

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (140) 2013



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (140) 2013

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

О. М. Фащевська

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

На фото:

В операційній

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський

Ю. В. Гречанов

Одеський медичний журнал

№ 6 (140) 2013

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 23.12.2013.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1714.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ЛАЗЕРНА КОРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ
МАКРОМОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ ПЛАЗМИ КРОВІ
У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ СТАНУ
СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Ю. І. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова

LASER CORRELATIVE SPECTROSCOPY OF
MACROMOLECULAR PLASMA BLOOD COMPLEXES IN
PATIENTS SUFFERING FROM TUBERCULOSIS WITH
THE HEMOSTASIS' SYSTEM STATE DISORDERS

Yu. I. Bazhora, A. V. Amosova, M. M. Chesnokova 4

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ
В РЕАЛІЗАЦІЇ НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ
ПОХІДНОГО АЗА-15-КРАУН-5 ЕТЕРУ

Т. Л. Карасьова, Ж. М. Цапенко,
О. В. Онуфрієнко, О. А. Шандра

THE STUDY OF THE ROLE OF GABA-ERGIC SYSTEM IN
REALIZATION OF NEUROTROPIC EFFECTS OF
AZA-15-CROWN-5 ETHER DERIVATIVE

T. L. Karasyova, Zh. N. Tsapenko,
O. V. Onufrienko, O. A. Shandra 8

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТОНКОЇ КИШКИ
НАЩАДКІВ ДВОХ ПОКОЛІНЬ ВІД ОПРОМІНЕНИХ НАТЩЕ
САМЦІВ ЩУРІВ

О. В. Сторчило

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SMALL INTESTINE
FROM THE TWO GENERATIONS OF
THE HUNGRY IRRADIATED MALES RATS

O. V. Storchilo 13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ПРОЦЕСУ САМООЧИЩЕННЯ МОРСЬКОЇ ВОДИ

В. Ю. Левковська, В. В. Бабієнко

EXPERIMENTAL STUDY OF THE PROCESS OF
SELF-PURIFICATION OF SEA WATER

V. Yu. Levkovska, V. V. Babiyenko 17



Фармакологія і фармація

Pharmacology and Pharmacy

СУБСТАНЦІЇ АНТИХЛАМІДІЙНОЇ ДІЇ
У СУПОЗИТОРІЯХ ВАГІНАЛЬНИХ

Л. І. Петрух, О. В. Павленко

ANTICHLAMIDIAL ACTION SUBSTANCES
IN VAGINAL SUPPOSITORIES

L. I. Petrukh, O. V. Pavlenko 20



Одеса

Одеський медуніверситет

2013



ЗМІСТ ТЕКСТІВ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
ПРЕПАРАТІВ-АНАЛОГІВ З ПОГЛЯДУ АСИМЕТРІЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ЛІКО-ПОВ'ЯЗАНИХ ПРОБЛЕМ

Л. М. Унгурян, В. Й. Кресюн, Б. П. Громовик

CONTENTS OF THE INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE OF DRUG ANALOGUES
AS TO INFORMATION ASYMMETRIES AND DRUG RELATED PROBLEMS

L. M. Unhurian, V. Y. Kresyun, B. P. Hromovyk 27



Клінічна практика

Clinical Practice

ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО КАРІЄСУ
ЗУБІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА РАХУНОК ВИКОРИСТАННЯ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ
ТОМОГРАФІЇ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЕНДОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Н. Ф. Біла, Є. Д. Бабов

IMPROVEMENT OF THE QUALITY OF TREATMENT OF THE COMPLICATED
MAXILLARY DENTAL CARIES DUE TO THE USE OF CONE-BEAM TOMOGRAPHY IN
THE PROCESS OF PLANNING THE ENDODONTIC TREATMENT

N. F. Bila, Y. D. Babov 33

НЕОПТЕРИН ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСУВАННЯ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ
СТАБІЛЬНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ
Т. Н. Габісонія

NEOPTERIN AS A MARKER OF PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS
OF ISCHEMIC HEART DISEASE STABLE FORMS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT OBESITY

T. N. Gabisoniia 37

ТАКТИКА ПАЛЛІАТИВНОГО ЛЕЧЕННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

В. Г. Дубинина, О. В. Кузнецова, А. И. Рыбин

PALLIATIVE MANAGEMENT OF PLATINUM RESISTANT OVARIAN CANCER IN ELDERLY PATIENTS

V. G. Dubinina, O. V. Kuznetsova, A. I. Rybin 41

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О. І. Кадикова

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF LEFT VENTRICLE
IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIABETES TYPE 2

O. I. Kadykova 45

КІСТОЗНІ ВОГНИЩЕВІ УТВОРЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ:
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ ТЕХНІКИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ

І. Ю. Кирпа, Д. В. Кубряк

CYSTIC BRAIN LESIONS: AN EXPERIENCE OF THE STEREOTACTIC TECHNIQUE USE IN SURGERY

I. Yu. Kirpa, D. V. Kubryak 49

КОМБІНОВАНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ НЕТРИМАННЯМ СЕЧІ
ПРИ НАПРУЖЕННІ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ПРОЛАПСОМ

Ф. І. Костев, О. В. Лук'янчук, О. М. Чайка, В. В. Сажієнко

COMBINED TREATMENTS FOR WOMEN WITH STRESS INCONTINENCE
ASSOCIATED WITH GENITAL PROLAPSE

F. I. Kostyev, O. V. Lukyanchuk, O. M. Chayka, V. V. Sazhienko 53

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА G10976A ГЕНА FVII
ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНІЙ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ

І. В. Малярчук, Н. Г. Горовенко, А. Р. Бабочкіна

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF G10976A POLYMORPHIC VARIANTS OF FVII GENE WITH
WARFARIN ANTICOAGULANT THERAPY

I. V. Maliarchuk, N. G. Gorovenko, A. R. Babochkina 57

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ СПЕЦИФІЧНИХ IgE

ДО НЕЗБИРАНОГО МОЛОКА І МОЛЕКУЛ КАЗЕЇНУ СЕРЕД ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

О. С. Прилуцький, В. Г. Воробйова, Д. О. Лесніченко, К. Є. Ткаченко

DETERMINATION OF THE LEVELS OF SPECIFIC IgE

TO WHOLE MILK AND CASEIN MOLECULE IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

O. S. Prilutsky, V. G. Vorobyova, D. O. Lesnichenko, K. Ye. Tkachenko 61



ОБОСНОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ НА ОСНОВАНИИ КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИЗГИБЕ ДУГИ ПЕРВОГО ПОРЯДКА Реда Али Халил GROUNDS FOR ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT MECHANISMS BASED ON FINITE-ELEMENT MODELING IN FIRST ORDER BENDING ARC Reda Ali Khalil	65
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ Т. В. Спичак CURRENT POSSIBILITIES OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA EFFECTIVE TREATMENT IN CHILDREN ON AN OUTPATIENT BASIS T. V. Spichak	69
ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНОГО ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ, І ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ РОКІВ ЖИТТЯ О. О. Старець, В. В. Трухальська, Н. О. Малиновська FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF PATHOLOGIC GASTROESOPHAGAL REFLUX AND FEATURES OF THE CINICAL COURSE IN INFANTS O. O. Starets, V. V. Trukhalska, N. O. Malinowskaya	75
ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ А. А. Меликов, Р. Ф. Абдуллаев, А. Б. Бахшалиев RESEARCH OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL AND FUNCTIONAL CONDITION OF MYOCARDIUM OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS A. A. Melikov, R. F. Abdullayev, A. B. Bakshaliyev,	79



Огляди Reviews

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева RISK FACTORS FOR RICKETS DEVELOPMENT IN CHILDREN UNDER PRESENT CONDITION I. N. Zakharova, Yu. A. Dmitriyeva	84
---	----



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	93
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	93
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	95



Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	96
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	96
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	98

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 3 від 17.10.2013 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2013
2013 N 6 (140). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2013





УДК 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

Ю. І. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова

ЛАЗЕРНА КОРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПЛЕКСІВ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

Ю. И. Бажора, А. В. Амосова, М. М. Чеснокова

ЛАЗЕРНАЯ КОРЕЛЯЦИОННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С НАРУШЕНИЯМИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Определение состояния системы гемостаза у больных туберкулезом до и через 2 мес. после начала курса интенсивной терапии с помощью стандартной коагулограммы выявило сдвиг в сторону коагуляции ($p < 0,05$) и тенденцию к угнетению фибринолиза. Выявленные изменения сопровождались статистически достоверным ($p < 0,05$) увеличением вклада в светорассеивание частиц с гидродинамическим радиусом от 12 до 38 нм и снижением вклада частиц от 39 до 95 нм, что указывает на преобладание интоксикационно-подобных процессов в системе гомеостаза. Через 2 мес. после начала лечения у больных отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение вклада в светорассеивание крупномолекулярных частиц размером от 39 до 264 нм, что присуще аутоиммунно-интоксикационно-подобным сдвигам ЛК-спектров плазмы крови на фоне достоверного ($p < 0,05$) увеличения уровня показателей, характеризующих коагуляционные процессы, в динамике.

Ключевые слова: туберкулез, лазерная корреляционная спектроскопия, система гемостаза.

UDC 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

Yu. I. Bazhora, A. V. Amosova, M. M. Chesnokova

LASER CORRELATIVE SPECTROSCOPY OF MACROMOLECULAR PLASMA BLOOD COMPLEXES IN PATIENTS SUFFERING FROM TUBERCULOSIS WITH THE HEMOSTASIS' SYSTEM STATE DISORDERS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Numerous experimental and clinical studies have shown that the ratio of different biological corpuscles (macromolecules, immune complexes) of blood plasma in the nanometer range to some extent indicates the state of homeostasis of internal organism state. At various diseases depending on the etiological factors, pathogenetic mechanisms and severity of the disease, there are significant variations in the corpuscle ratio. These violations are detected by the laser correlation spectroscopy method.

Materials and methods. The state of the hemostasis system in patients with tuberculosis was evaluated with the help of the laser correlative spectroscopy analyzer of the blood plasma as well as by the use of a standard complex of laboratory coagulation tests.

Results and conclusions. Definition of a condition of the hemostasis system state of the patients with tuberculosis before and two months after the beginning of an intensive care course therapy using the standard coagulogram revealed shifts towards coagulation ($p < 0.05$) and a tendency to fibrinolysis depressing. The revealed changes were statistically accompanied ($p < 0.05$) by increase in a contribution to a light dispersion of corpuscles with a hydrodynamic radius from 12 to 38 nanometers and decrease in a contribution of corpuscles from 39 to 95 nanometers that points to a dominance of intoxicational-like processes in homeostasis system. Two months after the beginning of treatment it was noted a reliable ($p < 0.05$) increase in a light dispersion contribution of large corpuscles from 39 to 264 nanometers that is inherent in autoimmune intoxicational-like shifts of LC-spectrum of blood plasma which is accompanied with reliable ($p < 0.05$) increase of level of the tests characterizing coagulative processes in dynamics.

Key words: tuberculosis, laser correlative spectroscopy method, the hemostasis system.



Вступ

Специфічний запальний процес і формування імунної відповіді за типом гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), виражена інтоксикація та деградація тканин при туберкульозі вирізняються активним залученням у боротьбу зі збудником усіх захисних систем організму, включаючи й систему гемостазу. Така активація, безумовно, призводить до істотних змін різних показників гомеостазу [1].

У численних експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що співвідношення різних біологічних частинок (макромолекул, імунних комплексів) плазми крові в нанометровому діапазоні певною мірою свідчить про стан гомеостазу внутрішнього середовища організму [2]. При різних захворюваннях залежно від етіологічного фактора, патогенетичних механізмів і тяжкості перебігу хвороби спостерігаються значні відхилення у співвідношенні таких частинок [3]. Зазначені порушення детектуються методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [4].

Метою роботи було встановити особливості макромолекулярного складу плазми крові за даними ЛКС-метрії у хворих

на туберкульоз із порушеннями стану системи гемостазу.

Матеріали та методи дослідження

Усіх обстежених розподілили на дві групи. До першої (контрольної) групи увійшли 40 здорових осіб віком від 17 до 27 років. Жінок було 52,5 %, чоловіків — 47,5 %.

У другу групу (n=224) увійшли хворі на туберкульоз, із них 162 (72,3 %) чоловіки і 62 (27,7 %) жінки віком від 20 до 57 років — у середньому (42,03±12,69) року.

Стан системи гемостазу вивчали з використанням стандартних гемокоагулологічних скринінгових методик на базі лабораторії Одеської обласної протитуберкульозної лікарні. Коагулограма включала: визначення кількості тромбоцитів (КТ), швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів (АТ), часу рекальцифікації плазми (ЧРП), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), загального фібриногену, фібринолітичної активності крові (ФАК), активності фібрин-стабілізуючого фактора (ФСФ) і ретракції кров'яного згустка (РКЗ) [5].

Субфракційний склад плазми крові з використанням ме-

тоду лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) вивчали за стандартною методикою взяття крові з кубітальної вени натщесерце вранці з наступним отриманням плазми крові об'ємом 1,5 мл. Регуляризація спектра проводилася з використанням відповідності спектра тієї чи іншої дискретної семіотичної групи за допомогою програми класифікатора "Blood" з подальшою автоматичною обробкою та виводом на екран комп'ютера цифрових і графічних даних [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У більшості обстежених нами хворих, згідно з результатами коагулологічних досліджень, було виявлено зрушення стану системи гемостазу в бік коагуляції й незначне пригнічення фібринолізу (рис. 1) [6].

Враховуючи цей факт, ми провели порівняльний аналіз виявлених змін стану системи гемостазу з отриманими результатами ЛКС-метрії у тих самих хворих, а також у здорових осіб.

Лазерні кореляційні спектри плазми крові здорових осіб (рис. 2) характеризуються найбільшим внеском у світлорозсіювання частинок діаметром від 1 до 100 нм і переважно

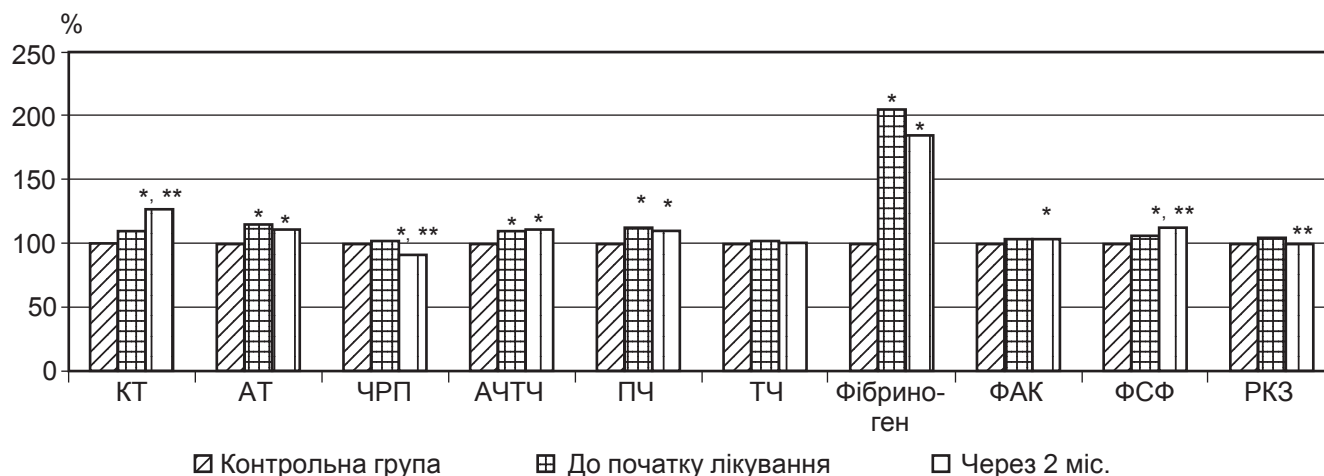


Рис. 1. Динаміка змін гемокоагулологічних показників у хворих на туберкульоз до та через 2 міс. після початку лікування: * — статистично вірогідні зміни порівняно з контрольною групою; ** — статистично вірогідні зміни між групами хворих до та через 2 міс. після початку лікування (p<0,005)



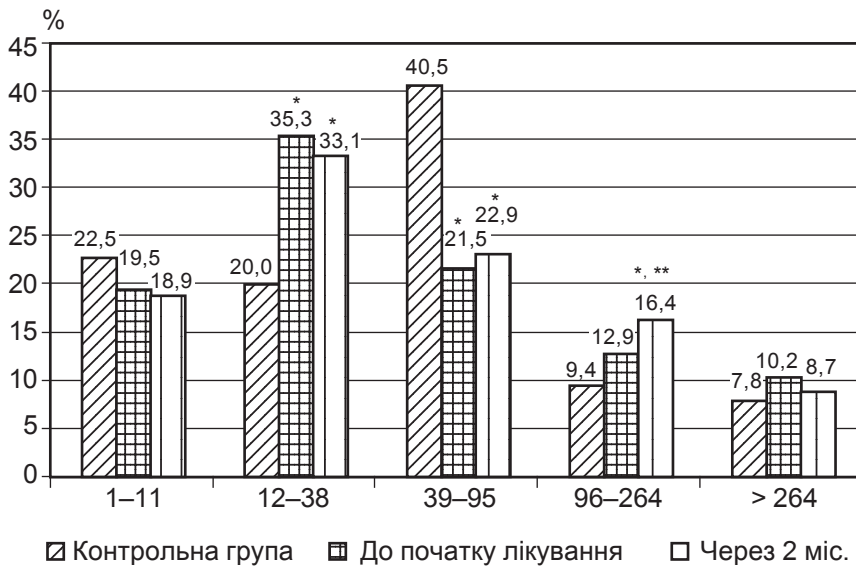


Рис. 2. Усереднені ЛК-спектри плазми крові хворих на туберкульоз: * — статистично вірогідні відмінності з контрольною групою; ** — статистично вірогідні відмінності між групами хворих ($p < 0,05$)

визначаються різними білками, ліпопротеїдними, глікопротеїдними й іншими комплексами [3; 4].

