±2,23)%), при этом глюкагон-положительные (ГЛ) клетки составляли (36,26±2,02)% от общего числа при незначительном разбросе значений (Табл. 2).

С прогрессированием фиброзной трансформации ПЖ при ХП соотношение ИН-ГЛ в островке заметно менялось: количество ГЛ-положительных клеток медленно возрастало (r=0,37; p=0,0499), и в III-IV группах на фоне выраженного фиброзирования ПЖ этот тип клеток часто был доминирующим (54,79±4,52)%. Процентное соотношение ИН-положительных к общему количеству клеток демонстрировало тенденцию к снижению (r=-0,46; p=0,0004), с наиболее низкими значениями в III группе (56,29±3,13)%. Анализ данных с использованием критерия Манна-Уитни показал наибольшую достоверность различий между контролем и значениями, полученными во II и III группах (p=0,0002 для ИН и p=0,0499 для ГЛ). Вместе с этим, на начальных этапах фиброзирования (I и II группы) наблюдался значительный разброс значений, и часто встречались островки, состоящие почти из 100% как ИН- так и ГЛ-положительных клеток, а на более поздних этапах (III и IV группы) все чаще определялись небольшие островки, состоящие из 1-2 клеток только одного типа (рис. 3).

Следует отметить, что согласно данным литературы [15], обобщенные результаты нескольких независимых исследований при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии свидетельствуют о том, что архитектура и клеточный состав островков человека значительно отличается от грызунов, которые чаще всего используются в опытах для изучения ХП. В частности, количество ГЛ-положительных клеток в островке человека выше (до 40% от общего количества клеток) и они не всегда располагаются по периферии. Несмотря на некоторые недостатки нашего способа подсчета клеток (в том числе значительную погрешность, зависящую от глубины прохождения среза через островок) полученные нами в контрольной группе данные сопоставимы с литературными. Мы также отмечали, что хотя ГЛ-положительные клетки часто располагаются по внешней стороне, а ИН-положительные ближе к центру, этот порядок не являлся обязательным, особенно для крупных островков.

На поздних стадиях ХП (III и IV группы) вследствие прогрессирующего фиброза структура протоковой системы железы меняется. Достоверное (p=0,009) увеличение соотношения площади протоков к общей площади железы объясняется активным формированием тубуло-островковых и тубулярных комплексов, содержащих PCNA-позитивные клетки, что вероятно отражает компенсаторную реакцию на хроническую гипоксию паренхимы (рис. 4). В 100% случаев наблюдается гиперплазия эпителия интралобулярных и магистральных протоков. В отличие от нормального кубовидного эпителия гиперпластический эпителий призматический, с центрально расположенными ядрами.

Хотя общая площадь ИН-положительных клеток и их относительное содержание в островке уменьшается, общее количество островков на мм² площади и количество крупных островков остается практически постоянным, в то время, как плотность средних островков достоверно снижается в IV группе, а плотность малых – достоверно повышается. В области протоков и особенно тубулярных комплексов обнаруживаются одиночные эндокринные клетки. Эти клетки иммуногистохимически окрашиваются на инсулин, и морфологически представляют собой клетки с круглым ядром и обильной цитоплазмой, заполненной секреторными гранулами. В этой же области встречаются редкие Ngn3-положительные клетки, которые можно считать предшественниками вышеупомянутых β-клеток (Рис.5).

Важно отметить, что Ngn3-опосредованное новообразование β-клеток является, по всей видимости, лишь вспомогательным механизмом регенерации островковой ткани, в то время, как основная часть приходится на репликацию уже существующих клеток в островках. Наряду с этим нами не было найдено никаких подтверждений того, что Ngn3-положительные клетки могут быть предшественниками α-клеток, в связи с чем можно предположить наличие нескольких различных медиаторов процесса восстановления ткани в условиях фиброзной трансформации ПЖ при ХП.

Таким образом, островковый аппарат ПЖ начинает перестраиваться уже на начальных стадиях фиброзной трансформации ПЖ при ХП в ответ на морфологические и функциональные изменения окружающей ткани, что отражается в изменении соотношения ГЛ/ ИН и медленном уменьшении общей площади островков, однако эти изменения могут не проявляться на протяжении многих лет. В литературе описано два варианта клинической симптоматики эндокринных нарушений, связанных с ХП. На начальных стадиях, когда функциональные возможности ПЖ сохранены, могут возникать явления гиперинсулинизма с клиникой гипогликемических состояний, а на поздних стадиях при гипоферментных панкреатитах описывают панкреатогенный диабет [16, 17]. Так как в норме значительная часть инсулина, который выделяется в островках, связывается с ацинарными клетками, можно предположить, что при ХП, в связи с прогрессирующей атрофией экзокринной ткани, потребность организма в инсулине падает и, соответственно, эффект от уменьшения массы островков заметен позднее. Также явления гипоинсулинизма могут быть относительными в связи с увеличением количества ГЛ-положительных клеток в островке и изменением соотношения ИН-ГЛ.

Выводы.

1. При ХП в ткани ПЖ параллельно происходят два разнонаправленных процесса. Атрофия и

фиброзная трансформация ПЖ находят отражение в уменьшении общей площади экзокринной и эндокринной ткани, уменьшении содержания ИН-содержащих клеток в островке. Пролиферация выражается в увеличении плотности мелких протоков с гиперплазией протокового эпителия и образованием тубулярных комплексов. Клетки протоков ПЖ взрослого человека при ХП сохраняют свою способность к Ngn3-индуцированной эмбриональной дифференциации в β-клетки.

2. В норме в островках ПЖ человека превалируют ИН-положительные клетки, а при выраженной фиброзной трансформации ПЖ соотношение ИН-ГЛ становится практически равным, лишь в некоторых случаях смещаясь в сторону ГЛ.

3. Перестройка островкового аппарата ПЖ вследствие морфологических и функциональных изменений окружающей ацинарной и соединительной ткани отмечается уже на начальных стадиях развития ХП и наиболее статистически значима во II и III группе (p=0,0002 для ИН и p=0,0499 для ГЛ). Вместе с этим, на начальных этапах фиброзирования (группы I и II) наблюдался значительный разброс значений, и часто встречались островки, состоящие почти из 100% как ИН- так и ГЛ-положительных клеток, а на более поздних этапах (группы III и IV) чаще определяются небольшие островки, состоящие из 1-2 клеток только одного типа.

4. В условиях фиброзной трансформации ПЖ при ХП существует несколько различных способов восстановления эндокринной ткани. Размножение уже существующих клеток в островках является основным источником регенерации однако, этот механизм более характерен для α-клеток, в то время, как Ngn3-опосредованное новообразование является более редким и лежит в основе регенерации β-клеток в области тубулярных комплексов.

Литература:

1. Islet formation and regeneration / Yang K.M., Li A.D., Mei Y. [et al] // Chin Med Sci J. – 2006. – Vol.21(1) – pp. 27-32.
2. The Role of Inflammation in Islet Regeneration / Lee D., Tao J., Ruddy M. [et al] // Pancreas – 2007. – Vol.34(2) – pp.254-259.
3. McEvoy R.C. Morphometric quantitation of the pancreatic insulin-, glucagon-, and somatostatin-positive cell populations in normal and alloxan-diabetic rats / McEvoy R.C., Hegre O.D. // Diabetes – 1977. – Vol.26(12) – pp. 1140-1146.
4. Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes / Govindarajan M., Mohan V., Deepa R. [et al] // Diabetes Res Clin Pract. – 2001. – Vol.51(1) – pp. 29-38.
5. Neurogenin3 activates the islet differentiation program while repressing its own expression / Smith S.B., Watada H., German M.S. // Mol Endocrinol. – 2004. – Vol.18(1) – pp.142-149.
6. Biphasic Ngn3 expression in the developing pancreas / Villasenor A., Chong D.C., Cleaver O. // Dev Dyn. – 2008. – Vol.237(11) – pp.3270-3279.
7. Sustained Neurog3 expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function / Wang S., Jensen J.N., Seymour P.A. [et al] // Proc Natl Acad Sci USA – 2009. – Vol.106(24) – pp.9715-9720.
8. EGF-induced proliferation of adult human pancreatic duct cells is mediated by the MEK/ERK cascade / Rescan C., Le Bras S., Lefebvre V.H. [et al] // Lab Invest. —2005. – Vol.85(1) – pp.65-74.
9. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development / Bonner-Weir S., Baxter L.A., Schuppin G.T. [et al] // Diabetes. – 1993. – Vol.42(12) – pp.1715-1720.
10. Recapitulation of embryonic neuroendocrine differentiation in adult human pancreatic duct cells expressing neurogenin 3 / Heremans Y., Van De Casteele M., Veld P. [et al] // J Cell Biol – 2002. – Vol.159 – pp.303-312.
11. Regeneration of pancreatic islets after partial pancreatectomy in mice does not involve the reactivation of neurogenin-3 / Lee C.S., De Leon D.D., Kaestner K.H. [et al] // Diabetes. – 2006. – Vol.55(2) – pp.269-272.
12. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas / Xu X., D'Hoker J., Stange G. // Cell. – 2008. – #132(2) – pp. 197-207
13. Tubular complexes as a source for islet neogenesis in the pancreas of diabetes-prone BB rats / Wang G.S., Rosenberg L., Scott F.W. // Lab Invest. – 2005. – Vol.85(5) – pp.675-688.
14. Morgenroth K. Pancreatitis / Morgenroth K., Kozuschek W. – Berlin-New York, 1991. – p.88
15. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition / Steiner D.J., Kim A., Miller K. [et al] // Islets – 2010. – Vol.2 – pp.135-145.
16. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis / Angelopoulos N., Dervenis C., Goula A. [et al] // Pancreatology – 2005. – Vol.5(2-3) – pp.122-131.
17. Губергриц Н.Б. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли / Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. // Сучасна гастроентерологія – 2006. – №4 (30) – С.18-30

Пинчукова А. А.
студентка стоматологического факультета
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького
Руденко О. В.
ассистент кафедры ортопедической стоматологии
Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького
Пинчуков А. В.
стоматолог-терапевт
Частная стоматология

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА, СВЯЗАННЫЕ С НОШЕНИЕМ ПОЛНЫХ СЪЁМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ

Аннотация: Данная статья посвящена проблемам изменения количественного и видового состава микрофлоры полости рта у пациентов, использующих полные съемные пластиночные протезы. Проведенные исследования показали, что количественный и видовой состав микрофлоры начинает существенно изменяться сразу после наложения пластиночного протеза и достигает своего пикового значения в период с 4 по 7 недели ношения протеза.

Анотація: Стаття присвячена проблемам зміни кількісного та видового складу мікрофлори порожнини рота у пацієнтів, що використовують повні знімні пластинкові протези. Проведені дослідження показали, що кількісний та видовий склад мікрофлори починає істотно змінюватися відразу після накладання пластинкового протезу та досягає свого пікового значення в період з 4 по 7 тижні використання протеза.

Summary: Following article is dedicated to problems of amount and speciefic changes of oral microorganisms during wearing complete removable dentures. Results of research demonstrated, that amount and qualitative changes of oral microorganisms appeared as soon as a denture is putted on, and reach its highest point in the period from 4 to 7 week of wearing the denture.

Как известно, нормальная микрофлора организма, в том числе и полости рта, начинает формироваться сразу после рождения ребенка, и ее роль далеко не однозначна [1, 3]. С одной стороны, она участвует в переваривании пищи в полости рта, в синтезе витаминов, оказывает большое позитивное воздействие на иммунную систему человека, а также является мощным антагонистом патогенной флоры. С другой стороны, некоторые бактерии продуцируют кислоты, которые оказывают разрушающее действие на твердые ткани зуба и являются одним из этиологических факторов кариеса, способствуют накоплению в зубной бляшке иммуносупрессоров, оказывающих токсическое действие на ткани десны, а также способных к инвазии с последующим развитием воспалительных заболеваний. Поэтому любое отклонение количественного либо качественного значения микрофлоры от нормы ведет к серьезным последствиям [3, 7].