Усереднені ЛК-спектри плазми крові хворих на туберкульоз характеризуються статистично вірогідним збільшенням порівняно з групою здорових осіб внеску у світлорозсіювання частинок у діапазоні 12–38 нм ($p < 0,05$) і зменшенням відносного внеску більших

частинок, особливо у діапазоні від 39 до 95 нм ($p < 0,05$). Зазначені зрушення в ЛК-спектрах хворих на туберкульоз не є специфічними та пов'язані з наявністю запального процесу й відповідними імунними реакціями. Формування відповідної реакції організму хворого супроводжується появою в плазмі циркулюючої крові продуктів порушення структури тканин, імунних комплексів. Вони влас-

тиві будь-якому захворюванню, що супроводжується запальним процесом і вираженою імунною відповіддю [7]. Дані зміни внеску у світлорозсіювання частинок певного діаметра відповідають інтоксикаційно-подібним зрушенням у хворих на туберкульоз на початку курсу хіміотерапії, що становить майже половину випадків (43 %). Значну частину, згідно з класифікатором, становили також змішані типи спектрів: алерго-інтоксикаційно- (12,7 %) та автоімунно-інтоксикаційно-подібні (8,1 %). У 14 % хворих у спектрах відзначаються дистрофічно-подібні й у 11,3 % — катаболічно-подібні зрушення (рис. 3). Зазначену спрямованість порушень цілком можна пояснити, враховуючи патогенез туберкульозного процесу, який характеризується вираженою інтоксикацією, що зумовлена як збудником, так і продуктами деструкції тканин, а також формуванням реакції імунної відповіді за типом ГСТ [7].

Через 2 міс. після початку специфічної хіміотерапії спостерігалось незначне зниження низькомолекулярних частинок світлорозсіювання (від 1

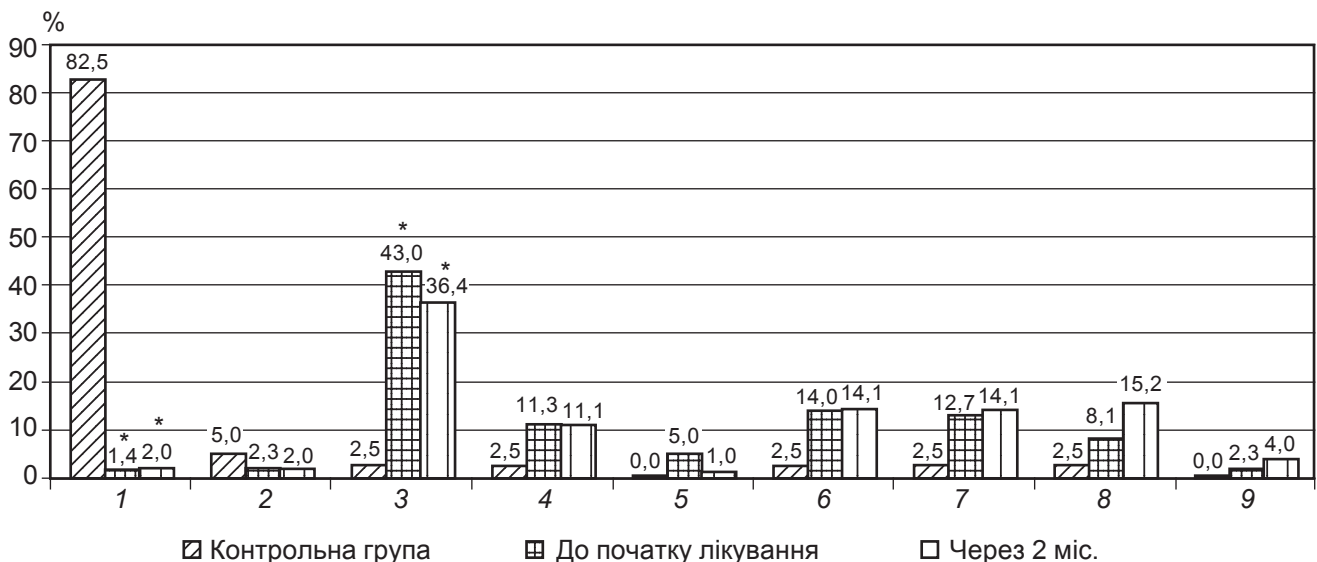


Рис. 3. Напрямок зрушень ЛК-спектрів плазми крові у хворих на туберкульоз до та після курсу інтенсивної терапії: 1 — нормологічні; 2 — алерго-подібні; 3 — інтоксикаційно-подібні; 4 — катаболічно-подібні; 5 — автоімунно-подібні; 6 — дистрофічно-подібні; 7 — алерго-інтоксикаційні; 8 — автоімунно-інтоксикаційні; 9 — алерго-дистрофічні; * — статистично вірогідні зміни між групами хворих на початку та через 2 міс. після початку лікування з контрольною групою ($p < 0,005$)

до 38 нм), особливо у II дискретній зоні (у діапазоні від 12 до 38 нм) порівняно з вихідним рівнем (див. рис. 2). Порівняно зі здоровими особами, зберігався статистично вірогідно високий рівень частинок зазначеного розміру ($p < 0,05$). При цьому спостерігалось наростання (щодо початкового рівня) кількості великомолекулярних частинок, особливо в діапазоні від 39 до 264 нм ($p < 0,05$), що найчастіше супроводжує процеси автоімунізації й алергізації організму та відповідає збільшенню відносної кількості автоімунно-інтоксикаційно-подібних ЛК-спектрів на 7,1 % і алерго-інтоксикаційних — на 1,4 % (див. рис. 3). Указані зміни, можливо, пов'язані з продовженням формування імунної відповіді й сталим характером ГСТ [7]. Зазначену спрямованість зрушень ЛК-спектрів можна пояснити ефективністю лікування, що супроводжується адекватною імунною відповіддю на *M. tuberculosis*, для якої характерні, поряд із клітинними реакціями, синтез специфічних антитіл й утворення імунних комплексів. Про це свідчить істотне підвищення внеску у світлорозсіювання частинок у діапазоні від 100 до 250 нм, що належать до III дискретної зони ($p < 0,05$). Не можна також не брати до уваги токсичну дію специфічних хіміопрепаратів, які характеризуються, у тому числі, гепатотропним і нефротропним ефектами, що супроводжується порушенням функції цих органів [8]. Зазначене, імовірно, і пояснює високу частоту зустрічальності інтоксикаційно-подібних зрушень у ЛК-спектрах плазми крові хворих (див. рис. 3).

Отже, у хворих на туберкульоз зі зрушенням у системі гемостазу у бік коагуляції, незважаючи на двомісячний курс специфічної інтенсивної терапії, переважають катаболічно-спрямовані зрушення у ЛК-спектрах. Зазначені зміни впи-

суються в картину патогенезу туберкульозного процесу й сприяють збільшенню зрушення у бік коагуляції, виступаючи додатковим фактором запуску й постійної активації гіперкоагуляційного каскаду [9].

Згідно з патогенетичним механізмом розвитку туберкульозного процесу [7], гіперкоагуляція відіграє роль захисного фактора з метою обмеження дисемінації *M. tuberculosis* в організмі хазяїна з течією крові та лімфи. Становить практичний інтерес визначити, чи є гіперкоагуляція у клінічній практиці патологічним синдромом, що потребує цілеспрямованої корекції, або супровідним патогенетичним станом, який піддається відповідній нормалізації при зменшенні/ліквідації *M. tuberculosis* з організму хазяїна. Використання ЛКС-метрії допомогло встановити, що у 2/3 хворих через 2 міс. після курсу стандартної протитуберкульозної терапії зберігається високий рівень інтоксикаційно-подібних, а також катаболічно- і дистрофічно-подібних порушень. Інтоксикаційний синдром, як відомо, пов'язаний з нагромадженням в організмі хворого продуктів розпаду життєдіяльності *M. tuberculosis* і різних метаболітів і тим самим, імовірно, потенціює збільшення в'язкості крові [10]. Високий рівень інтоксикаційних порушень викликаний, можливо, зміною детоксикаційної функції печінки або нирок, або обох органів [8].

Таким чином, нормалізація функціональної активності цих органів є невід'ємним, нарівні з хіміотерапією, етапом протитуберкульозного лікування. Аналіз відповідної цілеспрямованої детоксикаційної терапії дозволить скласти більш повне уявлення про патогенетичні механізми порушень функціонування системи згортання крові у хворих на туберкульоз. Це питання потребує подальших досліджень.

1. У хворих на туберкульоз на тлі зрушення стану системи гемостазу в бік коагуляції та невираженого пригнічення фібринолізу в плазмі крові, за даними ЛКС-метрії, статистично вірогідно ($p < 0,05$) збільшується внесок у світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 12 до 38 нм та зниження внеску частинок діаметром від 39 до 95 нм. Виявлені зміни ЛК-спектрів указують на переважання інтоксикаційно-подібних зрушень у системі гомеостазу.

2. Через 2 міс. після початку курсу хіміотерапевтичного лікування у хворих відзначалося суттєве ($p < 0,05$) збільшення внеску в світлорозсіювання рівня великомолекулярних частинок (від 39 до 264 нм), що характерно для автоімунно-інтоксикаційно-подібних зрушень у ЛК-спектрах плазми крові на тлі вірогідного ($p < 0,05$) збільшення рівня коагуляційних показників у динаміці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Прозоров А. А. Микобактерии туберкулезного комплекса / А. А. Прозоров, В. Н. Даниленко // Успехи современной биологии. — 2011. — № 3. — С. 227–243.
2. Бажора Ю. І. Оцінювання місцевого гомеостазу дихальної системи хворих на туберкульоз за даними лазерної кореляційної спектроскопії конденсату вологи видихуваного повітря / Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкін // Досягнення біології та медицини. — 2011. — № 1. — С. 15–18.
3. Диагностическая значимость метода лазерной корреляционной спектроскопии при воспалительных и опухолевых заболеваниях / О. Н. Здраевская, В. А. Дюк, В. Л. Эмануэль [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 5. — С. 21–33.
4. Бажора Ю. І. Лазерна кореляційна спектроскопія в медицині : монографія / Ю. І. Бажора, Л. А. Носкін. — Одеса : Друк, 2002. — 400 с.
5. Горячковський А. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці : довідковий посібник / А. М. Горячковський. — Одеса : Екологія, 2005. — 616 с.



6. Абдуллаев Р. Зрушення в системі гемостазу компонентів синдрому системної запальної відповіді при туберкульозі легенів / Р. Абдуллаев, Г. Камінська, О. Комісарова // Лікар. – 2012. – № 2. – С. 24–28.

7. Palomino J. C. Tuberculosis 2007. Basic science to patient care, First Edition / J. C. Palomino, C. V. Leão, V. Ritacco. – Belgium ; Brazil ; Argentina, 2007. – 686 p.

8. Анализ безопасности противотуберкулезных препаратов / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенко, В. И. Петренко [и др.] // Аптека. – 2008. – № 633 (12).

9. Роль системи гемостазу в формуванні деструкції при туберкульозі легких / Е. В. Корж, Л. Н. Родимова, Е. В. Дмитренко [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 70–72.

10. Ramage H. R. Comprehensive Functional Analysis of Mycobacterium tuberculosis Toxin-Antitoxin Systems: Implications for Pathogenesis, Stress Responses, and Evolution / H. R. Ramage, L. E. Connolly, J. S. Cox // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5, N 12. – P. e1000767.

REFERENCES

1. Prozorov A.A., Danilenko V.N. Micobacteria of a tubercular complex. *Uspekhii sovremennoy biologii* 2011; 3: 227-243.

2. Bazhora Yu.I., Chesnokova M.M., Shishkin V.V. Evaluation of local homeostasis respiratory tuberculosis according to laser correlation spectroscopy moisture exhaled breath condensate. *Dosyagnennyya blologiyi ta meditsiny* 2011; 1: 15-18.

3. Zdraevskaya O.N., Dyuk V.A., Emanuel V.L., Novik V.I., Banda S.B. Diagnostic significance of a laser correlative spectroscopy method at inflammatory and tumoral diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2006; 5: 21-33.

4. Bazhora Yu.I., Noskin L.A. Lazer-na korelyatsiyna spektroskopiya v meditsini [Laser correlative spectroscopy in medicine: monography]. Odesa, "Druk", 2002. 400 c.

5. Goriachkovskiy A.M. Klinicheskaya biochimia v laboratornoi diagnostike [Clinical biochemistry in laboratory diagnostic]. Odesa, *Ekologia* 2005. 616 p.

6. Abdullaev R., Kaminska G., Komissarova O. Alterations in system of hemostasis system inflammatory response syndrome components at pulmonary tuberculosis. *Vrach* 2012; 2: 24-28.

7. Palomino J.C. Tuberculosis. Basic science to patient care, First Edition. Ritacco. Belgium, Brazil, Argentina, 2007. 686 p.

8. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A., Petrenko V.I. Analysis of antituberculous preparations safety. *Apteka*, 2008; 633 (12).

9. Korzh E.V., Rodimova L.N., Dmitrenko E.V. Role of system of hemostasis in destruction formation at a pulmonary tuberculosis. *Ukrayinskiy pulmonologichniy zhurnal* 2006; 2: 70-72.

10. Ramage H.R., Connolly L.E., Cox J.S. Comprehensive Functional Analysis of Mycobacterium tuberculosis Toxin-Antitoxin Systems: Implications for Pathogenesis, Stress Responses, and Evolution. *PLoS Genet*, 2009, 5 (12): e1000767.

Надійшла 10.09.2013

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.137

Т. Л. Карасьова¹, Ж. М. Цапенко¹, О. В. Онуфрієнко², О. А. Шандра²

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В РЕАЛІЗАЦІЇ НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО АЗА-15-КРАУН-5 ЕТЕРУ

¹ Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
² Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.137

Т. Л. Карасева¹, Ж. Н. Цапенко¹, О. В. Онуфриенко², А. А. Шандра²

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНОГО АЗА-15-КРАУН-5 ЭФИРА

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,

² Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, Украина

Показано, что механизм действия соединения С-3 связан с активацией эффектов ГАМК-ергической системы, о чем свидетельствует увеличение содержания ГАМК в гомогенате головного мозга крыс и уменьшение ферментативной активности ГАМК-Т. В концентрации 10⁻⁵ М макрогетероцикл способен на 50 % снижать связывание ³H-ГАМК с мембранами фракции клеток головного мозга крыс. При сопоставлении противосудорожной активности соединения С-3 с эталонными препаратами оказалось, что ЕД₅₀ макроцикла по методу «антагонизма с коразолом» ниже на порядок ЕД₅₀ дифенилгидантоина и депакина.

Ключевые слова: краун-эфир, противосудорожная активность, связывание ³H-ГАМК, активность ГАМК-Т.

UDC 577.112:159.963.23:615:24:544.137

T. L. Karasyova¹, Zh. M. Tsapenko¹, O. V. Onufrienko², O. A. Shandra²

THE STUDY OF THE ROLE OF GABA-ERGIC SYSTEM IN REALIZATION OF NEUROTROPIC EFFECTS OF AZA-15-CROWN-5 ETHER DERIVATIVE

¹ O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

² The Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

The aim of the work is the investigation of the GABA-ergic system role and antiseizure effects in macroheterocycle C-3 neurotropic effects realization.