Аутохтонную микрофлору подразделяют на облигатную, постоянно обитающую в полости рта, и факультативную, в составе которой чаще встречаются условно-патогенные бактерии [3, 4]. Видовой состав аутохтонной микрофлоры в норме достаточно постоянен. По данным разных источников в полости рта может быть от 100 до 300 видов микроорганизмов [3]. Стрептококки (S.salivarius, S.sanguis, S.mitis), вейллонеллы и дифтероиды являются стабилизирующей частью микрофлоры полости рта, а стрептококки S.mutans, лактобациллы, бактероиды, актиномицеты – агрессивной [1,3].

Состав микробной флоры полости рта неоднороден. Видовой состав отдельных участков полости рта во многом зависит от окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) и pH среды. Поэтому ротовую полость принято разделять на следующие биотопы:

1) Ротовая жидкость;

2) Зубные бляшки на коронках зубов, а в случае кариеса – кариозные полости;

3) Гингивальные (десневые) борозды;

4) Слизистая оболочка, спинка языка (задние ее отделы) [1,4].

Количество бактерий в слюне колеблется от 43 млн. до 5,5 млрд. в 1 мл (в среднем 750 млн. в 1 мл) [3]. Состав микрофлоры слизистой полости рта это грамнегативная анаэробная и факультативно-анаэробная флора, а также встречаются стрептококки, с преобладанием Str.oralis и Str.sanguis [1, 7]. На слизистой твердого и мягкого неба встречаются стрептококки, нейссерии, коринебактерии. Наивысшая плотность бактерий (100 КОЕ на эпителиальную клетку) обнаружена на поверхности языка, с преобладанием стрептококков (S.salivarius и S.mitis) и вейллонелл [3, 4].

Для гингивальной жидкости характерны спирохеты с количеством 1–5% от общего числа жизнеспособных особей, а также бактероиды, порфиромонады, дрожжеподобные грибы, простейшие и микоплазмы [4].

В ротовой жидкости, которая является своеобразным буфером между остальными биотопами, содержатся вейлонеллы, Str.Salivarius, факультативно-анаэробные стрептококки, аэрококки и микоплазма.

Зубная бляшка в основном представлена актиномицетами Viscosus, A.naeslundii, A.israelli, а также грамотрицательными бактериями из групп Veillonella и Bacteroides, но в меньших количествах [3, 4].

На формирование микрофлоры ротовой полости могут влиять следующие факторы:

1) состояние слизистой ротовой полости, особенности строения (складки слизистой, десневые карманы, слущенный эпителий);

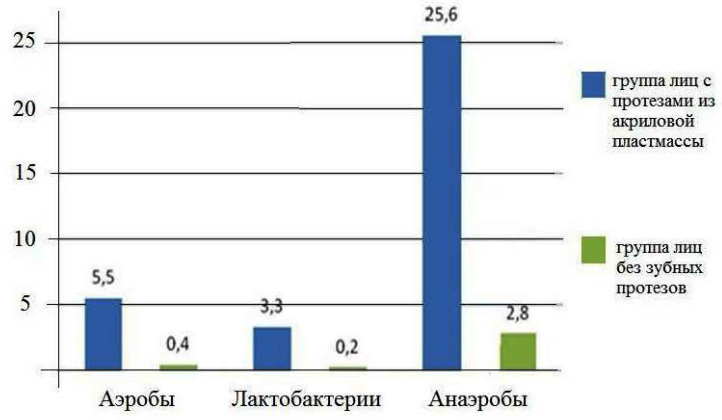


Рис. № 1 Обсемененность слизистой оболочки полости рта

2) температура, pH, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) ротовой полости;

3) секреция слюны и ее состав;

4) состояние зубов;

5) состав пищи;

6) гигиеническое состояние полости рта;

7) нормальные функции слюноотделения, жевания и глотания;

8) естественная резистентность организма [1, 3, 7].

Ношение полных съемных протезов также можно отнести к факторам, которые приводят к возрастанию количества микроорганизмов в полости рта. Насколько бы точно и правильно не был изготовлен ПСПП, он будет способствовать задержке пищи, затруднять вымывание бактерий током слюны и колонизироваться микроорганизмами, образующими слой биопленки [2, 6].

Целью нашей работы является изучение изменения состава и количества микроорганизмов в полости рта пациентов, использующих ПСПП, а также их влияние на неспецифическую резистентность и показатели гигиены слизистой оболочки полости рта.

Для проведения исследования были обследованы 2 группы пациентов (50 – 60 лет): 1 группа – пациенты, использующие ПСПП («Фторакс»), и контрольная группа – пациенты, не использующие ортопедические конструкции. Пациентам обеих групп проводились лабораторные исследования по определению количественного и качественного состава микрофлоры полости рта: метод исследования неспецифической резистентности слизистой оболочки и определение количественного состава микрофлоры полости рта.

Исследование неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта проводилось по методике определения индекса колонизации буккального эпителия протезного ложа. С помощью шпателя проводился соскоб здорового участка слизистой оболочки десны и щеки. Делали мазок на стерильное предварительно обезжиренное предметное стекло. Затем препарат фиксировали в 96% этиловом спирте 2-3 минуты и высушивали. Окраску мазков проводили по методу Грама с последующей микроскопией. В мазке подсчитывалось количество кокков, адсорбированных на поверхности 100 эпителиальных клеток. Эпителиальные клетки распределялись на 4 группы:

1 группа – эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбированных микроорганизмов нет или встречаются единичные кокки;

2 группа эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 5 до 25 кокков;

3 группа эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 26 до 50 кокков;

4 группа эпителиальные клетки, на поверхности которых адсорбировано от 51 и более микроорганизмов (тип «муравейника»).

1 и 2 группы относятся к отрицательным РАМ («РАМ –»), клетки 3 и 4 групп – к положительным РАМ («РАМ+»). Выявляли 100 эпителиальных клеток, среди которых подсчитывали количество «РАМ+» и «РАМ –» клеток.

Таким образом, средний показатель неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта у пациентов 1группы до чистки протеза составил 25,3% неудовлетворительный показатель и 31,2% после – показатель удовлетворительный, а у пациентов контрольной группы данный показатель составил 73,6% – хорошая резистентность.

Для исследования количественного состава микрофлоры полости рта забор материала проводили со слизистой оболочки протезного ложа. Перед забором материала пациента просили прополоскать рот дистиллированной водой дважды. Мазок брали стерильным ватным тампоном, после чего его помещали в пробирку со стерильным физиологическим раствором. Затем производили посев на элективные среды для лактобактерий и грибов рода Candida, а также, на общеупотребляемые среды для аэробов и анаэробов – кровяной агар.

Результаты:

Было установлено, что съемные протезы колонизируются представителями резистентных и вирулентных видов микробов уже на первые сутки, причём, в последующем уровень колонизации прогрессирующе нарастает. Микробная колонизация вирулентных видов бактерий и грибов Candida составляла на первые сутки 10^7 КОЕ.

Обсемененность слизистой оболочки полости рта аэробными микроорганизмами у пациентов, не пользующихся съемными ортопедическими конструкциями, равно $(0,4\pm0,1)x10^4$ в 1 мл материала.

Обсемененность лактобактериями слизистой оболочки ротовой полости пациентов, не пользующихся съемными ортопедическими конструкциями, показало их количество $(0,22\pm0,05)x10^4$ в 1 мл

материала. Количество лактобактерий у пациентов, пользующихся съемными протезами на основе «Фторакса», составило (3,34±0,86)x104 в 1 мл материала. Этот показатель в 15,2 раза выше ($p<0,01$), чем у лиц контрольной группы.

Обсемененность слизистой оболочки полости рта анаэробными микроорганизмами у пациентов, не пользующихся съемными ортопедическими конструкциями, составила $(2,8\pm0,7)x10^4$ в 1 мл материала. Количество анаэробных микроорганизмов у пациентов, пользующихся съемными протезами на основе акриловой пластмассы «Фторакс», составило (25,64±6,6)x104 в 1 мл материала. Этот показатель в 9,1 раз выше ($p<0,01$), чем у лиц контрольной группы (рис. № 1).

Выводы:

Конструкционный материал, применяемый для изготовления съемных ортопедических конструкций, влияет на показатели неспецифической резистентности и на количественный состав микрофлоры слизистой оболочки полости рта. Таким образом, главная задача стоматолога не только изготовить качественный протез, но и обучить пациента правильному его использованию и правилам по уходу за ним. Гигиена съемных зубных протезов имеет свои особенности и подразделяется на:

1) гигиену протезного ложа

2) гигиену протеза [8];

Гигиена протеза включает в себя: **очищение и дезинфекцию.**

• Систематическое промывание протеза под струей воды

• Очистка специальными растворами

• Регулярные полоскания рта препаратами Perio-Aid, BioSept, HMI® DENTAPROTECT, Oral-B, Curasept и другими препаратами на основе хлоргексидина биглюконата

• Очищение зубной пастой

• Профессиональная чистка

Если следовать данным рекомендациям, можно максимально привести количественный и качественный состав микрофлоры полости рта к показателям, которые чаще всего получают в контрольных группах, и, следовательно, которые являются среднестатистическими показателями для населения с нормальной микрофлорой полости рта.

Литература:

1. Боровский Е.В. Биология полости рта/ Боровский Е.В., Леонтьев В.К.// Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2001г.

2. Воронов А.П. Ортопедическое лечение пациентов с полным отсутствием зубов/ Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А.// Москва: Издательство МЕДпресс-информ, 2006г.

3. Зеленова Е.Г. Микрофлора полости рта: норма и патология/ Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П.// Нижний Новгород: издательство НГМА, 2004

4. Микробная флора полости рта: пути заселения, распространения, распределения по биотопам полости рта в норме и патологии// Стоматологическое обозрение, № 1, 2004. С. 7-10

5. Миронова М.Л. Съемные протезы/ Миронова М.Л.// Москва: Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.

6. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта в ортодонтии и ортопедической стоматологии/ Улитовский С.Б.// Москва: Издательство: Медицинская книга, 2003 г.

7. Царёв В.Н. Микробиология полости рта/ Царёв В.Н., Давыдова М.М.// Москва: Издательство УМО МЗ РФ, 2008 г.

8. Чижов Ю.В. Ультразвуковая очистка съемных зубных протезов/ Чижов Ю.В. – Институт стоматологии, 2002г. – № 2, с. 50-51.

Погорєлов В. М.
кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету
Брек В. В.
кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету
Денисова С. В.
лікар терапевтичного відділення Дорожня клінічна лікарня станції Харків
Бірюков М. С.
студент IV медичного факультету Харківського національного медичного університету

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

Анотація: Усі 55 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з артеріальною гіпертензією отримували фелодипін, а 30 з них (2 група) додатково до фелодипіну призначали α-ліпоєву кислоту. Вивчали показники ренін-ангіотензинової системи, циклічний гуанінмонофосфат і ендотелін-1, а також показники ліпідів і ліпопротеїдів. У хворих 2 групи, які отримували фелодипін з α-ліпоєвою кислотою, була більш виражена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, ніж у групі порівняння.

Аннотация: Все 55 больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких с артериальной гипертензией получали фелодипин, а 30 из них (2 группа) дополнительно к фелодипину назначали α-липоевую кислоту. Изучали показатели ренин-ангиотензиновой системы, циклический гуанинмонофосфат и эндотелин-1, а также показатели липидов и липопротеидов. У больных 2 группы, получавших фелодипин с α-липоевой кислотой, была более выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей, чем в группе сравнения.

Summary: There were investigated 55 patients suffered from chronic obstructive pulmonary diseases and arterial hypertension treated by felodipin, and 30 of them (second group) also treated by alpha-lipoic acid. Figures of renin-angiotensin system, lipids and lipoproteids dynamics of cyclic nucleotids and endothelin-1 of the patients in these groups were investigated. Patients of the second group, treated by felodipin and alpha-lipoic acid had more positive clinical-laboratory dynamics then comparative group.

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) до 2020р. збільшаться майже у 2 рази [1, 2]. Згідно даних популяційних досліджень, у хворих ХОЗЛ смертність пов‘язана переважно з розвитком серцево-судинної патології (ССП) [3, 4]. Як для ХОЗЛ, так і для ССП, існує прямий зв'язок між природно виникаючими віковими змінами й характером перебігу захворювання. Вік хворих ХОЗЛ виступає як фактор ризику формування протягом життя метаболічних, функціональних й структурних змін в судинах. Крім того, ендотеліальна дисфункція і місцева активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) характерні як для ХОЗЛ так і артеріальної гіпертензії (АГ). Відомо, що хронічне персистируюче запалення органів дихання вносить свій внесок у формування ССП у хворих з ХОЗЛ. Тобто, поширеність інтенсивного запалення дихальних шляхів в системі кровообігу спонукає до збільшення концентрації специфічних маркерів запалення і приводить до формування ССП [4, 5, 6].

У терапії ХОЗЛ з АГ використовуються різні групи лікарських засобів [3, 4, 6, 7], але в останній час у лікуванні АГ цих хворих перевагу віддають антагоністам кальцію, так як останні порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами мають менше побічних ефектів, особливо у разі їх селективної дії. Таким препаратом є фелодипін. Він переважно впливає на гладкі м’язи судин та таким чином, покращує функцію ендотелію судин [5, 6, 7]. Фелодипін має свій помірний натрійуретичний та діуретичний ефект, що дало можливість успішно використати в лікуванні хворих з серцевою і нирковою недостатністю, гіперліпідемією та у хворих коморбідною паталогією, якою є ХОЗЛ з АГ. Він має здатність позитивно впливати на обмін вуглеводів, ліпідів. Біодоступність становить приблизно 15% і не залежить від прийнятої дози протягом усього терапевтичного інтервалу. Фелодипін забезпечує рівномірну концентрацію у плазмі крові протягом 24 години. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення препарату становить 24 години. Крім цього широкий спектр застосування α-ліпоєвої кислоти при різних захворюваннях печінки, цукровому діабеті,атеросклерозі та гіпертонічній хворобі дало нам можливість до фелодипіну включити α-ліпоєву кислоту у хворих ХОЗЛ з АГ, як засіб атерогенної спрямованості [8, 9, 10].

Мета дослідження – оптимізація лікування хворих ХОЗЛ з АГ з застосуванням фелодипіну і α-ліпоєвої кислоти в комплексній терапії.

Матеріал і методи. У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків в 2010-2014 рр. під спостереженням перебували 55 хворих ХОЗЛ II стадії з АГ II стадії. Середній вік хворих склав 62±3 років. Всі хворі 1 та 2 групи одержували антиангінальні, антикоагулянтні та фелодипін (Фелодип, виробник Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка) 5-10 мг/добу. Хворим 2 групи (30 чоловік) додатково включали α-ліпоєву кислоту (Еспа-ліпон), яку вводили в/в крапельно у дозі 600 мг на 200 мл 0,9% розчину хлориду натрію

Таблиця 1
Показники РАС у хворих ХОЗЛ з АГ під впливом фелодипіну та його комбінація з α-ліпоєвою кислотою (M±m)

Показники	1 група (n=25)		2 група (n=30)	
	до лікування	після	до лікування	після
Ренін, нг/мол/год–1	7,47±1,15	4,51±1,12 *	8,79±1,13	4,12±1,11 *
Ангіотензин II, нг/мол	17,81±2,1	12,15±1,6 *	18,92±1,7	10,12±1,3 *

*Примітка. * – p < 0,05 – відмінності достовірні в порівнянні з даними до лікування (тут та на рис. 1, 2, табл. 3).*

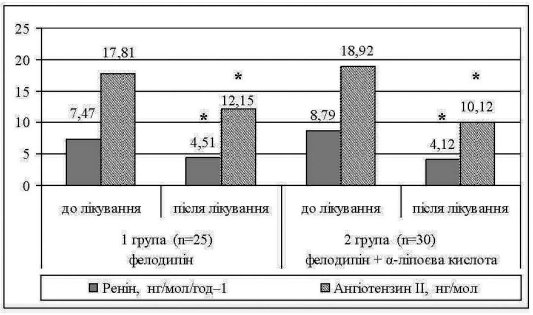


Рис. 1. Динаміка показників РАС в плазмі крові хворих ХОЗЛ з АГ під впливом фелодипіну та його комбінації з α-ліпоєвою кислотою

№7-10, а після цього хворі отримували препарат по 600 мг внутрішньо на протязі 2-х місяців. Обидві групи хворих ХОЗЛ з АГ були порівняні за такими показниками: стать, вік, клініко-функціональна форма захворювання. Відзначалася клініко-лабораторна ідентичність хворих. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ та доплерЕхоКГ. Рівень реніну і ангіотензину-II , ендотеліна-1 і циклічних нуклеотидів визначали імуноферментним методом.

Оцінку вірогідності даних проводили за допомогою критерію Стьюдента, середні величини виражали у вигляді M±m. Статистично вірогідною вважалася різниця при величині показника p<0,05.

Результати та їх обговорення . На тлі проведеної терапії з включенням фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою у хворих 2-ої групи спостереження в порівнянні з хворими 1-ої групи відзначалося значне поліпшення загального стану хворих: зменшилася тяжкість та інтенсивність головного болю. Все це супроводжувалося збільшенням порога перенесення фізичного навантаження без помітного приросту ЧСС. Крім того, зменшувались слабкість, нездужання, кашель та задишка.

Стан компенсації супроводжувався позитивними змінами показників РАС (табл. 1, рис. 1).

Зміни показників РАС на тлі цієї терапії свідчать, що свої ефекти препарати реалізують через вплив на РАС, де депресорна роль АII є головною. Це підтверджує зниження рівня АII як у 1-й, так і у 2-й групі спостереження.

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання супроводжувалося позитивними змінами стану цГМФ і ендотеліну-1, що представлено в табл. 2.

Таблиця 2
Зміни цГМФ і ендотеліну-1 у сироватці крові ворих ХОЗЛ з АГ під впливом фелодипіну та його комбінації з α-ліпоєвою кислотою (M±m)

Показники	Здорові (n=15)	2 група (n=30)	
		до лікування	після
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	7,51±0,23 *	5,9±0,02 **
ендотелін-1, пг/мол	6,0±1,9	7,47±0,01 *	6,1±0,12 **

*Примітка. * – P < 0,05 – відмінності достовірні в порівнянні зі здоровими; ** – P < 0,05 – відмінності достовірні в порівнянні з вихідним рівнем*

Таким чином, зміни стану цГМФ та ендотеліну-1, що опосередковано підтверджують про активність оксиду азоту, який визиває судинну релаксацію та зниження рівню АГ. Достовірне підвищення рівня ендотеліна-1 у порівнянні зі здоровими особами і його зниження під впливом фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою дає підстави стверджувати, що цей комбінований лікарський засіб має потужну вазодилатуючу дію у хворх ХНЗЛ з АГ.

Таблиця 3
Вміст ліпідів і ліпопротеїдів у сироватці крові хворих ХОЗЛ з АГ під впливом фелодипіну та його комбінації з α-ліпоєвою кислотою (M±m)

Показники	1 група (n=25)		2 група (n=30)	
	до лікування	після	до лікування	після
Загальний ХС, мг/дл	249±5,1	287±4,6	245±9,3	205±5,5 *
ХС ЛПНЩ, мг/дл	165±4,4	159±4,7	162±5,2	138±4,5*
ХС ЛПВЩ, мг/дл	44,2±2,1	48,3±3,0	41,0±1,7	48,9±1,6 *

Лікування хворих ХОЗЛ з АГ в 1-й групи не призвело до істотних змін як ліпідів, так і ліпопротеїдів. В 2-й групі спостереження це лікування супроводжувалося зниженням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Підви-

щення рівня ХС ЛПВЩ та зниження ХС ЛПНЩ в 2-й групі свідчить, що фелодипін та його комбінація з α-ліпоєвою кислотою є засобом антиатерогенної та вазодилататорної дії.

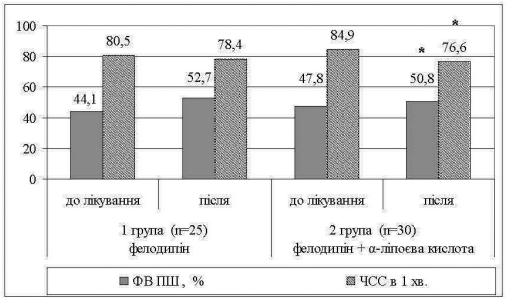


Рис. 2. Показники гемодинаміки у хворих ХОЗЛ з АГ під впливом фелодипіну та його комбінація з α-ліпоєвою кислотою

Після лікування у 1 та 2 групах відмічалось достовірне зменшення АГ та збільшення фракції викиду. Отримані позитивні гемодинамічні зміни дозволяють припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ і надають опосередковану дію на місцеві тканинні рецептори серця. Такі позитивні зміни свідчать, що поряд з антигіпертензивною дією, ця терапія має антиатерогенну та кардіопротекторну направленість.

Таким чином, наведені в таблицях цифрові дані свідчать, що фелодипін та його комбінація з α-ліпоєвою кислотою свої впливи реалізують через механізми РАС, цГМФ, ендотелін-1. Крім того, фелодипін і його комбінація з α-ліпоєвою кислотою позитивно впливає на зміни рівня ліпідів і ліпопротеїдів, що викликає регрес дисфункції ендотелію і спричиняє гальмування атерогенезу, що поширює можливість застосування фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою у хворих ХОЗЛ з АГ.

Висновки

1. Застосування фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою у терапії хворих ХОЗЛ з АГ супроводжувалося зниженням артеріального тиску, що сприяло поліпшенню показників функції зовнішнього дихання та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

2. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні зміни позитивно характеризують застосування фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою у терапії хворих ХОЗЛ з АГ як засіб з вазорепаративною та вазодилататорною дією.

Відсутність літературних даних про використання фелодипіну у комбінації з α-ліпоєвою кислотою у хворих ХОЗЛ з АГ похилого віку дає перспективу для подальшого дослідження.

Література:

1. Кривенко В.В. Основні кардіоваскулярні чинники впливу на показники якості життя у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою / В.В. Кривенко // Вісник проблем біології і медицини – 2013. – Вип.1, Том 2 (99). – С. 117-120.

2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А.Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – №3(15). – С. 50-56.

3. Мостовой Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливостіклінічного перебігу, тактика лікування / Ю.М. Мостовий // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – №1. – С. 23.

4. Погорєлов В.М. Порівняльна антигіпертензивна дія сартанів у хворих на хронічні захворювання легень / В.М. Погоєлов, В.В. Брек, І.А. Мєщерякова // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 2. – С. 13-16.

5. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизми формирования / С.Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5(7). – С. 29-33.

6. Свіщенко Є.П. Лікування артеріальної гіпертензії в осіб похилого віку / Є.П. Свіщенко // Серцево-судинні захворювання у віковому аспекті: Особливості діагностики та лікування. – Київ. 2011. – С. 94-101.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, ектренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. – 2012. – 57 с.

8. Барабой В.А. α-липоевая – дегидролипоевая кислоты – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система / В.А. Барабой // Український біохімічний журнал. – 2005. – № 3 (77). – С. 20–26.

9. Козачок Н.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Искусство лечения. – 2003. – № 5. – С. 75-77.