The experiments were performed on 3-month Wistar rats weighting 160–180 g and mice weighting 18–20 g.

The data obtained revealed that C-3 psychotropic activity characterizes by anticonvulsive activity wide spectrum appearance that is quite definite from compounds with nootropic activity. Macroheterocycle C-3 has also expressed anti-amnesic efficacy.

It was shown that mode of action of compound C-3 is due to the activation of GABA-ergic system, that confirmed by the increase of GABA content and the decrease of enzymatic activity of GABA-T in rats brain homogenate. The main effects of C-3 (anti-amnesic, anticonvulsant) are diminished by bicuculline. Compound C-3 in concentration of 10^{-5} M on 50% decreases the binding of ^3H -GABA with membrane fraction of rats brain cells. Compound C-3 is more effective by its anticonvulsant activity than that of reference drugs of depakine and diphenylhydantoin. One could conclude that one of the possible mechanism of macroheterocycle C-3 psychotropic effects realization is GABA molecule presence that could induce its direct interaction with brain GABA-ergic receptors.

Key words: crown-ether, anticonvulsant activity, binding ^3H -GABA, activity of GABA-T.

Сьогодні ноотропи набули широкого застосування у клінічній практиці для корекції порушень когнітивних функцій, що виникають унаслідок черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, порушень мозкового кровообігу, при гострій та хронічній втомі, стресі, зниженні розумової працездатності, екзогенних й ендогенних депресивних і астеничних станів [1].

Успішне застосування ноотропів у клінічній практиці стимулювало цілеспрямований пошук сполук цього ряду. У результаті нині група ноотропів налічує більше 100 препаратів, і список їх з кожним роком розширюється. Необхідність пошуку нових сполук ноотропної дії зумовлена недостатньою ефективністю, а також небажаними побічними ефектами наявних засобів. Одним із суттєвих недоліків відомих ноотропів, зокрема пірацетаму, є підвищення судомної готовності [2].

Перспективним підходом до цілеспрямованого створення нейротропних засобів є кон'югація речовин, що характеризуються фармакологічною активністю (амінокислоти та пептиди), з мембраноактивними макрогетероциклами. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) — головний гальмівний нейромедіатор у ссавців. Відомо, що дія багатьох протисудомних препаратів зумовлена підвищенням активності ГАМК-ергічної системи [3]. У пошуках нових препаратів ноотропної дії була синтезована сполука N-(γ -амінобутирил-1-аза-

4,7,10,13-тетраоксациклопентадекану гідрохлорид (С-3), в якому з макроциклом ковалентно з'єднана ГАМК (рис. 1).

Як показали наші попередні дослідження, С-3, поряд з вираженою ноотропною дією, характеризується також вираженими антиамнестичними, протигіпоксичними, анксиолітичними й іншими ефектами [4]. Оскільки функціональною фармакофорною групою в макрогетероциклі С-3 є залишок ГАМК, можна припустити залучення ГАМК-ергічної системи в реалізацію дії цієї сполуки.

Метою даної роботи є вивчення протисудомних властивостей та ролі ГАМК-ергічної системи у реалізації нейротропних ефектів макрогетероциклу С-3.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 160–180 г 3-місячного віку і на мишах масою 18–20 г з віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували у стандартних умовах віварію на повноцінній дієті. Сполука С-3 і препарат порівняння пірацетам розчиняли у фізіологічному розчині та вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) дозами 25, 400 мг/кг відповідно за 30–60 хв до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Дію речовин досліджували при одноразовому та хронічному (7 днів) введенні. Протисудомну активність спо-

лук вивчали за методом «антагонізму з коразолом» (100–120 мг/кг, підшкірно), зі стрихніном (1–2 мг/кг, підшкірно). Здатність С-3 запобігати тонікоекстензорному нападу — з використанням максимального електрошоку (МЕШ) [5].

З метою нейрофармакологічного аналізу були використані коразол (70 мг/кг, за 30 хв до досліду) та бікукулін (1 мг/кг) — обидва підшкірно. Антиамнестичну властивість досліджували на моделі умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) з нанесенням МЕШ [6].

Показниками метаболізму ГАМК служили вміст ГАМК, активність ферментів глутаматдекарбоксилази (ГДК) у 10 % гомогенаті і ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) у мітохондріях головного мозку [7]. Ферментативну активність ГДК і ГАМК-Т визначали за нагромадженням ГАМК і глутамінової кислоти відповідно. Розділення амінокислот здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Силуфол-254 у системі фенол-вода (80 : 20). Вплив константи інгібування на зв'язування ^3H -ГАМК з препаратами мембран, виділених з мозку тварин, досліджували за методикою, яка описана в роботі [8]. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію

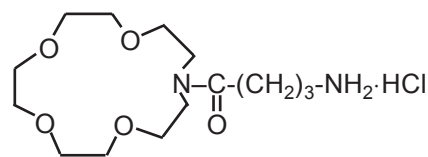


Рис. 1. Гамма-аміномасляна кислота



достовірності Стьюдента і непараметричного критерію (U) Манна — Уїтні [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Ми провели оцінку протисудомної дії сполуки С-3 за методиками «антагонізму з коразолом», стрихніном і МЕШ. Сполуку С-3 досліджували у порівнянні з відомими протисудомними засобами: дифенілгідантоїном і вальпроєвою кислотою (табл. 1).

Як показали проведені дослідження, сполука С-3 проявляє виразні протисудомні властивості. Так, макрогетероцикл дозою 25 мг/кг здатний запобігати клоніко-тонічним судомам і загибелі 50 % тварин, викликаних введенням коразолу. Установлено, що сполука С-3 дозою 32 мг/кг виявляє антагоністичну дію і до стрихніну, яка проявляється у захисті 50 % тварин від загибелі, викликаній цією судомною речовиною. Слід відзначити також протисудомний ефект краун-ефіру за антагонізмом до МЕШ. Так, якщо у контрольній групі під впливом МЕШ загинуло 90 % тварин, то на тлі сполуки С-3 (1 мг/кг) — тільки 50 %.

При порівнянні протисудомної активності сполуки С-3 з еталонними препаратами виявилось, що показник ED_{50} макроциклу за антагонізмом з коразолом нижчий на порядок ED_{50} дифенілгідантоїну і вальпроєвої кислоти (депакіну). Протисудомна активність макроциклу за антагонізмом зі стрихніном на порядок нижча, ніж у дифенілгідантоїну, а С-3 проявляє значно виражений антагонізм з МЕШ. Величина ED_{50} макроциклу на порядок нижча, ніж у дифенілгідантоїну і вальпроєвої кислоти й на порядок нижча, ніж у вальпроєвої кислоти з цього прояву дії (див. табл. 1).

Таким чином, особливістю психотропної дії С-3 є наявність у нього, на відміну від ноотропних препаратів, виразних про-

Протисудомна активність С-3 порівняно з дифенілгідантоїном і вальпроєвою кислотою, ED_{50} , мг/кг

Методика	С-3	Дифенілгідантоїн	Вальпроєва кислота
Антагонізм з коразолом	25,0 (19,6–31,4)	149,8 (128–175)	210 (184,2–239,4)
Антагонізм зі стрихніном	32,6 (23,8–42,4)	235 (221–249)	—
Запобігання за умов судом МЕШ	1,0 (0,6–1,42)	12,8 (10,8–15,1)	280 (252–310,8)

тисудомних властивостей, причому спектр протисудомної активності такий же широкий, як і у протисудомних засобів.

Для вивчення впливу С-3 на збереження УРПУ тваринам перед початком експерименту вводили досліджувані сполуки. Після закінчення вироблення рефлексу наносили електрошок, після якого тваринам вводили бікукулін (рис. 2).

Згідно з наведеними даними, макрогетероцикл має виражений антиамнестичний ефект, про що свідчить збільшення часу перебування тварин у безпечному відсіку в

3,4 рази порівняно з контролем при відтворенні рефлексу через 24 год. Введення бікукуліну усувало антиамнестичну дію С-3. Вплив макрогетероциклу на вміст ГАМК у мозку й активність ферментів її обміну (ГДК і ГАМК-Т) вивчали при одноразовому та хронічному його застосуванні. Як разове, так і курсове введення С-3 призводило до збільшення вмісту ГАМК на 40,6 і 24 % відповідно (рис. 3). За умов одноразового введення пірацетаму не зареєстровано змін її вмісту, тимчасом як після 7-денного введення препарату вміст ГАМК

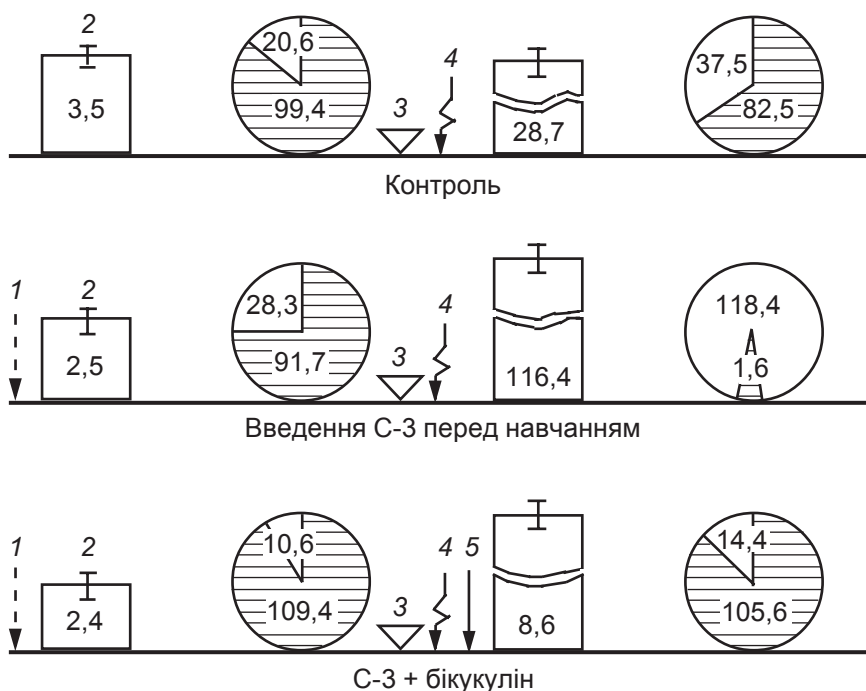


Рис. 2. Вплив бікукуліну (1 мг/кг) на антиамнестичний ефект сполуки С-3 (20 мг/кг) на моделі умовної реакції пасивного уникнення на щурах: 1 — введення С-3; 2 — латентний час рефлексу; 3 — навчання; 4 — максимальний електрошок; 5 — введення бікукуліну

зріс на 55,6 %. Як впливає з даних, наведених у табл. 2, і одноразове, і хронічне введення С-3 призводить до достовірного зниження активності ферменту ГАМК-Т. Пірацетам при одноразовому введенні не впливав на ГАМК-Т, однак хронічний вплив призводив до істотного зниження її активності.

Слід зазначити, що обидва препарати не впливали на активність ферменту синтезу ГАМК ГДК (як при разовому, так і хронічному застосуванні).

Як відомо, вміст ГАМК у мозку помітно змінюється під впливом факторів зовнішнього середовища і низки фармакологічних агентів, у тому числі і ноотропних препаратів. Ці коливання рівня ГАМК більше залежать від активності ГАМК-Т, ніж від активності ГДК, і ГАМК-Т є більш чутливим ферментом для впливів, ніж ГДК. Цим, на нашу думку, пояснюється відсутність зростання активності ГДК як після введення пірацетаму, так і сполуки С-3. Аналізуючи отримані у цій серії експериментів дані, можна зробити висновок, що однією з причин збільшення вмісту ГАМК при введенні С-3 та пірацетаму є пригнічення активності ГАМК-Т, що призводить до переважного збільшення процесів її синтезу над переамінуванням.

У нашому випадку С-3 усуває коразолові судоми, збільшує рівень ГАМК і знижує активність ГАМК-Т. Це узгоджується з даними про те, що в більшості випадків агенти, які викликають підвищення рівня ГАМК у мозку, характеризуються протисудомною дією [9; 10]. В основному вони пригнічують активність ГАМК-Т, що підтверджується нашими результатами з вивчення впливу макрогетероциклів (С-3) на обмін ГАМК. Слід зазначити, що обидві речовини надають подібного впливу на компоненти ГАМК-ергічної системи, однак С-3 має більш виражену дію, оскільки він є ефектив-

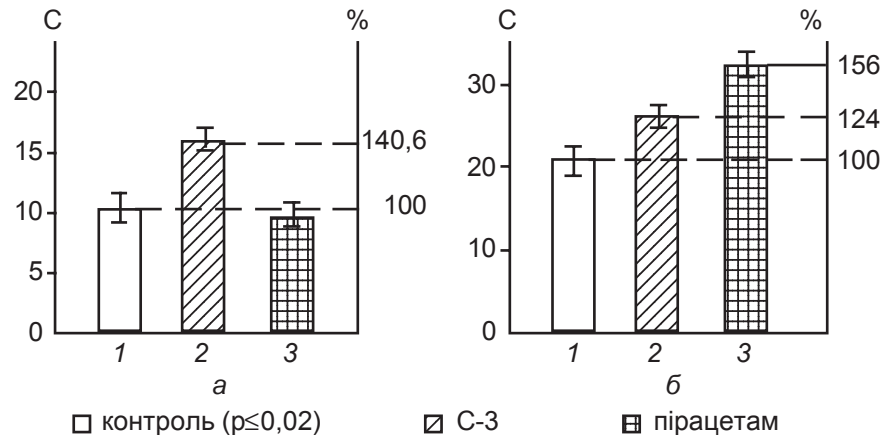


Рис. 3. Вміст ГАМК (С; кмоль ГАМК/г ткани) у гомогенаті головного мозку щурів при гострому (а) та повторному (б) введенні сполуки С-3

Таблиця 2

Зміна активності ферментів «шунта» ГАМК при введенні С-3 та пірацетаму ($p \leq 0,05$, $n=18$)

Введення	Контроль	С-3	Пірацетам
Активність ГАМК-Т мітохондрій, мкмоль глутамінової кислоти/(мг білка·год)			
Одноразове	2,12±0,23	1,89±0,12*	1,96±0,25
Повторне	2,13±0,20	0,85±0,03*	1,70±0,19*
Активність ГДК гомогенату, мкмоль ГАМК/(мг кислоти·мг білка·год)			
Одноразове	0,48±0,06	0,40±0,03	0,41±0,04
Повторне	0,33±0,02	0,35±0,01	0,35±0,02

Примітка. * — вірогідність щодо контролю при $p \leq 0,05$; n — кількість тварин у кожній групі.

ним навіть за умов одноразового застосування в значно меншій (у 16 разів) дозі, ніж пірацетам. Наявність у структурі сполуки С-3 залишку ГАМК дозволила припустити, що одним із шляхів реалізації психотропних ефектів С-3 є безпосередня взаємодія з ГАМК-рецепторами головного мозку. З метою з'ясування такої можливості були проведені дослідження впливу С-3 на специфічне зв'язування ^3H -ГАМК з ГАМК-рецепторами мембран, виділених з неокортексу головного мозку щурів. Для цього мембранні препарати інкубували з ^3H -ГАМК (у концентрації $5 \cdot 10^{-8}$ М) у присутності неміченої ГАМК або С-3, узятих в різних концентраціях (від 10^{-9} до 10^{-4} М). Як впливає з наведених на рис. 4 даних, немічена ГАМК витісняє ^3H -ГАМК на 50 % у концентрації $5,6 \cdot 10^{-8}$ М. Сполука С-3 також гальмує

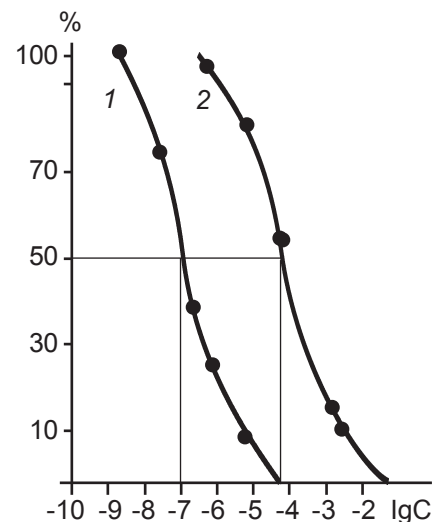


Рис. 4. Вплив ГАМК (1) і С-3 (2) на зв'язування ^3H -ГАМК з рецепторами мембранних препаратів, виділених з неокортексу головного мозку щурів. За віссю абсцис — логарифм концентрації доданок у середовище інкубації сполук; за віссю ординат — частка пов'язаної з рецепторами ^3H -ГАМК у відсотках від максимальної (за відсутності добавок)



зв'язування ^3H -ГАМК у діапазоні концентрацій 10^{-7} – 10^{-4} М, причому IC_{50} становила 10 мкМ.