10. Comparison of cardiac and pulmonary specific guabity – of – life measures in pulmonary arterial hypertension / H.Chen, T. DeMarco, E.A. Kobashigawa [et.al] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 606-616.

Приймак С. Г.
кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету
Торак М. С.
студентка V курсу Буковинського державного медичного університету
Богусевич О. П.
студентка V курсу Буковинського державного медичного університету

ЗАСТОСУВАННЯ ЛОНГІДАЗИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

Анотація: У проведеному дослідженні виявлено посилення лікувального ефекту поєднаного застосування препарату Лонгідаза® та стандартної антибактеріальної терапії (антибактеріальні препарати, нестероїдні протизапальні препарати) в порівнянні зі стандартною антибактеріальною терапією.

Аннотация: В проведённом исследование выявлено усиление лечебного эффекту объединённого использования препарата Лонгидаза® и стандартной антибактериальной терапии (антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты) в сравнении с стандартной антибактериальной терапией.

Summary: In our examination was founded the strengthening of medical effect of complex usage Longidaza and standart antibacterial therapy(antibacterial medications, non steroid inflammatory medications) in compare with standart antibacterial therapy.

Вступ. Епідеміологічні дослідження безплідного шлюбу свідчать, що серед причин порушення генеративної функції у жінок патологічні зміни ендометрія у вигляді хронічного ендометриту, внутрішньоматкових зрощень, поліпів і гіперпластичних процесів (1) виявляються приблизно у половини обстежених пацієнток. Морфофункціональні пошкодження ендометрія є причиною не тільки безпліддя, невиношування вагітності, невдалих спроб і репродуктивних втрат при проведенні програм допоміжної репродукції, але і зниження якості життя пацієнток ,яка виникає через фізичний і психологічний дискомфорт внаслідок формування хронічного больового синдрому, хронічних білей, диспареунії і т. д.

У зв'язку з множинністю порушень гомеостазу в ендометрії у пацієнток із хронічним ендометритом і / або внутрішньоматковими синехіями тактика терапії передбачає комплексний підхід та поєднання низки лікувальних заходів. Першим, вкрай важливим, етапом терапії є необхідність елімінації інфекційного фактора, що досягається призначенням антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, противірусних препаратів, метронідазолу. Однак, надходження лікарських препаратів у вогнище запалення у пацієнток з хронічними захворюваннями ендометрію, як правило, знижений у зв'язку з гемодинамічними порушеннями в тканинах матки у вигляді хронічного венозного стазу, про що свідчать результати реологічного обстеження органів малого тазу у цих хворих (2), В зв'язку з цим терапія хронічних ендометритів тривала і ефективність її залежить від давності захворювання і, отже, від ступеня морфологічних змін строми ендометрія. Здатністю активувати дію лікарських препаратів, полегшувати їх проникнення в тканини, як відомо, мають протеолітичні ферменти, які вже кілька десятиліть використовуються в комплексі терапії хронічних запальних захворювань органів малого тазу (3, 4).

В останні роки в клінічну практику впроваджено препарат Лонгідаза ® («НВО ПетроваксФарм», Росія), що є кон'югатом гіалуронідази з високомолекулярним носієм поліоксидонію ®, що істотно збільшує терапевтичний ефект ферментного препарату і забезпечує додаткове протизапальну і хелатуючу дію фармакологічного засобу (5).

Мета дослідження: оцінити ефективність препарату Лонгідаза ® в комплексній терапії пацієнток з. хронічним ендометритом .

Матеріали і методи. Під наглядом перебувало 50 жінок у віці 25-42 років. Пацієнтки скаржились на порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї (23 жін.- 46%), та / або менометрорагій(14 жін. – 28%), альгодисменореї (29 жін.- 58%), тягнучі болі внизу живота (42 жін. – 84%). Порушення генеративної функції (безпліддя, невиношування вагітності) мали 45 жін. – 90%.

Всім пацієнткам було проведено діагностичне вишкрібання з гістологічним дослідженням зіскрібка ендометрію. Ультразвукове дослідження(УЗД) органів малого тазу проводили за допомогою апарата AlokaSSD-2000 з використанням трансвагінального датчика з частотою 7,5 МГц.

Всі пацієнтки були розділені на 2группи за принципом «випадкового підбору».

I (основну) групу склали 30 пацієнток: з хронічним ендометритом (18 жін.), поліпами ендометрію і простою вогнищевою гіперплазією ендометрія (12 жін.).

II (контрольну) групу склали 20 пацієнток: з хронічним ендометритом (13 жін.), гіперпластичними процесами ендометрія (7 жін).

Всі пацієнтки в післяопераційному періоді отримували антибактеріальні препарати, нестероїдні протизапальні засоби. Крім цього, протягом 2-х

міс. пацієнткам призначали гормональну терапію – естроген-гестагенні препарати або замісну циклічну терапію естрогенами і гестагенами . Крім цього пацієнтки І групи в комплексі терапії отримували препарат Лонгідаза ® по 3000 МО 2 мл 2% розчину лідокаїну внутрішньом'язово, починаючи з 2-х діб після операції і далі з інтервалом 4 дні всього 10 ін'єкцій. Пацієнтки ІІ групи в післяопераційному періоді отримували тільки основну терапію.

Оцінку ефективності комплексної терапії здійснювали в І фазу менструального циклу за наступними критеріями: динаміка скарг та клінічних проявів захворювання , стан порожнини матки та ендометрія за результатами УЗД.

Результати дослідження та їх обговорення. У процесі спостереження більшість пацієнток вказували на гарну переносимість препарату Лонгідаза. Болючість у місці ін'єкції відзначали 29 (58%) жінок. У І групі всі пацієнтки відзначили суб'єктивне поліпшення стану – зникли «тягнучі» болі внизу живота, зменшився об`єм менструальної крововтрати, зникли «мажучі» виділення крові до і після менструацій, менструації стали малоболючими або безболісними, припинилися білі із статевих шляхів. При УЗД у 27 пацієнток (90%) відзначені правильна диференціація шарів ендометрія в динаміці менструального циклу, нормалізація ехогенності зони зіткнення ендометрію і базальної пластинки ендометрію.

У ІІ групі всі пацієнтки відзначили зменшення скарг на тягнучі болі внизу живота, з них у 15 жінок(75%) менструації стали безболісними. 65% пацієнток відзначили нормалізацію менструального циклу. Тим не менш, при УЗД через 2 міс. після проведеного лікування у 12 (60%) пацієнток зберігалась невідповідність ехо-структури ендометрію параметрам менструального циклу, що розцінюється дослідниками в якості до опосередкованих ознак хронічного ендометриту.

Отримані результати представлені в табл. 1

Таблиця 1
Порівняльні результати обстеження пацієнток

Групи обстеження	Скарги				Стан ендометрія	
	Больовий синдром		Порушення менструального циклу		Хронічний ендометрит	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
І група N=30	22	–	25	–	18	3 (10%)
ІІ група N=20	20	5 (25%)	10	7 (35%)	13	8 (40%)

Висновки.

Застосування препарату Лонгидаза® в комплексі з антибактеріальною терапією підвищує клінічну ефективність лікування хронічних запальних процесів ендометрія

Використання препарату Лонгидаза® сприяє відновленню морфо-функціонального стану ендометрію, про що свідчать нормалізація Ехо-структури ендометрію при динамічному УЗД моніторингу менструального циклу.

Препарат Лонгидаза ® добре переноситься, сприяє суттєвому покращенню якості життя пацієнток з хронічними запальними захворюваннями і фіброзними змінами ендометрія

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про доцільність застосування препарату Лонгідаза® в післяопераційному періоді у пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям для відновлення репродуктивної функції.

Література:

1. Колесник Г.В. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивну функцію пацієнток / Г.В.Колесник // Актуальні проблеми акушерства і гінекології та медичної генетики: Збірник наукових праць – Луганськ, 2012. – Вип. 23. – С. 147-155

2. Грищенко В.И. Женское бесплодие: состояние проблемы / В.И.Грищенко, Н.А. Щербина // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 89-92

3. Светлаков А.В. Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе / А.В. Светлаков // Проблемы репродуктивности. – 2009. – № 4. – С. 59-65.

4. Шарапова О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения / О.В. Шарапова // Вопросы гинек., акуш. перинат. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 7-10.

5. Hulka J.F. ,Reich H. Text book of laparoscopy Philadelphia: W.B. Sounders. 1998

Степан Н. А.
аспірант кафедри
Буковинського державного медичного університету
Денисенко О. І.
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дерматовенерології
Буковинського державного медичного університету

СТАН ТА ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЕКЗЕМУ У ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ)

Анотація: У статті представлено дані щодо структури та динаміки захворюваності на екзему серед населення Чернівецької області (Північної Буковини) за останні три роки (2011-2013 рр.). Встановлено щорічне зростання кількості хворих на екзему в області, вищу захворюваність серед мешканців передгірних районів краю порівняно із рівнинними та гірськими районами, у жителів міст та осіб активного дієздатного віку, а також збільшення частки хворих із ускладненим клінічним перебігом дерматозу. Результати проведеного аналізу вказують на необхідність вивчення етіопатогенетичних чинників екземи у мешканців регіону з метою оптимізації їх лікування та профілактики.

Аннотация: В статье представлены данные относительно структуры и динамики заболеваемости екземой среди населения Черновицкой области (Северной Буковины) за последние три года (2011-2013 гг.). Установлено ежегодное увеличение количества больных экземой в области, более высокую заболеваемость среди жителей предгорных районов региона относительно равнинных и горных районов, у жителей городов и лиц активного трудоспособного возраста, а также увеличение количества больных с осложненным клиническим течением дерматоза. Результаты проведенного анализа указывают на необходимость изучения этиопатогенетических факторов экземы у жителей региона с целью оптимизации их лечения и профилактики.

Summary: The article presents data on the structure and dynamics of eczema morbidity among the population of Chernivtsi region (Northern Bukovyna) over the past three years (2011-2013). It was observed the annual increase of the number of patients with eczema in the area, the higher morbidity among the residents of the foothill areas is compared with the lowland and mountain districts, residents of cities and persons of active adult age, as well as the increase in the proportion of patients with complicated clinical course of dermatosis. The results of the analysis object on the need to study the the etiopathogenetical factors of eczema in the residents of the region in order to optimize their treatment and prevention of the disease.

Вступ. Екзема – поширене захворювання шкіри із групи алергодерматозів, які є однією з важливих проблем сучасної дерматології. Актуальність екземи визначає її значна поширеність, особливо серед дорослого працездатного контингенту населення країни, а також тенденція до більш тяжкого клінічного перебігу дерматозу з формуванням у хворих резистентності до засобів базової терапії, що призводить до тривалої непрацездатності таких пацієнтів [1, 2].

Екзема – хронічне рецидивуюче запальне поліетіологічне захворювання шкіри з вираженим поліморфізмом елементів висипки, ***що виникає гостро, а згодом набуває ознак хронічного дерматозу зі схильністю до рецидивів. За даними сучасних досліджень, патогенез екземи є складним, багатофакторним, проте окремі його ланки залишаються до кінця не вивченими*** [3, 4].

У розвитку й перебігу екземи важливе значення мають як ***екзогенні (вплив екзоалергенів хімічної й біологічної природи, а також чинників навколишнього середовища – факторів ризику екологічного, кліматичного, фізичного, професійного, санітарно-гігієнічного плану тощо),*** так і ендогенні чинники (ендокринопатії, імунні розлади, супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, вогнища хронічної інфекції, обмінні порушення тощо) [5, 6].

За даними клінічних спостережень, екзема в останні роки відзначається торпідним перебігом з ураженням значних ділянок шкіри, частими рецидивами, розвитком ускладнених форм, що в цілому є причиною втрати хворими дієздатності, зниження якості їх життя та соціальної активності [1, 7].