На нашу думку, в основі виявленої здатності макрогетероциклів гальмувати зв'язування ^3H -ГАМК лежить механізм конкуренції за місця зв'язування. При цьому слід констатувати, що С-3 характеризується меншою спорідненістю до рецептора, що зумовлено, мабуть, стеричними утрудненнями процесу зв'язування через наявність у структурі молекули гетероциклічного фрагмента. Не слід однак виключати і можливість того, що гальмування зв'язування ГАМК з рецепторами зумовлено, частково, неспецифічними взаємодіями мембраноактивного макрогетероциклу з мембранним макрооточенням ГАМК-А рецепторного комплексу, що призводить до зміни його конформації, а отже, і спорідненості до ГАМК.

Висновки

1. Показано, що механізм дії краун-ефіру пов'язаний з активацією ефектів ГАМК-ергічної системи, про що свідчить збільшення вмісту ГАМК у гомогенаті головного мозку щурів і зменшення ферментативної активності ГАМК-Т.

2. Виявлено, що основні ефекти С-3 (антиамнестичний, протисудомний) усуваються бікукуліном. У концентрації 10^{-5} М С-3 на 50 % знижує зв'язування ^3H -ГАМК з мембранною фракцією клітин мозку щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ahmed H. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors / H. Ahmed, E. Robert // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 2197–2303.

2. Исследования противосудорожных агентов: достижения и перспективы / Ш. Пандей, Ш. Шукла, Д. Пандей [и др.] // *Успехи химии.* – 2011. – Т. 80 (2). – С. 199–208.

3. Margineanu G. Systems biology impact on antiepileptic drugs discovery

/ G. Margineanu // *Epilepsy Research.* – 2012. – Vol. 98. – P. 104–115.

4. Пат. 7121 Україна, МКИ С 07 Д 273/01. N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан гідрохлорид, що має антиамнестичну, антигіпоксичну та протисудомну активність / О. В. Богатський, М. Г. Лук'яненко, Т. О. Вороніна [та ін.] / заявл. 01.06.84; опубл. 30.06.95, Бюл. № 2. – 8 с.

5. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Т. А. Островская ; под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – С. 308–320.

6. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт усиливает противосудорожную активность вальпроата у мышей / Е. В. Кравченко, И. В. Понтелеева, С. С. Трофимов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 15–17.

7. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. И. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.

8. Жулин В. В. Особенности связывания ^3H -мусцимола мембранами неокортекса крыс, перенесших воздействие этанола в пренатальном периоде / В. В. Жулин, А. Л. Заблудовский // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1988. – № 10. – С. 460–461.

9. Loscher W. Critical review of current animal model of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drug / W. Loscher // *Seizure.* – 2011. – N 20. – P. 359–368.

10. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // *The Lancet Neurology.* – 2011. – Vol. 10, Is. 5. – P. 446–456.

REFERENCES

1. Ahmed H, Robert E. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *J. Med. Chem* 2010; 53: 2197-2303.

2. Pandei Sh., Shukla Sh., Pandei D., Srivastova R.S. Studies of anticonvulsant agents: achievements and prospects. *Uspekhi khimii* 2011; 80 (2): 199-208.

3. Margineanu G. Systems biology impact on antiepileptic drugs discovery. *Epilepsy Research* 2012; 104-115.

4. Pat. 7121 Ukraine, MKI C 07 D 273/01. N-(γ -aminobutiril)-1-aza-4,7,10,13-tetraoksatsiklopentadekan gidrokhlorid, shcho maie antiamnesticynu, antigipoksychnu ta pronyusodomnu aktyvnyist.

A.V. Bogatsky, N.G. Lukianenko, T.A. Voronina, N.Ya. Golovenko, T.L. Garibova, T.L. Karasova, S.E. Timofeieva, S.S. Basiuk, A.A. Valdman, S.B. Sereidenin, Yu.A. Aleksandrovskiy B.I. Lyubimov (Ukraine). *Zayavl.* 01.06.84; *Opubl.* 30.06.95; *Byul.* № 2: 8 p.

5. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doclinicheskomu) izucheniu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents], ed. by R.U. Khabriev. Moscow, Meditsina-Publ., 2005. 320 p.

6. Kravchenko Ye.V., Pontielliiva I.V., Trofimov S.S., Lapa V.I., Ostrovskaya R.U., Voronina T.A. The original nootropic and neuroprotective drug Noopept increases anti-seizure activity of valproate in mice. *Ekspirim. i klin. farmakologia* 2009; 72 (6): 15-17.

7. Prokhorova I.P. *Metody biokhimiicheskikh issledovaniy (lipidnyi i energeticheskiy obmen)* [Methods of biochemical studies (lipid and energetic exchange)]. Leningrad, Leningrad univer. Publ. House, 1982. 272 p.

8. Zhulin V.V., Zabrudovskiy A.L. Features of the binding of ^3H -muscimol membranes of rat neocortex undergoing effect of ethanol in the prenatal period. *Byull. eksper. biol. i med.* 1988; 10: 460-461.

9. Loscher W. Critical review of current animal model of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drug. *Seizure* 2011; 20: 359-368.

10. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology* 2011; 10 (5): 446-456.

Надійшла 16.08.2013



О. В. Сторчило

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТОНКОЇ КИШКИ НАЩАДКІВ ДВОХ ПОКОЛІНЬ ВІД ОПРОМІНЕНИХ НАТЩЕ САМЦІВ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.332:387+591.1+57.017.35

О. В. Сторчило

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ ПОТОМСТВА ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ОБЛУЧЕННЫХ ГОЛОДНЫМИ САМЦОВ КРЫС

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Опасность радиационного облучения состоит в возможном влиянии на состояние здоровья не только самого человека, но и его потомства в виде генетических последствий. Определенная часть генетических болезней (примерно 56 % от первого поколения) проявляется во втором поколении. Целью работы стало исследование параметров функциональной активности потомства 2-го поколения от облученных голодными самцов крыс и сравнение их с соответствующими параметрами у потомства 1-го поколения.

Обнаружено, что облучение самцов-предшественников в наибольшей степени поражает гидrolитические системы тонкой кишки их потомков, при этом последствия облучения родителей проявляются у потомства их 1-го поколения для систем гидролиза субстратов только белкового происхождения, тогда как во 2-м поколении последствия облучения касаются систем гидролиза субстратов — производных не только белков, но и (прежде всего) углеводов.

Ключевые слова: тонкая кишка, потомство 1-го и 2-го поколения облученных самцов крыс.

UDC 612.332:387+591.1+57.017.35

O. V. Storchilo

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SMALL INTESTINE FROM THE TWO GENERATIONS OFFSPRINGS OF THE HUNGRY IRRADIATED MALE RATS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Damage of irradiation affects not only a definite person health, but his offspring in the form of genetic diseases as well. Approximately 56% of genetic diseases appear in the second generation. This research aim is an investigation functional activity of the small intestine from the 2-nd posterity of the irradiated male and intact female rats and comparison with the corresponding parameters of their 1st posterity.

Methods. The intact 2-months-old 2-nd male posterity of the irradiated by 0.5 Gr male rats was used. The accumulated fragments of small intestine mucosa from this posterity were incubated in the different substrates solutions due to the 1 hour in the oxygenated medium ($t = 37^\circ\text{C}$) according to O. M. Ugolev method. All substrates were prepared on the Ringer solution in the presence of bile. The hydrolytic and absorptive activity of the 2-nd posterity small intestine was detected.

Results. The level of the free glucose transport into the small intestine of the 2-nd posterity from the irradiated male rats was approximately the same with the same parameter for the intact group. It evidences not only high level of stability of glucose transport system and adaptive ability under changed environmental condition but adequacy of method and level of experiment. But the level of transport of M-glucose (product of maltose hydrolysis) was lower in F_2 then in F_1 in 25% and 3 times less unstable despite on the bigger amount of animals in the group (10 to 5 correspondingly). We suppose the different mechanisms for the transport of M-glucose and free glucose.

The level of free glycine transport in F_2 group was by 42% less in comparison with F_1 and by 22% less stable, but only by 6% less stable than in intact group on the same level of stability. The level of the transport of P-glycine (product of glycyL-glycine hydrolysis) in F_2 was approximately the same with F_1 and in the same way less than in intact group but in 2 times less stable than in both previous groups despite on the bigger amount of animals in the group (10 to 5 correspondingly). It means in the 2nd posterity of irradiated rats the destructive changes of the small intestine functional activity are accumulated first of all in the hydrolytic systems activity.

Conclusions. Irradiation of the rat's males more than other injures hydrolytic systems in their posterity and results of irradiation of parents were detected in the 1-st posterity only for the protein nature substrates and in the 2-nd posterity — both for the protein and (first of all) carbohydrate nature substrates.

Сьогодні очевидно, що масштаби Чорнобильської аварії та її наслідків значно перевищують як початкові оцінки, зроблені у 1986–1987 рр., так

і деякі оцінки, зроблені навіть наприкінці минулого сторіччя [1]. Наслідки інциденту показали значущість проблем, пов'язаних із впливом порівняно

малих доз опромінення. Безпека радіаційного опромінення полягає не тільки в можливому впливі на стан здоров'я самої людини, але і на її по-



томство у вигляді генетичних наслідків [2; 3]. Розробка критеріїв генетичного ризику опромінення є необхідною для прогнозу можливих генетичних наслідків опромінення людини. Відомо, що повна елімінація негативного радіаційно-індукованого генетичного вантажу в популяції відбувається до 7–10-го покоління і що певна частина генетичних хвороб (приблизно 56 % від 1-го покоління) проявляється у 2-му поколінні [1]. Однак відомості про трансгенераційний феномен радіаційно-індукованої генетичної нестабільності у нащадків при опроміненні батьків у малих дозах нечисленні, суперечливі та потребують подальшого вивчення [4]. Раніше нами було досліджено активність систем травлення та всмоктування реперних субстратів у тонкій кишці нащадків 1-го покоління опромінених натще самців щурів [5]. Тому метою даної роботи стало дослідження параметрів функціональної активності нащадків 2-го покоління самців-попередників і порівняння з такими у нащадків 1-го покоління.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на двомісячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Було використано 2 групи щурят: 1-ша — інтактні (5 щурят); 2-га — нащадки 2-го покоління від самців, яких було одноразово опромінено натще дозою 0,5 Гр, та інтактних самиць (10 щурят).

Опромінення самців щурів проводили одноразово на телегаммаустановці «Агат-Р-1», потужність дози становила 120 рад/хв, поле 20 × 20, ВПД=75 см, доза — 0,5 Гр, час експозиції — 32 с. Акумуляційний препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева і співавторів [6]. Інкубували АПС протягом 1 год при $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в окси-

генованому середовищі. Як інкубаційне середовище використовували розчини 10 ммоль/л глюкози, 5 ммоль/л мальтози, 10 ммоль/л гліцину та 5 ммоль/л гліцил-гліцину, які виготовляли на розчині Рінгера рН 7,4. В усі інкубаційні середовища додавали жовч. Концентрацію вільної глюкози та М-глюкози, утвореної при гідролізі мальтози, визначали за методом [7] колориметрично на КФК-2МП ($\lambda=625\text{ нм}$). Концентрацію вільного гліцину та «пептидного гліцину», утвореного при гідролізі гліцил-гліцину, визначали за методом О. М. Уголева і Н. М. Тимофєєвої [8] колориметрично на КФК-2МП ($\lambda=540\text{ нм}$). Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою “Primer Biostatistics”.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявилось, що показники рівня транспорту вільної глюкози в тонку кишку нащадків F_2 опромінених натще самців практично збігалися з такими для нащадків F_1 відповідної групи — (40,35±4,58) проти (42,25±6,22) ммоль/л (табл. 1). У попередніх дослідженнях було визначено високу сталість показників транспорту глюкози в тонку кишку як у статевозрілих щурів, так і у молодих (2-місячних) щурят, а також і у нащадків 1-го покоління від опромінених самців [5].

Як показано в табл. 1, у 2-му поколінні нащадків опромінених натще самців щурів також не виявляється зрушень у транспортній активності тонкої кишки щодо глюкози. Це свідчить як про високу стабільність роботи глюкозної транспортної системи (та адаптивну спроможність у змінених умовах існування), так і про адекватність методичного підходу та рівень проведення експерименту. Слід зауважити, що стабільність роботи глюкозної транспортної системи у нащадків F_2 навіть вища (на 22 %, див. табл. 1) за таку у F_1 і її показники збігаються з такими для інтактних щурят.

Натомість рівень транспорту М-глюкози, утвореної при гідролізі мальтози відповідної концентрації (5 ммоль/л) у нащадків F_2 був на 25 % нижчим, ніж у нащадків F_1 — (31,77±3,90) проти (42,67±1,95) ммоль/л (див. табл. 1). При цьому відзначалася значна дестабілізація роботи ферментативно-транспортного конвеєра (ФТК) для глюкози: розкиди від середньої зростали майже втричі порівняно з такими у нащадків F_1 (12,4 проти 4,6 % — на 63 %, див. табл. 1), незважаючи на значно більшу кількість тварин F_2 , що брали участь у експерименті (10 проти 5).

Отже, наслідки опромінення батьків щодо засвоєння вуглеводних субстратів різного ступеня полімерності реалізують-

Таблиця 1

Акумуляція субстратів препаратами слизової оболонки тонкої кишки двомісячних нащадків F_1 і F_2 від одноразово опромінених натще дозою 0,5 Гр самців щурів, $M \pm m$, ммоль/(л·мг) вологості маси препарату

Група тварин	Субстрат			
	Глюкоза	Мальтоза	Гліцин	Гліцил-гліцин
Інтактна, n=5	47,85±5,59* 11,7 %	42,71±2,31* 5,4 %	51,84±3,62* 7 %	63,29±3,22* 5 %
Нащадки F_1 , n=5	42,25±6,22* 14,7 %	42,67±1,95* 4,6 %	83,84±5,33* 6,4 %	46,97±2,34* 5 %
Нащадки F_2 , n=10	40,35±4,58 11,4 %	31,77±3,95 12,4 %	48,46±3,97 8,2 %	44,84±4,69 10,5 %

Примітка. В усі інкубаційні середовища додано кролячу жовч; * — дані отримано раніше [5], використано з метою зіставлення; під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середньої.



ся у їх нащадків 2-го покоління через зниження роботи мальтози, тобто вражається гідролітична ланка ФТК для мальтози, або ж до складу ФТК входить не той транспортер, що відповідає за перенесення до ентероцита вільної глюкози. Раніше вже обговорювалося питання про те, що транспорт М-глюкози, утвореної при гідролізі мальтози, здійснюється не тією самою системою, що відповідає за транспорт вільної глюкози [5; 9], і наведені зараз дані свідчать на користь такого припущення. Якщо це дійсно так, то з'являється можливість впливати на транспорт вільної глюкози, не торкаючись транспорту М-глюкози, і навпаки. Це може бути корисним при розробці дієт для корекції харчування при метаболічних хворобах: діабеті, ожирінні, атеросклерозі та ін.

Виявлено також значне зниження рівня транспорту вільного гліцину в тонку кишку нащадків F_2 опромінених самців: $(48,46 \pm 3,97)$ проти $(83,84 \pm 5,33)$ ммоль/л у нащадків F_1 (див. табл. 1) — це майже вдвічі нижче (на 42 %). При цьому, крім більш низьких абсолютних величин, спостерігалось також зниження стабільності роботи транспортної системи — на 22 % порівняно з відповідними даними для групи F_1 (8,2 проти 6,4 %, див. табл. 1). Водночас слід зауважити, що такі низькі параметри активності системи транспорту вільного гліцину в групі F_2 виявилися лише на 6 % нижчими, ніж у групі інтактних щурів — $(48,46 \pm 3,97)$ проти $(51,84 \pm 3,62)$ ммоль/л (див. табл. 1), і навіть стабільність її роботи у F_2 була майже на тому ж рівні (8,2 проти 7,0 %, див. табл. 1).

Отже, системи транспорту вільного гліцину у нащадків F_2 опромінених натще самців працюють на іншому рівні активності порівняно з таким у нащадків F_1 — можливо, значна стимуляція транспорту вільного гліцину в тонку кишку нащадків F_1 спричинена гормезисом, а в 2-му поколінні реалі-

зуються порушення, що були закладені в геном при опроміненні батьків, пройшли в рецесивній формі у 1-го покоління нащадків і проявились у нащадків F_2 . Це припущення знаходить підтвердження в літературі [4; 10–12].

Натомість показники рівня транспорту «пептидного» гліцину, утвореного при гідролізі гліцил-гліцину, у нащадків F_2 майже не відрізнялися від таких у нащадків F_1 — $(44,84 \pm 4,69)$ проти $(46,97 \pm 2,34)$ ммоль/л (див. табл. 1) — і були також, як і у F_1 , нижчими, ніж у інтактних щурів — $(44,84 \pm 4,69)$ проти $(63,29 \pm 3,22)$ ммоль/л — на 29 %. Ці дані свідчать на користь припущення про те, що транспорт вільного гліцину і «пептидного» (такого, що утворений внаслідок гідролізу гліцил-гліцину) забезпечується різними транспортними системами, яке було зроблене нами раніше [5]. Слід зауважити, що, незважаючи на майже однакові показники рівня транспорту «пептидного» гліцину в групах нащадків 1-го і 2-го покоління, розкиди від середньої були у нащадків F_2 удвічі вищими, ніж у нащадків F_1 і в інтактних щурів (10 проти 5 % у відповідних групах, див. табл. 1) при вдвічі більшій кількості тварин, що брали участь у експерименті (10 проти 5 в кожній групі). Це свідчить про суттєву дестабілізацію роботи системи гідролізу гліцил-гліцину. Таким чином, у 2-му поколінні нащадків опромінених натще самців щурів нагромаджуються деструктивні зміни функціональної активності тонкої кишки, насамперед у роботі гідролітичних систем.

Отже, функціональна активність тонкої кишки нащадків двох поколінь від опромінених самців неоднакова як для різних поколінь, так і для субстратів різних класів: у нащадків 1-го покоління факт опромінення натще самців-попередників не змінює активності систем транспорту вуглеводів різного ступеня полімерності і протилежно спрямовано змі-

нює активність систем транспорту вільного гліцину та його димеру на користь вільної амінокислоти [5]. Натомість опромінення самців-попередників призводить до зниження насамперед гідролітичної активності тонкої кишки їх нащадків 2-го покоління (перш за все — системи гідролізу вуглеводного димеру) на фоні дестабілізації роботи систем гідролізу (знову-таки перш за все — системи гідролізу димеру вуглеводного походження, але й білкового походження також).

Аналізуючи показники активності гідролітичних і транспортних систем тонкої кишки нащадків двох поколінь від опромінених самців щурів та інтактних самиць, можна зауважити таке: опромінення самців-попередників найбільш уражає системи гідролізу субстратів у тонкій кишці їх нащадків, при цьому наслідки опромінення батьків виявляються у нащадків 1-го покоління для систем гідролізу субстратів тільки білкового походження, тимчасом як у нащадків 2-го покоління наслідки опромінення стосуються систем гідролізу субстратів-похідних як білків, так і (насамперед) вуглеводів. Значна стимуляція транспорту вільної амінокислоти у нащадків 1-го покоління зникає у 2-му поколінні, рівень транспорту наближається до показника в інтактній групі.

Висновки

1. У нащадків 1-го покоління опромінених натще самців, порівняно з інтактною групою, визначається вірогідна стимуляція активності систем транспорту вільного гліцину (на 38 %; $p=0,001$), яка нівелюється у 2-му поколінні — показники транспорту повертаються до рівня в інтактній групі. Натомість рівень транспорту «пептидного» гліцину, утвореного внаслідок гідролізу гліцил-гліцину, у нащадків обох поколінь є вірогідно нижчим, ніж в інтактній групі (на 26 %; $p=0,003$ — у нащадків 1-го покоління та



на 29 %; $p=0,012$ — у нащадків 2-го покоління).

2. Рівень транспорту вільної глюкози є стабільним в обох групах нащадків і майже не відрізняється від такого в інтактних тварин, натомість рівень транспорту М-глюкози, утвореної при гідролізі мальтози, є майже незмінним і стабільним у нащадків 1-го покоління і суттєво нижчим (на 25 %; $p=0,044$) і менш стабільним (на 56 %: відповідно 12,4 проти 5,4 % в інтактній групі) у нащадків 2-го покоління.

3. Опромінення самців-попередників найбільш уражає системи гідролізу субстратів у тонкій кишці їх нащадків, при цьому наслідки опромінення батьків виявляються у нащадків 1-го покоління для систем гідролізу субстратів тільки білкового походження, тимчасом як у нащадків 2-го покоління наслідки опромінення торкаються систем гідролізу субстратів-похідних як білків, так і (насамперед) вуглеводів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Либерман А.* Радиация и репродуктивное здоровье / А. Либерман. — СПб., 2003. — 225 с.

2. *Репродуктивное здоровье нового поколения* : сб. науч. трудов / Иванов. НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова Министерства здравоохранения и соц. развития Российской Федерации. — Иваново, 2010. — 382 с.

3. *Гурьева В. А.* Современная оценка состояния здоровья потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия (на примере Семипалатинского полигона) / В. А. Гурьева, Ю. А. Дударева // Академическая наука — проблемы и достижения : материалы 2-й междунар. науч.-практ. конф. Москва, 5–6 сентября 2013 г. — М., 2013. — 273 с.

4. *Агаджанян А. В.* Вивчення трансгенераційного феномена генетичної нестабільності у дітей — нащадків опромінених батьків внаслідок аварії на ЧАЕС / А. В. Агаджанян. — М., 2008.

5. *Сторчило О. В.* Особливості функціональної активності тонкої кишки нащадків опромінених щурів за різних умов прижиттєвого впливу на батьків / О. В. Сторчило // Одеський медичний журнал. — 2009. — Т. 115, № 5. — С. 21–27.

6. *Уголев А. М.* Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // Физиологический журнал СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638–1641.

7. *Scott T. A.* The determination of hexoses with antrone / T. A. Scott, E. H. Melvin // *Analyt. Chem.* — 1953. — N 25. — P. 1656–1658.

8. *Уголев А. М.* Определение пептидазной активности / А. М. Уголев, Н. М. Тимофеева // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л. : Наука, 1969. — С. 178–181.

9. *Сторчило О. В.* Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 106, № 2. — С. 13–18.

10. *Реализация лучевых эффектов в онтогенезе потомства двух поколений самцов, половые клетки которых облучены однократно в нестерилизующих дозах на стадии зрелых сперматозоидов* / Г. Ф. Палыга, О. Ф. Чибисова, В. Л. Иванов [и др.] // Радиация и риск. — 2010. — Т. 19, № 4. — С. 58–62.

11. *Реализация лучевых эффектов в онтогенезе потомства двух поколений самцов, половые клетки которых облучены однократно в нестерилизующих дозах на стадии сперматид* / Г. Ф. Палыга, О. Ф. Чибисова, В. Л. Иванов [и др.] // Радиация и риск. — 2011. — Т. 20, № 1. — С. 19–23.

12. Влияние ионизирующей радиации в нестерилизующих дозах на эмбриогенез и постнатальное развитие потомства двух поколений самцов крыс, половые клетки которых облучены на премейотических стадиях сперматогенеза / А. А. Дергилев, О. Ф. Чибисова, Г. Ф. Палыга [и др.] // Радиация и риск. — 2012. — Т. 21, № 2. — С. 39–45.

REFERENCES

1. Liberman A. Radiatsiya i reproductivnoye zdorovye [Irradiation and reproductive health]. St. Peterburg, 2003. 225 p.

2. *Reproductivnoye zdorovye novogo pokoleniya: zbornik nauchnykh trudov.* Ivanovskiy NII materinstva i detstva imeni V.N.Gorodkova Ministerstva zdorooxraneniya i sotsyalnogo razvitiya Rossiyskoy Federatsyi. Ivanovo: Ivanovo, 2010. 382 p.

3. Guryeva V.A., Dudareva Yu.A. Materials of the II international scientific-practical conference "Academical science — problems and achievements", Sovremennaya otsenka zdorovya potomkov lits, nahodyvshyhsya v zone radiatsyonnoy vozdeystviya (na pri-

mere Semipalatinskogo poligona) (Modern estimation of the state of health of descendants of persons being in the zone of radiation-damage (on the example of the Semipalatinsk ground), 5-6 September 2013 r. Moscow, 273 p.

4. *Agadzhanian A.V.* Izucheniyе transgeneratsyonnoyа fenomenа genomnoy nestabilnosti u detey-potomkov obluchennykh roditeley v rezultate avariya na ChAES. Moskva, 2008. 24 p.

5. *Storchilo O. V.* Essentiality of the functional activity of the small intestine from the irradiated rats' posterity under the different conditions of the effects on the parents. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2009; 5: 21-27.

6. *Ugolev A.M., Zhigure D.R., Nurks E.E.* Accumulated fragment of mucosa — a new method of the investigation of the initial stages of transfer of substances through the intestinal wall. *Fiziologicheskyy Zhurnal SSSR* 1970; 56 (11): 1638-1641.

7. *Scott T.A., Melvin E.H.* The determination of hexoses with antrone. *Analyt. Chem.* 1953; 25: 1656-1658.

8. *Ugolev A.M., Timofeeva N.M.* The determination of peptidase activity. Research of human digestive system. L., Nauka. 1969. P. 178-181.

9. *Storchilo O.V., Bagirova O.A.* Modification by bile of the influence of plant extracts on the transport of carbohydrates in the irradiated rats posterity. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2008; 106 (2): 13-18.

10. *Paliga G.F., Chibisova O.F., Ivanov V.L., Dergilev A.A., Zhavoronkov L.P., Panfilova V.V., Kolganova O.I.* Realization of radial effects in ontogenesis of two generations of posterity of males the gametes of that were radiation-exposed singly in unsterilizing doses on the stage of mature spermatozoa. *Radiation and risk* 2010; 19 (4): 58-62.

11. *Paliga G.F., Chibisova O.F., Ivanov V.L., Dergilev A.A., Zhavoronkov L. P., Panfilova V. V., Kolganova O.I.* Realization of radial effects in ontogenesis of two generations of posterity of males the gametes of that were irradiated singly in unsterilizing doses on the stage of spermatides. *Radiation and risk* 2011; 2 (1): 19-23.

12. *Dergilev A.A., Paliga G.F., Chibisova O.F., Ivanov V.L., Panfilova V.V., Zhavoronkov L.P.* Influence of ionizing radiation in unsterilizing doses on embryogenesis and post-natal development of posterity of two generations of males of rats the gametes of which are radiation-exposed on the premeiotic stages of spermatogenesis. *Radiation and risk* 2012; 21 (2): 39-45.

Надійшла 15.10.2013



В. Ю. Левковська, В. В. Бабієнко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ САМООЧИЩЕННЯ МОРСЬКОЇ ВОДИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 613.11:612.6+614.87

В. Ю. Левковская, В. В. Бабиенко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА САМООЧИЩЕНИЯ МОРСКОЙ ВОДЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования была экспериментальная оценка процессов самоочищения морской воды. Показано, что морская среда в зонах рекреационного водопользования Одесского залива подвергается интенсивному антропогенному загрязнению, в основном за счет канализационных стоков. Удаленность от места сброса сточных вод существенно влияет на уровень маркеров загрязнения в морской воде ($f=0,1$; доверительный интервал $0,03-0,17$), а наличие в морской воде примесей нефтепродуктов продлевает срок persistence условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: морская среда, санитарная микробиология, самоочищение.

UDC 613.11:612.6+614.87

V. Yu. Levkovska, V. V. Babiyenko

EXPERIMENTAL STUDY OF THE PROCESS OF SELF-PURIFICATION OF SEA WATER

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of the study was experimental evaluation processes of self-purification of sea water. It is shown that the marine environment in the areas of recreational water in Odessa Bay is a subject to intense anthropogenic pollution, mainly due to sewage Odessa. The remoteness of the place effluents influences the level of markers of pollution in seawater ($f=0.1$, CI $0.03-0.17$), and the presence of impurities in seawater oil prolongs the persistence of opportunistic pathogens.

Key words: marine environment, health, sanitary microbiology, self-purification.

Самоочищення морів і океанів — складний процес, при якому відбувається руйнування компонентів забруднення і включення їх у загальний кругообіг речовин [1; 2]. Здатність моря переробляти вуглеводні та інші види забруднення не безмежна. Сьогодні багато акваторій уже втратили здатність до самоочищення [1; 3].

Мікроорганізми моря функціонують у складі складного мікробіоценозу, який реагує на чужорідні речовини як на єдине ціле. До морських організмів, які беруть участь у процесах самоочищення, належать молюски й інші гідробіонти, однак роль мікробіоценозу морського середовища у процесах самоочищення є вирішальною [1; 3; 4].

Процеси самоочищення у водоймах відбуваються при взаємодії біотичних й абіотичних факторів, вивчення яких становить певні методичні труд-

нощі. При цьому їх значущість може варіювати залежно від конкретних екологічних умов [1–3]. Певну роль також відіграють сонячна радіація, механічне розведення стоків, осідання зважених частинок тощо [1; 4; 5].

Метою дослідження була експериментальна оцінка процесів самоочищення морської води.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане на базі кафедри гігієни та медичної екології ОНМедУ. Аналізували рівень забруднення морського середовища у зоні рекреації шляхом оцінки санітарно-бактеріологічних і санітарно-хімічних показників.

Експериментальні дослідження динаміки виживання мікроорганізмів у модельному середовищі були проведені у 10 серіях із повтором досліду

тричі. Експериментальне дослідження динаміки виживання мікроорганізмів проводили у модельному середовищі з внесенням нафтопродуктів у слідових кількостях із використанням музейних штамів *E. coli* O₅₅ і *V. alginolyticus* у стандартних розведеннях 10^{-9} , 10^{-7} , 10^{-5} в 1 мл. Модельне водне середовище вивчали при температурі води $+4$ і $+22$ °C (середні значення для зимового та літнього періодів відповідно). Контролем слугувало це ж середовище із зазначеними бактеріальними культурами.

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Санітарно-хімічні дослідження стану морського середовища проводилися за показниками: солоності, вмісту амонійно-



Показники забруднення морської води
в районі різних ділянок узбережжя Одеської затоки

Показник	Чорноморка	16-та станція Великого Фонтана	13-та станція Великого Фонтана	Лузанівка
Прозорість, см	29,4±0,2	28,0±0,2	30,0±0,2	30,3±0,1
Аміак, мг/л	0,18±0,02	0,28±0,04	0,16±0,01	0,12±0,01
Нітрити, мг/л	0,0040±0,0002	0,0030±0,0002	0,0010±0,0003	0,0010±0,0002
Окиснюваність, мг O ₂ /л	2,37±0,09	2,24±0,09	2,21±0,11	2,18±0,07
БСК ₅ , мг O ₂ /л	1,99±0,14	2,70±0,13	1,89±0,12	1,91±0,14
ЗМО, КУО/мл	490±95	1600±95	470±95	550±100
<i>E. coli</i>	1100±95	1500±95	1500±95	950±95

го азоту, розчиненого кисню (метод Вінклера), біохімічного споживання кисню за 5 діб (БСК₅), вмісту завислих речовин. Дослідження основних санітарно-мікробіологічних характеристик морської води: загального мікробного обмінення (ЗМО), вмісту лактозопозитивної кишкової палички (ЛПКП) — проводилися безпосередньо у зоні купання (3–5 м від берега) та на відстані 50 м від берега (відкрите море), причому оцінювалися показники як у поверхневих, так і у глибоких шарах води. Додатково оцінювали стан пляжного матеріалу. Відібрані проби досліджувалися на вміст ЛПКП, золотистого стафілокока, умовно-патогенної та патогенної мікрофлори.

Одномоментні визначення амонійних сполук у районах рекреаційного водокористування (табл. 1) виявили, що вміст їх у морській воді має суттєві коливання — від 0,01 до 0,86 мг/л. Слід відзначити, що найбільші показники були одержані на ділянках узбережжя, які є близько розташованими до місць скидання стічних вод, зокрема пляжі дачі Ковалевського, Чорноморки та 16-ї станції Великого Фонтана.

Віддаленість від місця скидання стічних вод впливала на вміст аміаку у морській воді з силою 0,1 (довірчий інтервал 0,03–0,17), причому найбільш потужним цей фактор був у районі пляжів 16-ї станції Ве-

ликого Фонтана і Чорноморки. Подібні закономірності були встановлені й щодо нітритів, вміст яких також залежав від віддаленості прибережної території рекреаційного призначення від основних джерел локального забруднення морського середовища.

При посіві на живильні середовища морської води, відібраної в акваторії Одеської затоки, у розведеннях 1,0, 0,1 і 0,01 спостерігався помірний ріст мікроорганізмів: кількість ЛПКП — 240 000, коли-індекс — 600, патогенна мікрофлора не виявлена.

У серіях, експонованих при температурі +22 °С (літній режим), протягом першого тижня досліду ріст у контролі та в епідемічно значущих розведеннях (10⁻⁷, 10⁻⁹) відзначався тільки при першому посіві (рис. 1).