Таким чином, поширеність екземи, більш тяжкий її клінічний перебіг на сучасному етапі, а також зниження ефективності базової терапії дерматозу визначають актуальність досліджень щодо визначення етіопатогенетичних та епідеміологічних чинників екземи з метою розробки науково огрунтованих рекомендації щодо оптимізації її лікування та профілактики [3, 8].

Мета роботи: вивчити стан, динаміку та структуру захворюваності на екзему серед госпіталізованих хворих дерматологічного профілю – мешканців Чернівецької області за останні три роки (2011-2013 рр.).

Матеріали та методи. Проведено аналіз статистичних даних щодо захворюваності на різні клінічні форми екземи серед дорослого контингенту жителів Чернівецької області на підставі вивчення та аналізу даних 376 історій хвороби пацієнтів – мешканців Чернівецької області (Північної Буковини), у тому числі її різних фізико-географічних (рівнинних, передгірних, гірських) районів [9], які отримали стаціонарне лікування з приводу екземи у дерматологічному відділенні КМУ «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер» (ОШВД) упродовж 2011-2013 років.

Результати та їх обговорення. Аналіз даних щодо кількості хворих на екзему – мешканців Чернівецької області (Північної Буковини), які були проліковані у стаціонарному відділенні обласного шкірно-венерологічного диспансеру (табл.

1), засвідчив, що впродовж останніх трьох років (2011-2013 рр.) частка хворих на екзему у загальній структурі хворих дерматологічного профілю має тенденцію до зростання (на 3,2%).

Таблиця 1
Частка хворих на екзему – мешканців Чернівецької області у структурі стаціонарних хворих дерматологічного профілю

Рік	Загальна кількість стаціонарних хворих дерматологічного профілю	Хворі на екзему	
		абсолютна кількість	відносна кількість
2011	1489	146	9,8%
2012	925	113	12,2%
2013	898	117	13,0%

Дані щодо поширеності екземи серед мешканців Чернівецької області (Північної Буковини) залежно від умов їх проживання – у міських чи сільських населених пунках наведено в таблиці 2.

Таблиця 2
Співвідношення серед хворих на екзему – мешканців міст та сіл Чернівецької області в 2011-2013 роках

Рік	Кількість хворих	Хворі на екзему		
		Жителі міст	Жителі сіл	Разом
2011	абсолютне число	80	66	146
	відносна кількість	54,8%	45,2%	100%
2012	абсолютне число	63	50	113
	відносна кількість	55,8%	44,2%	100%
2013	абсолютне число	72	45	117
	відносна кількість	61,5%	38,5%	100%

За даними табл. 2, на екзему у Чернівецькій області частіше хворіють жителі міст (54,8% – 61,5% проти 38,5% – 45,2% – мешканців сіл). При цьому встановлено чітку тенденцію до зростання за останні три роки кількості пацієнтів, хворих на екзему, серед мешканців міст Північної Буковини – на 6,7% у 2013 році проти 2011 року.

З метою встановлення особливостей поширеності екземи на території різних ландшафтних (рівнинних, передгірних, гірських) районів Чернівецької області проведено аналіз структури госпіталізованих в ОШВД у 2011-2013 рр. хворих на екзему, що мешкають на території: 1) лісостепових рівнинних районів області (Глибоцький, Заставнівський, Кельменецький, Кіцманський, Новоселицький, Сокирянський, Хотинський); 2) лісолучних (передгірних) районів Передкарпаття (Герцаївський і Сторожинецький райони та м. Чернівці); 3) гірсько-лісових районів Буковинських Карпат (Вижницький і Путильський райони), що представлено в таблиці 3. Встановлено, що в Чернівецькій області на екзему частіше хворіють жителі передгірних районів (71,2% – 75,2%), рідше – мешканці рівнинних (19,7% – 23,3%) та гірських (5,1% – 6,2%) районів.

Таблиця 3
Поширеність екземи на території різних фізико-географічних районів Чернівецької області (Північної Буковини) в 2011-2013 рр.

Райони області	Хворі на екзему					
	2011 р. (n=146)		2012 р. (n=113)		2013 р. (n=117)	
	абсолютне число	відносна кількість	абсолютне число	відносна кількість	абсолютне число	відносна кількість
Рівнинні райони	34	23,3%	26	23%	23	19,7%
Передгірні райони	104	71,2%	80	70,8%	88	75,2%
Гірські райони	8	5,5%	7	6,2%	6	5,1%

Дані щодо розподілу дорослого контингенту хворих на екзему – мешканців Чернівецької області за статтю наведено в таблиці 4.

Таблиця 4
Розподіл хворих на екзему – мешканців Чернівецької області за статтю

Рік	Кількість хворих	Хворі на екзему		
		чоловічої статі	жіночої статі	Разом
2011	абсолютне число	103	43	146
	відносна кількість	70,5%	29,5%	100%
2012	абсолютне число	72	41	113
	відносна кількість	63,7%	36,3%	100%
2013	абсолютне число	85	32	117
	відносна кількість	72,6%	27,4%	100%

Згідно даних, наведених у таблиці 4, на екзему у Чернівецькій області частіше хворіють особи чоловічої статі (63,7% – 72,6% проти 27,4% – 36,3% – осіб жіночої статі) за тенденції до зростання кількості осіб чоловічої статі, хворих на екзему (на 8,9% – у 2013 році проти 2012 року). Також встановлено, що серед мешканців Північної Буковини на екзему частіше хворіють особи працездатного віку 18-55 років – (41,9%-61,0%), решта (30,0% – 58,1%) пацієнтів складають особи старшого працездатного та пенсійного віку.

Дані щодо розподілу хворих на екзему – мешканців Чернівецькій області залежно від клінічної форми дерматозу наведено в таблиці 5.

Таблиця 5
Розподіл хворих на екзему – мешканців Чернівецькій області залежно від клінічної форми дерматозу

Клінічні різновиди екземи	Хворі на екзему					
	2011 р.		2012 р.		2013 р.	
	абсолютне число	відносна кількість	абсолютне число	відносна кількість	абсолютне число	відносна кількість
Істинна	28	19,2%	29	25,7%	21	18,0%
Мікробна	112	76,7%	81	71,7%	92	78,6%
Себорейна	6	4,1%	3	2,6%	4	3,4%
Разом	146	100,0%	113	100,0%	117	100,0%

За даними табл. 5, упродовж останніх трьох років на території Північної Буковини найбільшу частку (71,7% – 78,6%) складають пацієнти із мікробними формами екземи (паратравматична, варикозна та ін.) за тенденції до зростання їх кількості в останні роки (на 7,7% – у 2013 році проти 2012 року). Рідше серед мешканців Чернівецької області реєструється істинна (18,0% – 25,7%) та себорейна (2,6% – 4,1%) форми екземи. Водночас слід відзначити зростання кількості ускладнениї форм екземи вторинною піодермією, поширеними алергідами, проявами васкуліту тощо (на 12,1% у 2013 році проти 2012 року).

Розподіл хворих на екзему – мешканців Чернівецької області залежно від тривалості перебігу дерматозу представлено в таблиці 6.

Таблиця 6
Розподіл хворих на екзему у Чернівецькій області залежно від тривалості перебігу дерматозу

Рік	Кількість хворих	Хворі на екзему		
		Гостра, підгостра екзема	Хронічна екзема	Разом
2011	абсолютне число	31	115	146
	відносна кількість	21,2%	78,8%	100%
2012	абсолютне число	32	81	113
	відносна кількість	28,3%	71,7%	100%
2013	абсолютне число	33	84	117
	відносна кількість	28,2%	71,8%	100%

За даними таблиці 6, упродовж 2011-2013 рр. серед мешканців Чернівецької області більшу кількість (71,8%-78,8%) складають пацієнти з тривалим хронічним перебігом дерматозу, який супроводжується частими рецидивами, порушенням дієздатності та соціальної активності хворих. Так, серед стаціонарних хворих на екзему – мешканців Північної Буковини частка осіб із хронічним перебігом дерматозу переважає кількість пацієнтів на гострі та підгострі форми екземи відповідно: на 57,6% – у 2011 р., на 43,4% – у 2012 р. та на 43,6% – у 2013 р. Водночас встановлено збільшення частки хворих із гострим та підгострим перебігом екземи у 2013 р. порівняно з 2011 р. на 7%, що свідчить про зростання первинної захворюваності на даний алергодерматоз у регіоні впродовж останніх трьох років.

Висновки:

1. Серед мешканців Чернівецької області впродовж останніх трьох років (2011-2013 рр.) відзначається зростання (на 3,2%) частки хворих на екзему у структурі патології шкіри (13,0% – у 2013 р. проти 9,8% – у 2011 р.).

2. Серед хворих на екзему на території Північної Буковини переважають пацієнти чоловічої статі, особи активного дієздатного віку й мешканці міст. ***Встановлено значно вищу захворюваність на екзему серед мешканців передгірних районів Чернівецької області порівняно із рівнинними та гірськими районами*** регіону.

3. Серед хворих на екзему – мешканців Північної Буковини переважають пацієнти із мікробною формою екземи ***(71,7% – 78,6%)*** порівняно з істинно***ю (18,0% – 25,7%)*** й себорейною ***(2,6% – 4,1%)*** формами дерматозу за тенденції до зростання (на ***12,1%)*** частки хворих із ускладненим перебігом дерматозу.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є ***проведення наукових досліджень щодо з'ясування етіопатогенетичних чинників розвитку екземи,*** у тому числі серед мешканців різних фізико-географічних районів ***Чернівецької*** області, з метою розробки науково обгрунтованих комплексних методів їх ***лікування та профілактики.***

Література:

1. Бардова К. О. Сучасний погляд на лікування мікробної екземи / К. О. Бардова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 150-154.
2. Волкославская В. Н. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие / В. Н. Волкославская, А. Л. Гутнев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 1. – С.19-22.
3. Айзятулов Р. Ф. Патогенез и тактика лечения екземы / Р. Ф. Айзятулов, З. Ф. Кривенко, В. Д. Гридасова // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. – 2010. – № 3-4 (22). – С. 29-33.
4. Беляев Г. М. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) / Г. М. Беляев // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 2 (56). – С. 7-25.
5. Гіржанова І. В. Сучасні підходи до етіологічної діагностики алергодерматозів / І. В. Гіржанова // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3 (49). – С. 73.
6. Денисенко О. І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О. І. Денисенко. – Чернівці : БДМУ, 2010. – 156 с.
7. Charles J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // Aust. Fam. Physicial. – 2011. – Vol. 40, № 7. – С. 467.
8. Alderling M. Life-style factors and hand eczema / M. Alderling, B. Meding // British Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 165, № 3. – P. 568-575.
9. Vysochanska T. P. Characteristics of macro- and microelements homeostasis of patients with eczema from different climato-geographical districts of Chernivtsi region (North Bukovyna) / T. P. Vysochanska // Abstracts Booklet of 13 Craiova International Medical Students Conference 10th-13th November 2011. – P. 68.

Шай А. Н.
врач-эксперт
Донецкого областного бюро судебно-медицинской экспертизы

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ПРОТОКОВОЙ И ДОЛЬКОВОЙ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация: было исследовано 46 случаев протокового и 10 случаев долькового рака молочной железы, изучен иммуногистохимический статус. В результате проведенного сравнительного анализа показателей выявлена частота случаев с отрицательной, умеренно выраженной и выраженной экспрессией рецепторов для протокового и долькового раков, проведен корреляционный анализ. Определенный иммуногистохимический статус позволит назначить адекватную полихимиотерапию и определить прогноз течения заболевания.

Анотація: було досліджено 46 випадків протокового і 10 випадків долькового раку молочної залози, вивчений імуногістохімічний статус. Проведений порівняльний аналіз показників дозволив виявити кількість випадків з негативною, помірно вираженою і вираженою експресією рецепторів для протокового і долькового раків, проведен кореляційний аналіз. Певний імуногістохімічний статус дозволить призначити адекватну поліхіміотерапію і визначити прогноз перебігу захворювання.