Не спостерігався ріст мікроорганізмів у контролі через 24 год після посіву в розведенні 10⁻⁹, а через 48 год відсутній був ріст *E. coli* O₅₅ у розведенні 10⁻⁹.

На четвертому та п'ятому тижнях експерименту в усіх розведеннях ріст мікрофлори не реєструвався. Ріст *E. coli*

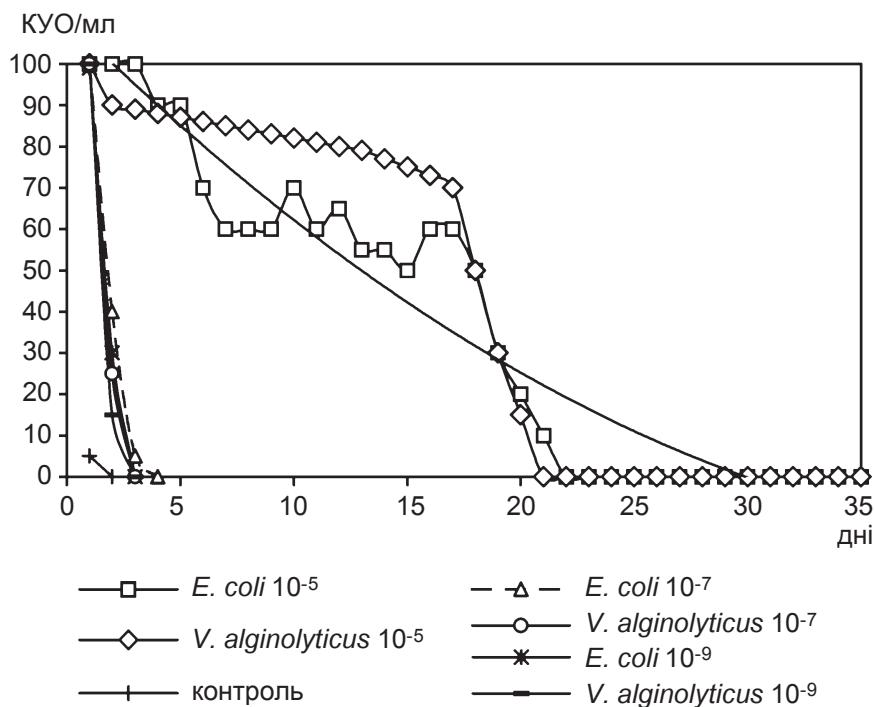


Рис. 1. Динаміка виживання музейних штамів *E. coli* та *V. alginolyticus* за наявності нафтопродуктів (температура води +22 °С)

спостерігався тільки при максимальному розведенні.

Найбільшу тривалість виживання демонстрували мікроорганізми в найбільших розведеннях. При цьому найтривалішим було виживання культури *E. coli* O₅₅ (до 35 днів), тимчасом як *V. alginolyticus* виживав лише протягом 29–30 днів. Очевидно, ці відмінності пов'язані з різними культуральними властивостями тестових мікроорганізмів.

У серіях, які експонувалися при температурі води +4 °С (зимовий період), спостерігався ріст *E. coli* тільки в розведенні 10⁻⁵. Ріст *E. coli* у розведенні 10⁻⁵ не реєструвався вже до кінця другого тижня. Таким чином, при низьких температурах води створюються несприятливі умови для тривалого виживання умовно-патогенної мікрофлори.

Результати експериментального дослідження динаміки процесів самоочищення морської води від умовно-патогенної мікрофлори в присутності різних концентрацій нафтопродуктів свідчать про

збільшення часу виживання мікроорганізмів до 4–5 тиж. зі збереженням своїх культуральних властивостей протягом цього терміну.

Висновки

1. Морське середовище у зонах рекреаційного водокористування Одеської затоки підлягає інтенсивному антропогенному забрудненню, переважно за рахунок каналізаційних стоків.

2. Віддаленість від місця скидання стічних вод суттєво впливає на рівень маркерів забруднення у морській воді ($f=0,1$, довірчий інтервал 0,03–0,17).

3. Наявність у морській воді домішок нафтопродуктів подовжує термін персистенції умовно-патогенних мікроорганізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основы биологической продуктивности Черного моря* / под общ. ред. чл-корр. АН УССР В. Н. Грезе. – К. : Наук. думка, 1979. – 391 с.

2. *Rheinheimer G. Pollution in the Baltic Sea* / G. Rheinheimer // *Naturwissenschaften*. – 1998. – Vol. 85, N 7. – P. 318–329.

3. *Kuparinen J. Eutrophication and self-purification: counteractions forced*

by large-scale cycles and hydrodynamic processes / J. Kuparinen, L. Tuominen // *Ambio*. – 2001. – Vol. 30 (4–5). – P. 190–194.

4. *Изменчивость экосистемы Черного моря: Естественные и антропогенные факторы* / отв. ред. М. Е. Виноградов. – М. : Наука, 1991. – 349 с.

5. *Надворный Н. Н. Эколого-гигиеническая оценка морских вод* / Н. Н. Надворный, В. А. Колоденко, Л. И. Засыпка. – Одесса, 1994. – 181 с.

REFERENCES

1. Greze V.N. (ed.) *Fundamentals of biologic productivity of the Black Sea*. Kiev, Naukova dumka, 1979. — 391 p.

2. Rheinheimer G. *Pollution in the Baltic Sea. Naturwissenschaften* 1998; 85 (7): 318-329.

3. Kuparinen J., Tuominen L. *Eutrophication and self-purification: counteractions forced by large-scale cycles and hydrodynamic processes. Ambio*. 2001; 30 (4–5): 190–194.

4. Vinogradov M. E. (ed.) *Variability of the Black Sea ecosystem: Natural and antropogenic factors*. Moscow: Nauka, 1991. – 349 p.

5. Nadvornyy N.N., Kolodenko V.A. *Zasipka L.I. Ecohygienic evaluation of sea waters*. Odessa, 1994. 181 p.

Надійшла 29.11.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 615.33:547.678.3:615.454.2

Л. І. Петрух, О. В. Павленко

СУБСТАНЦІЇ АНТИХЛАМІДІЙНОЇ ДІЇ У СУПОЗИТОРІЯХ ВАГІНАЛЬНИХ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 615.33:547.678.3:615.454.2

Л. І. Петрух, А. В. Павленко

СУБСТАНЦИИ АНТИХЛАМИДИЙНОГО ДЕЙСТВИЯ В СУПОЗИТОРИЯХ ВАГИНАЛЬНЫХ

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Львов, Украина

Проанализированы вещества антихламидийного действия в составе суппозиторий отечественного и зарубежного производства, зарегистрированные на фармацевтическом рынке Украины. Показано, что инновационная разработка вещества антихламидийного действия Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого «Суппозитории вагинальные с флуоренизидом 0,1 г», которая производится в Украине, расширяет арсенал высокоэффективных антихламидийных лекарств.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, суппозитории, препараты антихламидийного действия, флуоренизид.

UDC 615.33:547.678.3:615.454.2

L. I. Petruk, O. V. Pavlenko

ANTICHLAMIDIAL ACTION SUBSTANCES IN VAGINAL SUPPOSITORIES

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. The problem of treating genital diseases relevant to the world of medicine and Ukraine. Genital Chlamydia is the most common among the diseases that are transmitted sexually. Chlamydial infection is characterized by long persistent course, damage of the eye, respiratory system, joints, tissues of digestive and nervous systems etc.

Objective. Analysis of effective substances with antichlamydial action in domestic and foreign production suppositories, registered and listed in the National List of drugs and presenting own innovative developments — vaginal suppositories with Flurenizide, made in Ukraine.

Materials and methods. Scientific, legal, regulatory and prescriptive information of Ministry of Health of Ukraine on safety, pharmacological effects of substances in the vaginal suppositories, their interaction with other drugs which provided in the protocols of care for patients with chlamydia.

Results and discussion. An important role in the causal treatment of urogenital chlamydial infection have mostly antibiotics tetracycline, macrolides and sulfanilamides drugs. In "Formulary's use of drugs in obstetrics and gynecology" identified the main groups of drugs with proven efficacy and safety for human health. For the first time in Formular (subgroup 1.5. Other antimicrobial and antiseptic drugs) introduced a Ukrainian drug of new class (class fluorene) — Flurenizide in the dosage form of vaginal suppositories (ATC GO1A X10). The main pharmaco-therapeutic effects of Flurenizide — anti microbial (anti chlamydial, antituberculous), immunomodulatory.

Conclusions. Antichlamydial substance in suppositories of chemical compounds belongs to different classes and have significant side effects on the human body. Flurenizide fundamentally different from the active substances in antichlamydial drugs by the chemical structure, the variety spectrum and safety. "Vaginal suppositories of 0.1 g Flurenizide" are used to treat chlamydia during 2001–2011. They can be combined with all of the symptomatic drugs and antibiotics for systemic use.

Key words: urogenital chlamydiosis, suppositories, antichlamydial substance, Flurenizide.

Вступ

Проблема лікування хвороб геніталій актуальна для світової медицини і для України. Хламідіоз геніталій є найпоши-

ренишим серед захворювань, що передаються статевим шляхом. Хламідійна інфекція характеризується тривалим персистуючим перебігом, багатовогнищевим ураженням

очей, органів дихання, суглобів, тканин сечостатевої та нервової систем тощо [13].

Поширені генітальні інфекції (вульвовагініти, сальпінгоофорити, масове виявлення



трихомонозу, хламідіозу, уреоплазмозу та ін.) з різноманітними спектрами клінічних проявів потребують комплексного лікування із застосуванням ефективних препаратів місцевої дії.

У роботі розглянуто ефективність відомих субстанцій щодо хламідійної інфекції, спричиненої *Chlamydia trachomatis*. Хламідії належать до роду *Chlamydia*, родини *Chlamydiaceae*, класу *Chlamydiae*, типу *Chlamydiae*. Термін «хламідії» використовується до кожного з цих таксонів.

Chlamydia trachomatis — один з трьох видів бактерій роду *Chlamydia*, який знайдений тільки у клітинах людини. Це нерухомі, кокоподібні, грам-негативні облигатні внутрішньоклітинні мікроорганізми [14]. У клітинах вищих організмів вони проходять унікальний цикл розвитку. Основна інфекційна одиниця хламідій — елементарне тільце, яке проникає у клітини хазяїна, де через низку перетворень змінюється на перехідні та ретикулярні тільця; останні здатні до поділу, але не є інфекційними. Подальші перетворення ведуть до утворення елементарних тілець, які проривають мембрану і проникають у інші клітини. Захворювання на хламідіоз характеризується малосимптомним початком, але наслідки можуть бути тяжкими (гострі та хронічні запальні захворювання органів малого таза, що спричиняють безплідність).

Відповідно до анатомічно-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації, у підрозділі G01 «Протимікробні та антисептичні субстанції, що застосовуються в гінекології», подано групи препаратів, здатних проникати всередину клітини: антибіотики, похідні імідазолу, похідні хіноліну, інші антимікробні й антисептичні засоби [5]. Їх призначення в акушерстві та гінекології регламентується нормативно-директивними документами, які рекомен-

дують враховувати особливої фармакокінетики, фармакодинаміки, побічні реакції та їх можливу взаємодію з іншими ліками. Ефективність лікування оцінюють за відсутності збудника в організмі хворого [2; 5].

Комплексне лікування хламідіозу включає застосування препаратів антихламідійної дії у різних лікарських формах, у тому числі супозиторіїв. Інтравагінальний шлях введення супозиторіїв є ощадним і високо-ефективним способом лікування хвороб геніталій. Позитивні якості супозиторіїв — безпосередня дія на збудника інфекції, зниження частоти й ступеня алергізації, природність їх введення [11].

Мета роботи — аналіз ефективних субстанцій антихламідійної дії у супозиторіях вітчизняного та зарубіжного виробництва, що зареєстровані та подані у Національному переліку лікарських засобів, і представлення власної інноваційної розробки — супозиторіїв вагінальних з Флурензидом, що виготовляються в Україні.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано наукову, нормативно-правову, нормативно-директивну інформацію МОЗ України про безпечність, фармакологічну дію субстанцій у супозиторіях вагінальних, їх взаємодію з іншими лікарськими засобами, що передбачені у протоколах надання медичної допомоги хворим на хламідіоз.

Результати дослідження та їх обговорення

Важливого значення в етіотропній терапії урогенітальної хламідійної інфекції надають здебільшого антибіотикам тетрациклінового ряду, макролідам і сульфаніламідним препаратам. Вибір засобів для комбінованої терапії хламідіозів залежить від локалізації запального процесу, характе-

ру патологічних змін і загального стану організму.

За даними літератури, найбільш виражений клінічний і мікробіологічний ефект виявляють **тетрацикліни**: Тетрацилін (син. Імекс), Доксидиклін (син. Юнідокс Солютаб, Відраміцин, Докси-М-ратіофарм, Доксидене, Медоміцин). Їх використовують у разі лікування свіжих ускладнених хламідійних уретритів і цервіцитів [4; 6].

Тетрациклін порушує утворення комплексу між тРНК і рибосоною, що спричиняє порушення синтезу білка. В «Інструкції до застосування препаратів тетрациклінового ряду» є особливе застереження щодо їх впливу на процес формування і ріст зубів (зміна кольору емалі та повна затримка росту зубів). Вказується, що антибіотики даної групи не можна застосовувати у другій половині вагітності та в період годування грудьми, а також дітям до 8 років (табл. 1). Антациди, солі кальцію, магнію та заліза, колестирамін знижують всмоктування Тетрацикліну зі шлунка і кишок. Антибіотик знижує ефективність пероральних контрацептивів і підвищує ризик виникнення маткових кровотеч, знижує активність бактерицидних препаратів; підвищує нефротоксичність метоксифлурану; одночасне застосування з Ретинолом збільшує ризик виникнення внутрішньочерепної гіпертензії. У разі тривалого застосування Доксидикліну слід контролювати склад периферійної крові та функції печінки й нирок. Протягом багаторічного використання тетрациклінів хвороботворні бактерії виробили резистентність до них. Тетрацикліни призначають у поєднанні з препаратами протигрибкової дії (наприклад, Ністатин, Леворин).

Макроліди рекомендують у разі протипоказань до тетрациклінів (вагітність, матері, які годують грудьми, діти до 3 років). Основні фармакологічні параметри макролідів (Еритро-



Фармакологічні параметри тетрациклінів

Діюча речовина	Фармакологічні властивості	Спектр дії	Побічні ефекти
Тетрациклін — антибіотик широкого спектра дії	Всмоктується до 66 % дози. Зв'язується з білками плазми крові на 65 %. Добре проникає у тканини і рідини організму. Акумулюється в кістковій тканині, зубах, печінці, селезінці, пухлинах. Проникає через плаценту і в грудне молоко. Не метаболізує, екскретується з сечею та жовчю	Активний до більшості грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Діє на спірохети, хламідії , лептоспіри, рикетсії, великі віруси (збудники трахоми й орнітозу). Малоактивний або неактивний щодо протей, синьогнійної палички, більшості грибів і малих вірусів (грипу, кору, поліомієліту та ін.)	Диспепсичні явища, ураження печінки і нирок, панкреатит, запаморочення, світлобоязнь, порушення ходьби, пігментація шкіри, слизових оболонок, зубної емалі у дітей, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисбактеріоз, гіповітаміноз, фотосенсибілізація, алергійні реакції
Доксициклін — антибіотик широкого спектра дії, напівсинтетичне похідне окситетрацикліну	Добре всмоктується у шлунку і кишках (понад 90 %) і швидко досягає терапевтичної концентрації в плазмі крові. Приблизно 90 % антибіотика зв'язується з білками крові. Майже 50 % виводиться із сечею, незначна кількість екскретується з жовчю. Період напіврозпаду становить 18,5–22,2 год. Доксациклін акумулюється в плевральній рідині. Антибіотик діє пролонговано.	Антибіотик діє бактеріостатично на <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , C. trachomatis , <i>Calymmatobacterium (Donovania) granulomatis</i> , <i>Borrelia recurrentis</i> , <i>B. duttonii</i> , <i>Ureaplasma urealyticum (T-Mycoplasma)</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> ; на грамнегативні мікроорганізми: <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Bartonella bacilliformis</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Brucella spp.</i> (у поєднанні зі стрептоміцином)	Нудота, блювання, діарея, глосит, дисфагія, езофарит, ерозія стравоходу, алергійні реакції, ангіоневротичний набряк; рідко — гемолітична анемія, тромбоцитопенія, невропенія, еозинофілія, суперінфекція, яка викликана грибами або резистентними бактеріями

міцин, Азитроміцин, Кларитроміцин, Спіраміцин) подано у табл. 2. У схемах лікування урогенітальної хламідійної інфекції використовують здебільшого Еритроміцин (син. Альтроцин-S) — 14-членний макролід, який зворотно зв'язується з 50S-субодиницею рибосом, що порушує утворення пептидних зв'язків між молекулами амінокислот і блокує синтез білків мікроорганізмів (не впливає на синтез нуклеїнових кислот). Еритроміцин обережно призначають хворим з порушеннями функції печінки. Препарат не поєднується з метилксантинами (Теофілін, Кофеїн, Теобромін) [3; 12].

У 1980 р. отримано напівсинтетичний 15-членний антибіотик-макролід Азитроміцин (син. Азакс, Азивок, Азимед, Азином, Азитрал, Азитро, Азитрогексал, Азитрокс, Азитром, Азицин, Азо, Азро, Затрин, Зи-

макс, Зитрокс, Зитролід, Зетамакс, Зомакс, Сумазид, Сумамед, Хемоміцин) — перший представник підкласу азолідів, що відрізняються від класичних макролідів. Азитроміцин обережно призначають хворим з порушенням функцій нирок і печінки. Абсорбція антибіотика не змінюється при одночасному застосуванні антацидних засобів або блокаторів H₂-гістамінових рецепторів, однак рекомендований інтервал між прийомами цих речовин — не менше 2 год. Не встановлено взаємодії Азитроміцину з Дигоксином, Ерготаміном, Циклоспорином, Карбамазепіном, Теофіліном, Фенітоїном або пероральними антикоагулянтами. Обережно призначають Азитроміцин при вагітності, лактації, аритмії, дітям до 16 років.

Кларитроміцин (син. Ази- клар, Клабакс, Кларбакт, Кла-

римакс, Кларитрогексал, Кларитроцин, Кларіцин, Клароміцин, Класан, Клацид, Клацилар, Клеримед, Клерон) обережно призначають пацієнтам з порушеннями функції печінки і/або нирок. У першому триместрі вагітності — тільки за абсолютними показаннями. У разі одночасного застосування Кларитроміцину з Теофіліном і Карбамазепіном можливе підвищення вмісту останнього у плазмі крові.

Спіраміцин (син. Роваміцин, Ровален, Ровацин, Старкет) — перший представник 16-членних макролідів. Його можна застосовувати вагітним, але не рекомендують під час лактації. Спіраміцин не піддається клітинному метаболізму, а знаходиться у клітинах в активному стані. Це явище дістало назву «парадокс спіраміцину». На відміну від Еритроміцину, Спіраміцин не метаболізується у



Фармакологічні параметри антибіотиків-макролідів

Діюча речовина	Фармакологічні властивості	Спектр дії	Побічні ефекти
Еритроміцин	Всмоктується у шлунку і кишках. Максимальна концентрація в крові — через 2 год. Період напіввиведення — 1,5 год. Акумулюється в терапевтичній концентрації у тканинах і органах. Проникає через плаценту і в грудне молоко. Виводиться з жовчю (5–15 % у незмінену вигляді)	Діє на грампозитивні бактерії (стафілококи, стрептококи, пневмококи); активний щодо <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , деяких штамів <i>Haemophilus influenzae</i> та інших мікроорганізмів	Нудота, блювання, біль у ділянці живота, жовтяниця, порушення функції печінки (у більшості випадків зникає після відміни препарату); рідко — розвиток псевдомембранозного коліту, який викликають резистентні штамми <i>Clostridium difficile</i>
Азитроміцин	При пероральному введенні добре і швидко проникає у тканини організму, досягає високої концентрації, яка набагато переважає концентрацію в плазмі крові. Висока антимікробна активність забезпечується завдяки здатності азитроміцину проникати у клітини і акумулюватися в лейкоцитах (гранулоцитах і моноцитах/макрофагах), з якими він транспортується до осередків запалення. Повільно виводиться з організму, що дозволяє приймати його раз на добу, у тканинах високі концентрації зберігаються 5–7 днів	Активний до грампозитивних аеробних мікроорганізмів (включно зі штамми, які продукують β-лактамази): <i>Streptococcus spp.</i> (групи C, F і G). Більшість штамів <i>Enterococcus faecalis</i> і метицилінорезистентні стафілококи, стійкі до азитроміцину; до грамнегативних аеробних мікроорганізмів: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Parapertussis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> і <i>Gardnerella vaginalis</i> ; до деяких анаеробних мікроорганізмів: <i>Bacteroides bivius</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> ; а також <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> ; грампозитивним мікроорганізмам, стійким до дії еритроміцину, притаманна перехресна стійкість до азитроміцину	Нудота, блювання, відсутність апетиту, діарея; транзитне підвищення активності ферментів нирок, алергійні реакції (можуть проявитися і через 2–3 тиж. після останньої дози антибіотика); у дітей — запори, зниження апетиту, гастрит; кандидомікоз слизової оболонки рота
Кларитроміцин	Метаболізує в організмі з утворенням основного метаболіту — 14-гідрокси-кларитроміцину, такої ж чи на 1–2 порядки меншої протимікробної активності	Активний щодо <i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>pyogenes</i> , <i>viridans</i> , <i>pneumoniae</i>), <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>parainfluenzae</i>), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> (<i>pneumoniae</i>), <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> (<i>leprae</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	Нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, діарея, транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, висипи на шкірі, головний біль
Спіраміцин	Швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5–3 год, період напіввиведення ~ 8 год. Слабо зв'язується з білками плазми крові — 10 %. Метаболізується в печінці, виводиться з жовчю, калом і сечею (10–14 %). Проникає в грудне молоко	Діє на <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema spp.</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> . Помірно чутливі до нього: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>V.cholerae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> . Не діє на <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i>	Нудота, блювання, діарея, алергійні реакції, біль у місці введення; рідко — підвищення рівня АЛАТ і лужної фосфатази; в окремих випадках — тромбоцитопенія, гепатит, гострий коліт, виразковий езофагіт, ураження слизової оболонки кишок



печінці через систему цитохрому Р-450, тому не взаємодіє з Циклоспорином і Теофіліном.

У схемах лікування хламідіозів широко використовують **фторхінолони** — синтетичні антибактерійні препарати з бактерицидною дією. Найактивніші з них щодо хламідій такі: Офлоксацин (син. Заноцин), Ципрофлоксацин (син. Таривід), Пефлоксацин (син. Абактал), Левофлоксацин (син. Лефлок, Лефлоцин, Локсоф, Таванік, Флоксіум, Л-Флокс, Левофлокс, Левофлоцин, Офтаквікс) (табл. 3).

Офлоксацин, на відміну від інших фторхінолонів, рідко підвищує рівень Теофіліну в плазмі крові. Його не рекомендують застосовувати протягом 4 год після вживання препаратів, що містять магній, алюміній, залізо, цинк і сульфат. Офлоксацин для інфузій сумісний з ізотонічним розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, 5 % розчином глюкози або фруктози. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз незначно знижують концентрацію Офлоксацину в крові. Екскрецію Офлоксацину та Ципрофлоксацину сповільнює Пробеніцид.

Одночасне застосування Ципрофлоксацину і Теофіліну може призвести до підвищення концентрації Теофіліну в крові та збільшення його періоду напіввиведення з організму. Антациди здатні сповільнювати всмоктування Ципрофлоксацину, що спричиняє зниження його концентрації у сироватці крові та сечі, тому інтервал між прийомами цих препаратів — не менше 4 год. Ципрофлоксацин потенціює ефект антикоагулянтів кумаринового ряду.

Швидкий бактерицидний ефект Левофлоксацину зумовлений блокуванням ДНК-гірази (топоізомерази II) і топоізомерази IV, порушенням суперспіралізації та зшиванням розривів ДНК, інгібуванням біосинтезу ДНК. Препарат зупи-

няє поділ бактерійних клітин, викликає глибокі морфологічні зміни у цитоплазмі, клітинній стінці та мембранах. Фторхінолони (зокрема Левофлоксацин) спричинюють загострення у хворих на порфірію. Препарати цієї групи протипоказані дітям, підліткам, вагітним і особам, які мали в анамнезі психічні порушення.

Хламідійну інфекцію важко вилікувати. Антибактерійна терапія не завжди приводить до ліквідації збудника, і запальний процес переходить у малосимптомний латентний. Збудники хвороби виробляють резистентність до відомих антихламідійних препаратів. Актуальним стає питання про застосування в схемах лікування хламідіозу нових ефективних засобів.

У «Формулярному довіднику із використання лікарських засобів в акушерстві, гінекології» виділені основні групи ліків з доведеною ефективністю і безпечних для здоров'я людини. Вперше до «Формулярного довідника» (підгрупа 1.5. Інші антимікробні та антисептичні засоби) введено український препарат нового класу (клас флуоренів) — **Флурензид** у лікарській формі супозиторії вагінальні — розробка Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького [2; 5]. Препарату надано код G01A X10 за АТХ класифікацією. Основна фармакотерапевтична дія Флурензиду — протимікробна (антихламідійна, протитуберкульозна), імуномодулювальна [3].

Флурензид діє на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma genitalium*, грампозитивні коки, грампозитивні неправильні палички (*Myc. tuberculosis H₃₇Rv*), ультрадрібні бактерії (*H₃₇Rv*, *Myc. Bovinus*), грамнегативні факультативно-анаеробні палички (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*) [11]. Розроблено ефектив-

ний спосіб лікування уrogenітальних хламідіозів (уретритів, ендocerвіцитів, аднекситів) за допомогою «піхвових свічок з флурензидом 0,1 г» [7–9].

Широкомасштабне клінічне вивчення Флурензиду у вигляді піхвових свічок здійснене під керівництвом провідних учених вищих навчальних закладів і науково-дослідних інститутів Львова, Тернополя, Івано-Франківська і Києва [9; 10]. Новий препарат для лікування хламідіозу «Супозиторії вагінальні з флурензидом 0,1 г» (реєстраційне посвідчення № Р.10.01/03849 від 30.10.2001 р.) впроваджений у фармацевтичне виробництво [11] і широко використовується у медичній практиці [1].

Діюча речовина супозиторіїв — субстанція Флурензиду, що виявляє імуномодулювальні властивості, покращує функцію тимуса, селезінки і печінки, легко проникає у тканини та рідини організму. У крові Флурензид виявляється через 1 год після введення; період напіввиведення становить 8 год; метаболізується у печінці; виводиться в основному з калом та у незначній кількості із сечею (у незміненому вигляді та у вигляді метаболітів). Побічної дії не виявлено.

«Супозиторії вагінальні з флурензидом 0,1 г», згідно з «Інструкцією для медичного застосування препарату Флурензид (Flurenizidum)», можна поєднувати з усіма препаратами симптоматичної дії та протимікробними засобами для системного застосування [5]. Субстанція Флурензиду принципово відрізняється від діючих речовин в антихламідійних препаратах за хемічною структурою, широтою спектра дії та своєю безпечністю.

Висновки

1. Субстанції у супозиторіях антихламідійної дії належать до хемічних сполук різного класу і виявляють значні побічні реакції на організм людини.



Фармакологічні параметри фторхінолонів

Діюча речовина	Фізіологічні властивості	Спектр дії	Побічні ефекти
Офлоксацин	Швидко і практично повністю абсорбується із шлунка і кишок. Приблизно 25 % Офлоксацину зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плаценту і в грудне молоко. Виділяється через нирки у незміненому вигляді (75–80 % протягом 2 діб); 5 % дози — у вигляді метаболіту; 4–8 % — з калом. Максимальна концентрація в плазмі крові виявляється практично відразу після введення	Бактерицидна дія Офлоксацину зумовлена його здатністю блокувати бактерійний фермент ДНК-гіразу. Офлоксацин діє антибактерійно на мікроорганізми, резистентні до пеніцилінів, аміноглікозидів, цефалоспоринів і на мікроорганізми з множинною резистентністю (аеробні грампозитивні та грамнегативні бактерії). Активніший, ніж Ципрофлоксацин, щодо <i>Chlamydia trachomatis</i> . Також активний до <i>Mycobacterium fergae</i> , <i>M. tuberculosis</i> та ін.	Нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, неспокій, світлобоязнь, загальна слабкість, висипи на шкірі, свербіння, гарячка; рідко — підвищення активності трансаміназ, транзиторне підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, зміна гематологічних показників. Обережно призначають хворим на епілепсію і з атеросклерозом мозкових судин. Для запобігання розвитку кристалурії потрібно вживати достатньо рідини
Ципрофлоксацин	Швидко і повністю абсорбується у шлунку і кишках. Максимальна концентрація в плазмі крові — через 1–2 год після прийому, біодоступність — 70 %, період напіввиведення — 4 год. Розповсюджується в усі тканини і біологічні рідини організму. Приблизно 20–40 % зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плаценту, в грудне молоко і жовч. Виводиться 40 % з сечею протягом доби; частково з жовчю	Пригнічує ДНК-гіразу бактерій, порушує синтез ДНК, ріст і поділ мікроорганізмів. Найбільш активний до аеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Активний до багатьох штамів <i>Staphylococcus spp.</i> , деяких штамів <i>Enterococcus spp.</i> , а також <i>Carbonylacter spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно	Запаморочення, головний біль, втомированість, збудження, пітливість, припливи, порушення внутрішньочерепного тиску, відчуття страху, депресія, метеоризм, гепатит, некроз клітин печінки, тахікардія; рідко — висипи на шкірі, свербіння; дуже рідко — набряк Квінке, бронхоспазм, артралгія, анафілактичний шок, синдром Стівенса — Джонса, синдром Ласла; гемолітична анемія; підвищення вмісту в сироватці крові креатиніну, печінкових трансаміназ, білірубину тощо
Пефлоксацин	Добре і майже повністю всмоктується у шлунку і кишках (90–100 %). Максимальна концентрація в плазмі крові — через 1,5 год. Період напіввиведення — 8 год. Добре проникає в тканини і рідини організму. Приблизно 20–30 % зв'язується з білками плазми крові. Метаболізується у печінці. Виводиться з сечею та жовчю (60–70 % у вигляді метаболітів, 7–9 % — у незміненому вигляді) та з калом — 25 %	Пригнічує реплікацію ДНК бактерій, діє на РНК і синтез білка в мікробних клітинах. Діє на <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , індополозитивний протей, <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; помірно чутливі до нього: <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> . Не діє на грамнегативні анаероби, <i>Spirochaeta spp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Можливі гастроінтестинальні порушення, міалгія і/або артралгія, фотосенсибілізація, головний біль, безсоння, тромбоцитопенія (доза 1600 мг/добу)
Левовфлоксацин	Препарат легко проникає у тканини та рідини організму людини. Швидко всмоктується. Біодоступність становить 99 %. Прийом їжі мало впливає на швидкість і повноту абсорбції. Приблизно 30–40 % зв'язується з білками плазми крові. У печінці невелика частина окиснюється і/або дезацетилюється. Період напіввиведення — 6–8 год, переважно нирками. Виводиться із сечею 70–87 % та з калом — 4 %	Діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також на атипові мікроорганізми (<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Ureaplasma</i>); діє на мікобактерії, <i>H. pylori</i> і анаероби. Як і інші фторхінолони, левофлоксацин не діє на спірохети	Нудота, діарея, головний біль, сонливість, тахікардія, підвищення активності АЛАТ, АсАТ у сироватці крові, еозінофілія, левкопенія, біль і гіперемія на місці введення, флебіт (при внутрішньовенній інфузії); рідко — бронхоспазм, зниження артеріального тиску, фотосенсибілізація, гіпоглікемія, парестезії, психоз, гепатит, тромбоцитопенія, агранулоцитоз тощо



2. Протягом 2001–2011 рр. лікарська форма «Супозиторії вагінальні з флуренізидом 0,1 г» (розробка Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) широко використовується для лікування хламідіозу.

3. «Супозиторії вагінальні з флуренізидом 0,1 г» вигідно вирізняються високою ефективністю при уrogenітальному хламідіозі, виявляють імуномодулювальну дію, не спричиняють побічних реакцій на організм.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Флуренізид* в комплексному лікуванні уrogenітального хламідіозу у жінок / О. В. Буянова, О. Є. Денисенко, О. В. Буянов, О. П. Кухта // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 83–84.

2. *Державний формуляр лікарських засобів*. Випуск четвертий. – К., 2012.

3. *Компендиум 2007* — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2007.

4. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання* : Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. — К., 2009.

5. *Формулярний довідник із використання лікарських засобів у акушерстві, гінекології* : Наказ МОЗ України № 8 від 14.01.2009 р.— К., 2009.