Summary: was investigated 46 cases of ductal and 10 cases of lobular breast cancer investigated by immunohistochemical status. As a result of benchmarking revealed the number of cases with a negative, moderate and higher expression of receptors for ductal and lobular cancers, correlation analysis was. Specific immunohistochemical status allows you to assign adequate combination chemotherapy and determine the prognosis of the disease.

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин и в нашей стране составляет 18% всех случаев. [1, 2], отмечается чёткая тенденция к омоложению заболеваемости РМЖ [3]. Современная морфологическая диагностика опухолей требует не только верификации гистологического варианта и степени дифференцировки новообразования, но и обязательной оценки прогноза течения болезни и предсказания ответа на терапию, представление о которых можно получить с помощью иммуногистохимических методов исследования [3, 4, 8]. При раке молочной железы наиболее важными прогностическими показателями являются экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, маркера пролиферации Ki-67, p-53 и рецептора эпидермоидного фактора роста HER2/neu.

Рецепторы стероидных гормонов – протеины, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды. Наличие рецепторов к эстрогену (ER) в опухоли свидетельствуют о ее потенциальной чувствительности к препаратам антиэстрогенового ряда, медикаментозной или хирургической кастрации. Рецепторы к прогестерону (PgR) являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестины и определяют ее чувствительность к соответствующим препаратам, их синтез в клетках опухоли молочной железы индуцируется эстрогенами. Гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие один или оптимально оба типа рецепторов, имеют более благоприятное течение, послеоперационный прогноз, эффект гормонального лечения у них отмечается до 60-81% наблюдений (два рецептора) и 41% (один рецептор) [3, 5, 6, 8].

Фактором опухолевого роста является HER-2/neu-белок (c-erb-B2), способный стимулировать рост как опухоли, так и стромы [7]. Прогностическая ценность этого маркера заключается в том, что, при позитивном HER-2/neu-статусе 5-летняя выживаемость составляет 58%, при негативном – 77%; при наличии метастазов эти показатели составляют 31% и 61% соответственно. Также сверхэкспрессия HER-2/neu свидетельствует о резистентности опухоли к химиотерапии.

Чем выше в опухоли экспрессия мутантного типа mt p53 (протеин, «имитирующий» свойства природного, блокирующий апоптоз в опухоли) – тем более агрессивное поведение свойственно для этой формы РМЖ, короткий безметастазный и безрецидивный период, хуже прогноз и при выборе схемы лечения клиницисты будут склоняться к более «жесткой» терапии [9, 10].

Изучение Ki-67 (маркера пролиферации), экспрессирующегося во всех клетках, вышедших из G_0-фазы, представляется актуальным и позволяет определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал данной опухоли и судить о степени злокачественности. Позитивная реакция с Ki-67 является предсказательным фактором для более агрессивной лучевой и химиотерапии. Установлена корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и степенью злокачественности опухоли, а также митотическим индексом [11, 12].

Задачей патоморфологов и клиницистов является определение того набора наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей, который бы позволил при минимально возможной стоимости обследования обеспечить максимальную эффективность лечения каждого пациента. Спектр исследования в каждом конкретном случае может зависеть от стадии заболевания, возраста пациентки, планируемой терапии и материально-технической базы учреждения.

Материал и методы: было исследовано 46 случаев протокового и 10 случаев долькового рака,

изучен иммуногистохимический статус, проведена сравнительная оценка показателей.

Результат и обсуждение: Исследована экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, экспрессия белка HER2/neu (рецептора к эпидермальному фактору роста), Ki-67 (маркера пролиферации). Полученные результаты случаев протокового рака представлены в таблице 1.

Таблица 1
Распределение случаев протокового РМЖ по наличию и частоте маркеров в опухолевых клетках

Маркер	Исследование не проводилось	Отрицательная (0%)	Умеренно выраженная (1-20%)	Выраженная >21%	Количество исследований
Рецепторы к эстрогену	1	9 (17,3%)	17 (32,7%)	26 (50%)	52 (100%)
Рецепторы к прогестерону	2	7 (13,7%)	20 (39,2%)	24 (47,1%)	51 (100%)
Ki – 67	22	–	23 (74,1%)	8 (25,9%)	31 (100%)
p-53	21	1 (3%)	22 (68,7%)	9 (28,3%)	32 (100%)

Таким образом, рецепторы к стероидным гормонам (эстрогенам и прогестерону) не встречались в 17,3% и 13,7% случаев соответственно; умеренно выраженное содержание выявлено в 32,7% и 39,2% случаев, и наибольшее количество наблюдений – с выраженным содержанием рецепторов: 50% и 47,1% соответственно.

Наиболее часто встречались случаи с умеренной выраженностью экспрессии индекса пролиферации и частоты p-53 протеина: 74,1% и 68,7% соответственно. Выраженная экспрессия наблюдалась в меньшем количестве случаев: 25,9% и 28,3%. Индекс пролиферации был установлен во всех исследуемых случаях, в 3% клеток протеин p-53 не был выявлен. В литературе имеются указания на положительную корреляцию между экспрессией рецепторов к эстрогенам и высоким пролиферативным индексом по Ki-67. На нашем материале такой корреляции нет.

Таблица 2
Распределение случаев долькового РМЖ по наличию и частоте маркеров в опухолевых клетках

Маркер	Исследование не проводилось	Отрицательная (0%)	Умеренно выраженная (1-20%)	Выраженная >21%	Количество исследований
Рецепторы к эстрогену	1	1 (16,6%)	2 (33,4%)	3 (50%)	6 (100%)
Рецепторы к прогестерону	1	2 (33,4%)	1 (16,6%)	3 (50%)	6 (100%)
Ki – 67	4	1 (33,4%)	2 (66,6%)	–	3 (100%)
p-53	4	1 (33,4%)	2 (66,6%)	–	3 (100%)

Для дольковoго рака (табл. 2), так же как для протокового, характерна высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, эсторогену и прогестерону – по 50%. Умеренно выраженная экспрессия их определялась в 33,4% и 16,6% соответственно, не было выявлено ее в 16,6% и 33,4% случаев соответственно.

Не наблюдались случаи с высокой экспрессией индекса пролиферации Ki – 67 и p-53 протеина. Умеренно выраженная экспрессия была 66,6%, для обоих маркеров не было выявлено ее в 33,4% случаев дольковoго рака.

В дольковом раке несколько реже (16,6%), по сравнению с протоковым встречается умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону и чаще экспрессия была отрицательная.

Таблица 3
Определение HER-2/neu рецепторов при различных формах РМЖ

Форма рака	Исследование не проводилось	отрицательный	+	++	+++	Количество исследований
Протоковый	36	2 (11,9%)	7 (41,1%)	8 (47%)	-	17 (100%)
Дольковый	5	–	1 (50%)	1 (50%)	-	2 (100%)

Среди обследованных клеток протокового и долькового рака выраженной экспрессии (+++) HER-2/neu рецепторов не выявлено (таб. 3), умеренная экспрессия (++) определялась в 47% случаев протокового рака и 50% долькового, низкая (+) в 41,1% протокового и 50% долькового. Отрицательный результат выявлен в 11,9% случаев протокового рака.

Выводы: В дольковом раке молочной железы несколько чаще встречаются случаи с отсутствием экспрессии к прогестерону, реже – с умеренно выраженной экспрессией, и более часто – с выраженной экспрессией к прогестерону, по сравнению с протоковой формой рака. Отрицательная экспрессия рецепторов к эстрогену чаще встречается в протоковом раке, умеренно выраженная экспрессия – чаще в дольковом раке, выраженная – с одинаковой частотой. Исследованный и определенный иммуногистохимический статус больных позволит назначить адекватную полихимиотерапию и определить прогноз течения заболевания.

Литература:

1. Андреяшкина И.И., Плохов В.Н. Иммуногистохимические факторы прогноза при метастазировании рака молочной железы в легкие // http://mv-online.ru/view_page.php?page=141
2. Божок А.А, Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Факторы прогноза при раке молочной железы // Клиническая онкология. – 2005. – Том 7, №1. – С. 93-98.
3. Бондаренко И.Н., Завизион В.Ф., Куник А.В. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы в процессе лечения // «Современная медицина: теоретические и практические аспекты»: материалы международной заочной научно-практической конференции. – 2012. – С 23-29.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н. Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб.: «Центр ТОММ», 2004. – С. 41-50.
5. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы: практическое руководство. – М.: Миклош, 2005. – 186 с.
6. Райхлин Н. Т., Кветной И.М., Осалчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). – Обнинск: 1993. – 261 с.
7. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. М: 2009. – 176 с.
Туманский В.А., Туманская Н. В. Натрийуретические пептиды: биогенез, функции и роль в патологии // Патология. – 2008. – Т.5, № 4. – С. 4-13
8. 29. Broglio K., Moulder S.L., Hsu L., Kau S. Prognostic impact of discordance/concordance of triple-receptor expression between primary tumor and metastasis in patients with metastatic breast cancer / J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26. – Abstr 1001.
9. 40. Faneyte J.F., Schrama J.G,. Peterse J.L. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome // Br J Cancer. – 2003. – V. 88, №3. – P. 406–412.
10. Peinado H., Quintanilla M. Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – P. 21113-21123.
11. Perez-Moreno M.A., Locascio A., Rodrigo I., Dhondt G., Portillo F., Nieto M.A., Cano A. A new role for E12/E47 in the repression of E-Cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition // J. Biol. Chem. – 2001. – V. 276. – P. 27424-27431.
12. Zhu L., chow L.W., Loo W.T. Her2neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial // Clin Cancer Res. – 2004. – V. 10, № 14. – P. 4639–4644.

Шумейко О. В.
доцент кафедри фармакології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Шумейко М. В.
асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

УДОСКОНАЛЕННЯ НАУКОВО-МЕТОДИЧНИХ ТА ДИДАКТИЧНИХ ПІДХОДІВ У МЕДИЧНОМУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПЕДАГОГІЧНОМУ ПРОЦЕСІ

Анотація: Сучасний розвиток наук вимагає від вищих освітніх установ постійного удосконалення педагогічного процесу зважаючи на досвід класичних медицини та фармації з одночасним використанням найновітніших технологій для зростання професійного рівня випускників вищих освітніх установ і для зростання їх конкурентоспроможності.

Аннотация: Современное развитие наук требует от высших образовательных учреждений постоянное усовершенствование педагогического процесса принимая во внимание опыт классических медицины и фармации с одновременным использование новейших технологий для увеличения профессионального уровня выпускников высших образовательных учреждений и для увеличения их конкурентоспособности.

Summary: Modern development of science requires higher educational institutions the continuous improvement of the pedagogical process taking into account the experience of classical medicine and pharmacy with simultaneous use of new technologies to increase the professional level of graduates of higher educational institutions and to increase their competitiveness.

Вступ. Навчальний процес в медичному університеті – це система організаційних і дидактичних заходів, спрямованих на реалізацію змісту освіти на відповідному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів. Він базується на принципах науковості, гуманізму, демократизму, наступності та багатоступеневій системі вищої освіти. Організація навчального процесу базується на Законі України «Про освіту», державних стандартах та інших актах законодавства України з питань освіти.

Актуальність. На сучасному етапі розвитку освіти в Україні великого значення набуває професійна підготовка майбутніх спеціалістів лікувальних та фармацевтичних спеціальностей. Викладання фармакології та спеціальних фармацевтичних дисциплін, як неодмінних складових успішного вивчення майбутніми лікарями та провізорами, відповідно, вимагає конкретних заходів для оптимізації їх засвоєння студентами.

Лікарський засіб, який є об'єктом вивчення, діє на різні структури через певні біохімічні механізми, змінюючи функцію органів і систем з метою її нормалізації. Розуміння цих складних процесів потребує фундаментальних знань з анатомії, нормальної фізіології, хімії, біохімії, патологічної анатомії та патологічної фізіології. Разом з тим, досвід викладання студентам показує, що рівень знань їх з цих дисциплін є недостатнім, що створює труднощі в освоєнні програмового матеріалу. Це призводить до необхідності перегляду підходів для проведення практичних занять і лекцій з використанням нових організаційних форм.

Мета дослідження – підвищення рівня знань студентів шляхом профілізації викладання дисципліни «Фармакологія» та «Біофармація» у вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладах України.

Методи дослідження – реалізація цілей навчання дисциплін: «Фармакологія», «Біофармація» для вітчизняних студентів, що навчаються в вищих навчальних медичних та фармацевтичних закладах України.

Результати досліджень та їх обговорення. Сучасна педагогіка декларує значну специфічність науково-методичної організації навчального процесу, що базується на індивідуалізації, диференціації та інтеграції змісту навчального матеріалу, забезпечує стимулюючу, розвивальну й особистісно-творчу функції засвоєння знань, їх самостійність і мобільність, можливість контролю й самоконтролю, що є основою підготовки компетентного фахівця.

Мета навчання – ідеальне передбачення кінцевих результатів; те, до чого прагнуть викладач і студенти. Процес навчання передбачає реалізацію основної дидактичної цілі – озброїти студентів медичного чи фармацевтичного профілю науковими знаннями, спеціальними й загальнонавчальними вміннями, навичками.

Практичне заняття – форма навчального заняття, при якій викладач організує детальний розгляд студентами окремих теоретичних положень навчальної дисципліни та формує вміння і навички їх практичного застосування шляхом індивідуального виконання студентом чітко сформульованих завдань. Практичне заняття включає перевірку початкового рівня знань (вмінь, навичок), постановку загальної проблеми викладачем та її обговорення за участю студентів, розв'язування завдань для закріплення засвоєного матеріалу і завдання на самопідготовку [1, 2, 3].

Виходячи з основних положень про підготовку кваліфікованих кадрів для країни і розуміючи необхідність засвоєння майбутніми спеціалістами основ медико-біологічних наук, співробітники Національного медичного університету імені

О.О.Богомольця постійно удосконалюють процес навчання, намагаючись надати йому практичне спрямування та враховуючи швидкі темпи розвитку фармакології і фармації [4, 5].

Сучасна медицина перенасичена різноманітними технологіями та медичними препаратами, що потребує більш широкого та активного впровадження у навчальний процес вищих медичних навчальних закладів принципів доказової медицини та основ біоетики. Реформування освіти на основі кредитно-модульної системи організації навчального процесу з відповідним матеріально-технічним та інформаційним забезпеченням, розробкою відповідних робочих програм і реалізація нового навчального плану з різних дисциплін потребує розробки нового навчально-методичного, інформаційного забезпечення та нових форм контролю знань – оцінювання модуля, дисципліни, поточної навчальної діяльності, самостійної позааудиторної роботи [6, 7, 8].

Самостійність в удосконалюванні знань та професійних навичок, самостійність в аналізі фактів і явищ – один з основних показників сформованості професійно-трудової культури спеціаліста. Уміння систематично самостійно працювати складають міцну основу успіхів у самовдосконаленні молодих фахівців. При сучасних темпах накопичення нових професійних даних особливої цінності набувають такі риси особистості як ініціативність, активність, самостійність, аналітичні здібності та інше. Саме формуванню таких рис особистості повинна сприяти правильна організація навчального процесу у ВНЗ з розрахунком на збільшення годин самостійної роботи студентів. «Положення про організацію навчального процесу у вищих навчальних закладах» передбачає, що навчальний час, відведений для самостійної роботи студента, повинен становити не менше 1/3 та не більше 2/3 загального обсягу навчального часу студента, відведеного для вивчення конкретної дисципліни. Цільові установки щодо виконання самостійно аудиторної роботи, зміст і алгоритм її виконання студент отримує безпосередньо в методичній розробці, розробленій викладачами до кожного практичного заняття [3, 7, 9].

Навчальна підготовка спеціалістів передбачає не тільки аудиторну самостійну роботу, але і самостійну позааудиторну роботу (кількість годин на самостійну роботу визначена в навчальному плані і враховується в загальну кількість годин на дисципліну).

Все вищезазначене підкреслює необхідність посилення ролі самостійної роботи для оволодіння професійними вміннями та створення кожною кафедрою методичного забезпечення самостійної аудиторної та позааудиторної роботи.

Під час вивчення предмета студент виконує і відповідним чином оформляє реферат по навчально-дослідній роботі, присвяченій одній з тем, включених у програму навчання для самостійної підготовки. Наукові реферати заслуховуються на практичних заняттях та під час підсумкового модульного контролю.

Самостійна робота також включає участь студентів в роботі гуртка на кафедрі, участь в дослідницькій роботі, в науково-практичних конференціях, студентських олімпіадах, тощо. Очікується, що у студентів при виконанні клінічних та фундаментальних досліджень сформується розуміння методології дослідницької роботи. Оцінювання навчальної діяльності студента при кредитно-модульній організації навчального процесу базується на рейтинговому контролі за шкалою ECTS, а також дублюється традиційною шкалою оцінки. Стосовно контролю знань студентів необхідно зазначити, що оптимальним і найбільш демократичним є оцінювання студентів за допомогою стандартизованих тестів та вирішення ситуаційних задач.

Найважливішим елементом змісту і організації учбового процесу є підручник, який містить основні наукові положення з предмету і одночасно організує самостійну діяльність студентів по засвоєнню учбового матеріалу[6, 9]. Державною національною програмою «Освіта" передбачено формування національної самосвідомості майбутніх фахівців, яке можливо за умови забезпечення студентів навчально-методичною літературою, підготовленою державною мовою. Створення нових україномовних підручників з медико-біологічних проблем для студентів вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів підпорядковано трьом головним вимогам: відповідність Програмі з дисципліни, наявність сучасних наукових поглядів і доступність до опанування студентами.

Для студентів розроблені та опубліковані інструктивно-методичні матеріали до практичних занять. У методичних розробках вказані завдання для самостійної підготовки студентів: основні базові знання, навички, необхідні для самостійного засвоєння теми; короткий зміст теми, питання, завдання, тести для самоконтролю (з еталонами відповіді); завдання для самоконтролю; список рекомендованої літератури.

До кожної теми практичних занять для студентів різних факультетів з урахуванням профілізації навчання підготовлені наступні матеріали:

• Методичні розробки для самостійної підготовки студентів до практичного заняття;

• Методичні розробки для викладачів;

• Пам'ятка викладачу (перелік завдань до ПМК, що винесені з даної теми)

• База тестів формату В (домашнє завдання);

• Білети тестів формату В для визначення вхідного рівня знань;

• Білети з рецептури – завдання по виписуванню рецептів лише на препарати, що застосовуються у повсякденній практиці;

• База тестів формату А;

• Білети тестів формату А – не менше 3 варіантів завдань, які містять стандартно 10 тестів;

• Еталони відповідей.

Затверджені перелік завдань для проведення контролю практичних навичок та теоретичних знань, тестів, білетів для проведення ПМК та форми бланків для відповідей.

Висновки. Сучасний розвиток медицини вимагає від вищих навчальних закладів постійного удосконалення педагогічного процесу з урахуванням досвіду традиційних медичних галузей та одночасним використанням новітніх медичних технологій для підвищення професійного рівня випускників вищих навчальних закладів і для підвищення конкурентоздатності самого навчального закладу, що потребує ширшого використання можливостей різноманітних високотехнологічних медичних закладів різних форм власності та підпорядкування для підготовки студентів-медиків.

Література:

1. Васильев К. К. Преподавание фармакологии в XIX веке в высшей медицинской школе в Российской империи / К. К. Васильев, М. С. Бекало, В. В. Годован // Одеський медичний ж-л. – 2011. – № 2. – (124). – С. 27–33.

2. Кривобокова С. С. Совершенствование программ преподавания фармацевтических дисциплин в Российских университетах в XIX веке / С. С. Кривобокова, М. С. Сергеева // Медицинская помощь. – 2007. –№ 6. – С. 50–53/

3. Чекман І.С. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології / Чекман І.С., Горчакова Н.О. // Медична освіта. – 2008. –№3. – С. 73–74.

4. Шумейко О.В. Науково-методичні аснови викладання доказової медицини: клініко-фармакологічний аспект./ Шумейко О.В., Чекман І.С., Шумейко М.В.// Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2013. – № 3. – С.148-150.

5. Шумейко О.В. Впровадження основ знань з побічної дії лікарських засобів в навчальний процес на медичних факультетах згідно з вимогами практичної охорони здоров'я./ Шумейко О.В., Шумейко М.В., Чекман І.С.// Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2013. – №3. – С.151-153.

6. Наказ Президента України від 17.02.2004 р. № 199/2004 «Про заходи щодо вдосконалення системи вищої освіти України».

7. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.

8. Фармакология. Рецептура. Практические занятия: Учеб. для иностр. студентов. И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевський и др.; Под ред. И.С. Чекмана. – К.: ООО «Рада», 2008. – 832 с.

9. Наказ МОЗ України від 23.01.2004 р. № 48. «Тимчасове положення про організацію навчального процесу в кредитно-модульній системі підготовки фахівців».

Юрценюк О. С.
кандидат медичних наук, асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Рудницький Р. І.
кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету
Соколова М. І.
лікар-психіатр Чернівецької обласної психіатричної лікарні

ТРИВОЖНІСТЬ ЯК РИСА ОСОБИСТОСТІ У КАРДІОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Анотація: У статті проведено огляд літературних даних щодо зв'язку тривожності та ризику розвитку кардіальної патології. Показано наявність двостороннього зв'язку між тривожністю та соматичними розладами. Визначено, що тривожність є незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця та нефатального інфаркту міокарда без зв'язку із демографічними та клінічними факторами ризику.

Аннотация: В статье проведен обзор литературных данных относительно связи тревожности и риска развития кардиальной патологии. Показано наличие двусторонней связи между тревожностью и соматическими расстройствами. Определено, что тревожность является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда без связи с демографическими и клиническими факторами риска.

Summary: In the article the review of literary data is conducted in relation to connection of anxiety and risk of development of cardiac pathology. The presence of bilateral connection is shown between an anxiety and somatic disorders. It is certain that an anxiety is an independent risk of ischemic heart and unfatal heart attack of myocardium trouble factor without connection with demographic and clinical risk factors.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи і, незважаючи на досягнуті успіхи в її діагностиці та лікуванні, дотепер залишається основною причиною інвалідизації та смертності населення розвинутих країн [1-3].

Серед різноманітних форм ІХС найбільш загрозливою без сумніву є інфаркт міокарда (ІМ). За етіологією та патогенезом, ІХС та ІМ належать до багатофакторних захворювань. Однак «традиційні» фактори ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), гіперхолестеринемія, паління, надлишкова маса тіла, гіподинамія) не можуть пояснити всіх випадків виникнення ІМ у популяції. Тому нині ряд вітчизняних і зарубіжних дослідників прийшли до необхідності визначення особистісних, психологічних, поведінкових та соціальних факторів ризику розвитку ІХС та ІМ [3-5].

У зв'язку з цим стає очевидною не лише необхідність подальшого вивчення відомих, але й пошук нових психологічних факторів, роль яких у патогенезі ІХС ще належить визначити. З цього погляду значну цікавість викликають такі психологічні характеристики особистості хворого як тривожність та алекситимія. Тривожність як особистісна риса детермінує поведінкові прояви індивіда, його психологічні та соматичні реакції. Сучасними епідеміологічними дослідженнями [6-8] встановлено зв'язок та проводиться подальший пошук його характеру між ризиком розвитку ІХС та ІМ і такими психосоціальними факторами як тривога і депресія, тип поведінки, матеріально-побутові умови тощо.

Значна кількість дослідників зараховують ІХС та ІМ до психосоматичних (у широкому значенні цього терміну) захворювань. Це означає, що соматичне захворювання розвивається за постійної та безпосередньої участі психічного фактору [9]. Відомо, що ІМ, який нерідко виникає на тлі емоційного стресу, являє собою важке соматичне захворювання і в подальшому його наявність є сильним стресовим фактором, що сприяє розвитку у хворого різних психологічних порушень. Проте на сьогоднішній день існують лише поодинокі праці, присвячені вивченню особливостей взаємозалежності психічного статусу та якості життя хворих та важкості перебігу ІМ [10, 11].

Тривога – центральний елемент в механізмі формування психічного стресу. Роль тривоги як сигналу неблагополуччя та небезпеки криється в тому, що вона активізує процеси психічної адаптації. Якщо емоційний стрес призводить до стійких порушень психічної адаптації, вони виявляються клінічно вираженими розладами. Однією з причин підвищення інтенсивності фізіологічних реакцій при психосоматичних порушеннях може вважатися недостатня здатність до адекватної емоційної рекції в поведінці. Більшість дослідників [12-14] схильні інтерпретувати тривожність як психічний стан, що є адаптивною реакцією на стресову ситуацію. Попри те, що тривожність індивідів суттєво залежить від зовнішніх обставин, кожній людині притаманний свій характерологічний рівень тривожності, навколо якого і відбуваються її коливання при змінах у оточуючому середовищі. Тривожність може розглядатися як стан і як риса: рівень тривоги в деякій мірі обумовлений ситуаційно, але його коливання істотно залежать від певного початкового рівня. Ситуаційні коливання тривоги є характеристикою стану, а початковий рівень – особистістною рисою.

Особистісна тривожність характеризує схильність людини сприймати низку життєвих ситуацій як загрозливі для неї та реагувати на них станом тривоги. Висока особистісна тривожність підвищує ймовірність емоційних та невротичних зривів, ризик розвитку хвороб системи кровообігу. Ситуативна (реактивна) тривога характеризує особливості психологічного стану людини як реакцію на значущу життєву подію, та виражається напругою, невротичністю тощо [15].

Заслуговує на увагу і наявність двостороннього зв'язку між тривожністю та соматичними розладами. З одного боку, соматичні захворювання закономірно викликають підвищення рівня тривоги. З іншого – тривожність сама по собі провокує фізіологічні зміни – серцебиття, підвищення артеріального тиску, порушення в роботі шлунково-кишкового тракту, тремор, безсоння, неприємні відчуття в ділянці серця тощо.

За даними A.Denissen та T.Jaarsma [16], виникнення тривоги в ранньому постінфарктному періоді негативно впливає на перебіг захворювання та сповільнює процеси реабілітації. Виявлено, що зниження рівня тривоги прямо залежить від ступеня поінформованості хворих про фізіологічні, психологічні, соціальні та фінансові аспекти ІМ, про наступну реабілітацію та неохідність дотримання певного способу життя. В.В.Гафаров, І.В.Гагулін [17] на підставі власних досліджень зробили висновок, що високий рівень особистісної тривожності можна розглядати як самостійний незалежний фактор ризику ІХС.

Стать суттєво впливає на зміни психологічного статусу хворих на ІМ. Психопатологічні зміни в гострому періоді захворювання у жінок спостерігалися значно частіше і були тривалішими, ніж у чоловіків [18]. Відомо, що жінки, порівняно з чоловіками, мають більший рівень стресу та характеризуються підвищеною реакцією на його дію, тому у них в 1,5–1,8 разів частіше виникають різноманітні психоемоційні розлади [19-21]. У порівнянні з чоловіками, жінки рідше повністю виконували програми реабілітації, рідше поверталися до праці, відновлення сексуальної функції у них відзначалось пізніше, ніж у чоловіків.

А. Ібатов [22], вивчаючи особистісну тривожність у хворих на ІХС, відзначив, що пацієнти з високим рівнем тривожності мають нижчий середній функціональний клас стенокардії, за однакової тривалості ангінозного нападу у пацієнтів з високим рівнем тривожності відзначалась більша інтенсивність болю, визначеного за спеціальною шкалою, при коронароангіографічному дослідженні у пацієнтів з високим рівнем тривожності частіше спостерігалось трьох- і двосудинне ураження коронарних артерій. При проспективному спостереженні за хворими ІХС впродовж 2 років встановлена вища загальна смертність та нижчі показники якості життя у пацієнтів з високим рівнем особистісної тривожності у порівнянні з хворими, в яких рівень тривожності був низьким [23].

А.А. Веліканов [24] порівнював показники депресії та ситуативної тривоги у пацієнтів з ІМ та нестабільною стенокардією (НС). У перші дні перебування в стаціонарі найбільш високі показники депресії за шкалою Гамільтона виявлені у пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом ІМ, рівень ситуативної тривоги переважав у пацієнтів з НС.

У хворих з високим рівнем особистістної тривожності спостерігається підсилення проявів патологічних симптомів, за винятком ангінозного болю. Оскільки об'єктивні прояви та суб'єктивні відчуття, що відповідають симптоматиці ІМ, значною мірою повторюються у виявах тривожності, опитуючи хворого з підозрою на ІМ особливу увагу слід звертати саме на цю групу скарг [25].

C.Pignalberi та співавтори [26] встановили, що хворі на ІХС мають більш високий рівень стресу в період, що передує гострій стадії захворювання, а ситуація психологічної дезадаптації може відігравати важливу роль у розвитку гострого ІМ та НС.

Roest A.M. та співавтори [27] на основі метааналізу декількох досліджень, що включали близько 250 тис. осіб та тривалий період спостереження (понад 10 років) визначили, що тривожність є незалежним фактором ризику ІХС та нефатального ІМ без зв'язку із демографічними та клінічними факторами ризику.

Встановлено, що у молодших хворих частіше розвивались гострі тривожно-депресивні стани, істеричні реакції, фобії, тоді як у осіб похилого віку переважали депресивні реакції [28, 29]. Це можна пояснити тим, що розвиток ІМ та загроза інвалідності сприймалися молодими як катастрофа, в той час як особи старшого віку схильні ставитися до хвороби. як до реальності, з якою необхідно змиритися, тим більше, що ІМ у них частіше розвивається на тлі ознак ІХС.

Література:

1. Коваленко В. М. Профілактика серцево-судинних захворювань в Україні / В. М. Коваленко // Medix Anti-Aging. – 2009. – № 3. – С. 7-10.
2. Tardif J.-C. Coronary artery disease in 2010 / J.-C. Tardif // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.12. – P. 2-10.
3. Berger J. S. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients / J. S. Berger, C. O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R. S. Blumenthal // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol.55, № 12. – P. 1169-1177.
4. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction / C.M. Dickens, I. McGowan, C. Percival [et al.] // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 518-522.
5. Долженко М. Н. Взаимосвязь депрессивных и тревожных расстройств с сердечно-сосудистой патологией / М. Н. Долженко // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 34-35.
6. Health status, perceptions of coping, and social support immediately after discharge of survivors of acute myocardial infarction. / J. Daly, D. Elliott, C. Traub [et al.] // Am. J. Crit. Care. – 2000 – Vol. 9. – № 1. – P. 62-69.
7. Тривожні та депресивні розлади в кардіологічній практиці / О. К. Напрєєнко, О. С. Юрценюк, О. Ю. Поліщук [та ін.] // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т.16, № 4 (57). – С. 57-60.

8. Оганов Р.Г. Психоэмоциональные райсстройства у больных сердечно-сосудистыми зоболиваниеми и: маштабы проблемы, вопросы диагностики / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 82-88.
9. Никитина Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Никитина, Ф. Копылов, А. Сыркин // Врач. – 2009. – № 12. – С. 21-25.
10. Кувшинова Н. Ю. Психологические факторы, влияющие на удовлетворенность качеством жизни больных ишемической болезнью сердца / Н. Ю. Кувшинова // Мир психологии. – 2010. – № 3. – С. 221-231.
11. Lane D. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? / D. Lane, D. Carrol, G. Lip // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol.42. – P. 1808-1810.
12. Березин Ф. Б. Психологические механизмы психосоматических заболеваний / Ф. Б. Березин, Е.В. Безносюк, Е.Д. Соколова //Рос. мед. журн. -1998. – №2. – С. 43-49.
13. Kawachi I. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study / I. Kawachi, D. Sparrow // Circulation. – 1994. – Vol.90; № 5 – P. 2225-2229.
14. Strik J. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction / J. Strik, J. Denollet // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 10. – № 5 – P. 1801-1807.
15. Степанова Н. М. Особливості психоемоційного стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця / Н. М. Степанова // Медична психологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 49-54.
16. Denissen A. H. Anxiety and information need of myocardial infarction patients and treir spouses / A. H. Denissen, T. Jaarsma // Eur. Heart J. – 1996 – Vol. 17- P. 133.
17. Гафаров В. В. Популяционное исследование социально–психологических факторов риска ишемической болезни сердца в мужской популяции Новосибирска / В. В. Гафаров, И. В. Гагулин // Тер. Архив. – 2000.–Т. 72, № 4. – С. 40–43.
18. Зайцев В.П. Динамика психологического состояния у женщин, больных инфарктом миокарда. / В. П. Зайцев, Г. С. Трусова // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 7. – С. 115-117.
19. Moser D. K. An international perspective on gender differences in anxiety early after acute myocardial infarction / D. K. Moser, K. Dracup // Psychosom Medicine. – 2003. – Vol. 65- P. 511-516.
20. Малацківська О. В. Зв'язок між традиційними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань та тривожно-депресивними станами у жінок / О. В. Малацківська, І. М. Горбась // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 97-99.
21. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women / K. Schenck-Gustafsson // Heart Beat. – 2000. – № 1. – P. 1-3.
22. Ибатов А. Тревога и ишемическая болезнь сердца / А. Ибатов, А. Сыркин, А. Вейн // Врач. – 2003. – № 9. – С. 8-11.
23. Ибатов А. Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца / А. Д. Ибатов, // Рус. мед. журн. – 2007. – № 20. – С. 1443-1447.
24. Великанов А. А. Сравнительное исследование эмоциональных состояний у больных с различными формами ишемической болезни сердца / А. А. Великанов // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. – 2008. – № 61. – С. 364-368.
25. Ladwig Kh. Extracardiac contributions to chest pain perception in patients 6 months after acute myocardial infarction / Kh. Ladwig, G. Roll, G. Breithardt, M. Borggrefe // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 137, №3. – P. 528-535.
26. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes / C. Pignalberi, G. Patti, C. Chimenti [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. –Vol. 32, № 3. – P. 613-619.
27. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis / A. M. Roest, E. J. Martens, P. de Jonge, J. Denollet // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P.38-46.
28. Иошин А.О. Особенности невротических реакций у лиц пожилого возраста в остром периоде инфаркта миокарда / А. О. Иошин, Н. А. Волков // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 7. – С. 112-113.
29. Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft / D. K. Moser, K. Dracup, L. S. Evangelista [et al.] // Heart Lung. – 2010. – Vol. 39, № 5. – P. 378-385.

Наукове періодичне видання

Південноукраїнський медичний науковий журнал

8 (08) червень 2014

Підписано до друку 10.06.2014 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 15,11.
Тираж 100 прим. Зам. 1006-14.

Видавник – ГО «Південна фундація медицини»
65001, м. Одеса, а/с 307
www.medfoundation.od.ua
E-mail: info@medfoundation.od.ua
Телефон: +38 066 555 39 74