6. *Ніконов А. П.* Сучасні підходи до антибіотикотерапії уrogenітального хламідіозу в акушерсько-гінекологічній практиці [Електронний ресурс] / А. П. Ніконов, О. Р. Асцатурова. – Режим доступу : <http://i-medic.com.ua>.

7. *Петрух Л. І.* Флуорени як туберкулостатики. Флуренізид: мікробіологічні, фармакологічні та клінічні аспекти / Л. І. Петрух. – Львів, 2008. – 464 с.

8. *Петрух Л. І.* Флуренізид у лікуванні хламідійних інфекцій / Л. І. Петрух // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 85–87.

9. *Петрух Л. І.* Флуренізид: від синтезу до лікарського препарату в стандартах лікування туберкульозу і хламідіозу. Тематичний бібліографічний покажчик (1990–2011 рр.) / Л. І. Петрух, О. В. Павленко. – Львів : Наук. тов. ім. Шевченка, 2012. – 418 с.

10. *Петрух Л. І.* Аналіз сучасних антибактерійних супозиторіїв для лікування уrogenітальної інфекції / Л. І. Петрух, О. В. Пронюк // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 116–119.

11. *Пронюк О. В.* Розробка та стандартизація супозиторіїв з флуренізидом : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / О. В. Пронюк. – Х., 2003. – 17 с.

12. *Схема лікування хламідіозу*. Ліки від хламідіозу. Препарати від хламідіозу [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zavtramama.org.ua>.

13. *Хвороби, що передаються статевим шляхом*. Хламідіоз [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://secretofhealth.kiev.ua/Chl_trach.htm.

14. *Chlamydia trachomatis* [Electronic resource]. – Access mode : http://chlamydiae.com/docs/Chlaydiales/genus_chlamydia.asp.

REFERENCES

1. Buyanova O.V., Denysenko O.Ye., Buyanov O.V., Kukhta O.P. Flurenizide in treatment of genital chlamydial infection in women. *Halytsky likarsky visnyk* 2001; 8 (N 2).

2. *Derzhavnyy formuliar likarskykh zasobiv*. Vypusk chetverty. K. 2012.

3. Kovalenko B.N., Viktorova A.P. *Компендиум 2007 — likarstvennyje preparaty* [Compendium 2007 — preparations]. K. : Morion, 2007.

4. *Nakaz MOZ Ukrainy № 312 vid 08.05.2009 "Pro zatverdzhennia klinichnyh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy hvorym na dermatologichni zakhvoryuvannia"* [Order of the Ministry of Health of 08.05.2009 № 312 "On approval of clinical protocols of medical care for patients with dermatological diseases"].

5. *Nakaz MOZ Ukrainy № 8 vid 14.01.2009 "Formuliarny dovidnyk iz vykorystannia likarskykh zasobiv v akusherstvi, hinekologii"* [Order of the Ministry of Health of 14.01.2009 № 8 "Formulary guide to the use of drugs in obstetrics and gynecology"].

6. *Nikonov A.P., Askaturova O.R.* Current approaches to antibiotic treatment of urogenital chlamydial infection in obstetric practice. <http://i-medic.com.ua>.

7. *Petrukh L.I.* Fluoreny yak tuberkulostatyky. Flurenizyd: mikrobiologichni, farmacologichni ta clinichni aspekty [Fluorene as tuberculostatics. Flurenizide: microbiological, pharmacological and clinical aspects]. Lviv, 2008. 464 p.

8. *Petrukh L.I.* Flurenizide in the treatment of chlamydial infections. *Ukrainsky zhurnal dermatologii, vene-*

rologii, kosmetologii 2007; 1 (24): 85–87.

9. *Petrukh L.I., Pavlenko O.V.* Flurenizyd: vid syntezy do likarskoho preparatu v standartah likuvannia tuberculiozu i chlamidiozu. *Tematychnyj bibliografichnyj pokaschchuk* (1990–2011). [Flurenizide: from synthesis to the drug in the standard treatment of tuberculosis and chlamydios. Thematic bibliography (1990–2011 years)]. Lviv: Naukove tovarystvo im. Shevchenka, 2012. 418 p.

10. *Petrukh L.I., Pronyuk O.V.* Analysis of modern antibacterial suppositories for the treatment of urogenital infections. *Visnyk naukovykh doslidzhen* 2003; 1: 116–119.

11. *Pronyuk O.V.* Rozrobka ta standartyzacija supozytoryjiv z flurenizydom — Avtoreferat dysertatsii kandydata farmatsevtichnykh nauk [Development and standardization of suppositories flurenizide — Abstract of dissertation ... candidate of pharmaceutical sciences]. Kharkiv, 2003. p. 17.

12. *Scheme of chlamydiosis management. Medicines in chlamydiosis. Preparations from chlamydiosis.* <http://zavtramama.org.ua>.

13. *Sexually transmitted diseases. Chlamydios.* http://secretofhealth.kiev.ua/Chl_trach.htm.

14. *Chlamydia trachomatis* — http://chlamydiae.com/docs/Chlaydiales/genus_chlamydia.asp.

Надійшла 27.06.2013



Л. М. Унгурян, В. Й. Кресюн, Б. П. Громовик

ЗМІСТ ТЕКСТІВ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ-АНАЛОГІВ З ПОГЛЯДУ АСИМЕТРІЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ЛІКО-ПОВ'ЯЗАНИХ ПРОБЛЕМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

УДК 615.035.001.362(083.13)

Л. М. Унгурян, В. И. Кресюн, Б. П. Громовик

СОДЕРЖАНИЕ ТЕКСТОВ ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ-АНАЛОГОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ АСИММЕТРИИ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕКАРСТВАМИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, Львов, Украина

На основании изучения текстов инструкций для медицинского применения 8 торговых марок Небиволола установлено наличие разночтений в некоторых разделах исследуемых текстов. Полученные результаты подтверждают асимметричность информации о фармакологической идентичности лекарств-аналогов, а также необходимость учитывать коммуникативные расхождения инструкций для медицинского применения лекарств-аналогов с целью обеспечения безопасного назначения пациентам лекарственных средств и уменьшения проблем, связанных с лекарствами вследствие их применения.

Ключевые слова: инструкция для медицинского применения лекарственного средства, асимметрия информации, проблемы, связанные с лекарствами.

UDC 615.035.001.362(083.13)

L. M. Unhurian, V. Y. Kresyun, B. P. Hromovyk

CONTENTS OF THE INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE OF DRUG ANALOGUES AS TO INFORMATION ASYMMETRY AND DRUG RELATED PROBLEMS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

Danylo Halytzky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Objective. Comparative analysis of the instructions for medical use of drugs analogues.

Materials and methods. 8 instructions for medical used trademarks of Nebivolol in tablets of 5 mg, which are included in the State Register of drugs on 27.04.2013. There were used contextual and qualitative analysis of the text.

Results and discussion. It is established that the active ingredient of the drug-analogues is nebivolol hydrochloride. However, the analyzed drugs differ in name and number additional substances affecting the stability and effectiveness of drugs for some time.

In the analyzed instructions for medical use there were revealed discrepancies regarding indications and contraindications, adverse reactions and expiry date of drugs-analogous

Information about medical use of drugs studied by children and women during pregnancy and lactation has also some discrepancies.

Conclusions. Based on a comparative study of instructions for medical used 8 trademarks of Nebivolol there were established significant discrepancies in some sections of the text studies.

The result of this communicative differences may become inadequate perception of instructional text for medical use, which will result in taking the wrong drugs and drug related problems.

The results obtained confirm the asymmetry of information about the pharmacological identity of drugs-analogues without proving bioequivalence data.

Doctors should take into consideration the problem of communicative differences in instructions for medical use of the drugs-analogues to ensure safe administration and use of drugs.

Key words: instruction for medical use of the drug, asymmetric information, drug related problems.

В Україні активно реалізується пілотний проект щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби (ЛЗ) для лікування осіб з гіпертонічною хворобою. Головними його цілями є підвищення доступності ЛЗ для населення і скорочення показників захворюваності, інвалідизації та смертності внаслідок

серцево-судинних захворювань. Відповідно до рекомендацій Державної служби України з лікарських засобів, у разі звернення пацієнтів із рецептами лікаря, де вказана міжнародна непатентована назва (МНН), провізору необхідно повідомити, насамперед, про наявність ЛЗ за найнижчою ціною [7]. У цих рекомендаціях також вка-

зується, що хворобу лікує діюча речовина, яка міститься в ЛЗ, а не торговельна марка (ТМ) на упаковці, тому що ЛЗ, виготовлені на основі однієї й тієї ж діючої речовини, мають однакову лікувальну дію, тому, вибираючи найдешевший ЛЗ з однією й тією ж діючою речовиною, відвідувач аптеки зможе суттєво зекономити [4].



На нашу думку, твердження щодо фармакологічної ідентичності ЛЗ-аналогів різних ТМ без підкріплення даними про біоеквівалентність містять асиметричну інформацію та можуть спричинити пов'язані з ліками проблеми.

Комунікативно-прагматична значущість різнорівневих засобів інформаційної точності текстів інструкцій для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ є обґрунтованою [1]. Показано, що концепція проблем, пов'язаних з ліками, — це система оцінки та покращання якості медикаментозного процесу, у тому числі ФТ, що базується на чотирьох основних складових: проблемах, пов'язаних із ЛЗ; їх причинах; клініко-фармацевтичних втручаннях і результатах цих втручань [3]. Однією з проблем, пов'язаних із ліками є різноманітність показань і протипоказань до застосування та побічні реакції (ПР) ЛЗ-аналогів, які можуть бути пов'язані з некоректним вибором конкретного ЛЗ [9].

Визначено, що асиметрія інформації як характеристика нерівномірності розподілу інформації про специфічні властивості ЛЗ між провізором і пацієнтом передбачає, що пацієнту не вистачає спеціальних знань провізорів щодо ефективності ЛЗ і ширини та глибини їх асортименту, щоб вибрати найкращі медикаменти для своїх потреб. Оскільки людська пам'ять здатна утримувати лише обмежений обсяг відомостей, то інформація яка надходить до пацієнта від провізора або з ІМЗ ЛЗ, не може бути повністю засвоєна, якась її частина сприйматиметься перекручено, а інша — неминуче буде відсічена через особливості мислення пацієнта [2].

Зважаючи на зазначене вище, вивчення комунікативно-прагматичних функцій інформативних блоків текстів ІМЗ ЛЗ та їх значущості для мініміза-

ції асиметрії інформації та пов'язаних з ліками проблем не проводилося.

Мета роботи полягала в порівняльному аналізі текстів інструкцій для медичного застосування ТМ ЛЗ-аналогів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були 8 текстів ІМЗ ТМ Небівололу (МНН) у таблетках по 5 мг, внесеного в Державний реєстр ЛЗ станом на 27.04.2013 р. (<http://www.drlez.kiev.ua/>). Вибір ІМЗ обґрунтований тим, що в їх текстах реалізуються чотири комунікативно-прагматичні функції: описова (опис ЛЗ, його лікувальних властивостей, особливостей взаємодії з іншими ЛЗ тощо); прескриптивна (вказівка щодо способу прийому ЛЗ, часу, кількості тощо); інформативна (повідомлення нової інформації адресату); регулятивна (функція контролю поведінки адресата відповідно до вказівок, які містяться в інструкції, попередження щодо наслідків неправильного прийому ЛЗ і т. д.) [1]. Вибір Небівололу зумовлений тим, що на його ТМ поширюється дія пілотного проекту. При цьому аналізувалися ІМЗ Небікору (Адифарм ЕАТ, Болгарія; Специфар С. А., Греція), Небівололу Сандоз® (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина; Сандоз Ілак Санайве Тікарет А. С., Туреччина), Небітренду (АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА», Угорщина), Небікарду (Торрент Фармасьютикалс Лтд., Індія), Небівалу (Київський вітамінний завод, Україна), Небілонгу (Мікро Лабс Лімітед, Індія), Небілету® (Берлін-Хемі АГ, Менаріні Груп, Німеччина), Небівололу Оріон (Оріон Корпорейшн, Фінляндія; Специфар С. А., Греція).

Як методи дослідження використані контекстуальний і квалітативний аналізи.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз текстів ІМЗ ЛЗ дозволив виявити в них низку різночитань.

Так, вивчення складу ТМ ЛЗ показало, що діюча речовина одна й та ж — Небівололу гідрохлориду. Проте аналізовані ЛЗ різняться за назвою та кількістю допоміжних речовин. Як видно з даних табл. 1, усього в аналізованих ТМ використано 15 допоміжних речовин — від 6 до 9 в одному ЛЗ.

Найчастіше використовували лактозу моногідрат і целюлозу мікрокристалічну (усі ТМ), магнію стеарат (7 ТМ), натрію кроскармелозу і кремнію діоксид колоїдний безводний (по 6 ТМ).

Загальновідомо, що допоміжні речовини не лише зумовлюють технологічну можливість отримання певних ЛЗ у певній лікарській формі, але й визначають або регулюють їх стабільність і ефективність протягом певного часу [6]. Зокрема, за даними ІМЗ, термін придатності 5 ТМ Небівололу (Небікор, Небівололу Сандоз®, Небікард, Небілет і Небівололу Оріон) становить 3, а трьох (Небітренд, Небівал і Небілонг) — 2 роки.

Результати подальшого аналізу показали деякі різночитання в показаннях і протипоказаннях ТМ Небівололу.

Як видно з даних табл. 2, показаннями 7 ТМ Небівололу є есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ), а однієї — АГ, тобто Небікард, на відміну від інших ТМ, може застосовуватися для фармакотерапії вторинної гіпертензії (симптоматичної), частота якої не перевищує 10 % усіх випадків АГ [5].

Крім цього, в ІМЗ 7 ТМ характерним показанням є хронічна серцева недостатність (СН), що застосовується як додатковий засіб до стандартної терапії у пацієнтів літнього віку. При цьому в одній ІМЗ не конкретизу-



Перелік допоміжних речовин у складі ТМ Небівололу

Назви допоміжних речовин	ТМ Небівололу								Разом
	Небікор	Небіволол Сандоз®	Небітренд	Небікард	Небівал	Небілонг	Небілет	Небіволол Оріон	
Лактоза моногідрат	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Целюлоза мікрокристалічна	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Магнію стеарат	+	+	+	—	+	+	+	+	7
Натрію кроскармелоза	—	+	+	+	+	+	+	—	6
Кремнію діоксид колоїдний безводний	—	+	+	+	+	+	+	—	6
Крохмаль кукурудзяний	—	+	+	+	+	—	+	—	5
Гіпромелоза	—	+	+	—	+	—	+	—	4
Повідон	+	—	—	—	—	+	—	+	3
Полісорбат 80	—	—	—	+	+	—	+	—	3
Кросповідон	+	—	—	—	—	—	—	+	2
Полоксамер	+	—	—	—	—	—	—	+	2
Гідроксипропілметилцелюлоза	—	—	—	+	—	—	—	—	1
Бетадекс	—	—	—	—	—	+	—	—	1
Натрію докюзат	—	—	—	—	—	+	—	—	1
Тальк	—	—	—	—	—	+	—	—	1
Усього	6	7	7	7	8	9	8	6	58
Термін придатності ЛЗ, роки	3	3	2	3	2	2	3	3	x

Таблиця 2

Показання для фармакотерапії ТМ Небівололу

Показання	ТМ Небівололу							
	Небікор	Небіволол Сандоз®	Небітренд	Небікард	Небівал	Небілонг	Небілет	Небіволол Оріон
Есенціальна АГ	+	+	+	—	+	+	+	+
АГ	—	—	—	+	—	—	—	—
Хронічна СН, як додатковий засіб до стандартної терапії								
У пацієнтів літнього віку	+	—	—	—	—	—	—	—
У хворих літнього віку ≥70 років	—	+	—	—	—	+	—	—
У хворих після 70 років	—	—	+	—	+	—	+	—
Хронічна СН стабільна м'якого та середнього ступенів, як допоміжна терапія при лікуванні у хворих похилого віку								+



Протипоказання до застосування ТМ Небівололу

Протипоказання	ТМ Небівололу							
	Небікор	Небіволл Сандоз®	Небітренд	тебікард	Небівал	Небілонг	Небілет	Небіволл Оріон
Для всіх ТМ								
1. Підвищена чутливість до небіволулу та/або допоміжних речовин								
2. Брадикардія (частота скорочення серця менше 60 уд./хв)								
3. Бронхіальна астма та бронхоспазм в анамнезі								
4. Гостра СН								
5. Кардіогенний шок								
6. Нелікована феохромоцитома								
7. Синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальна блокада								
8. Тяжкі порушення периферичного кровообігу								
9. Тяжкі захворювання печінки та печінкова недостатність	+	—	—	—	—	—	—	—
10. Печінкова недостатність або порушення (обмеження) функції печінки	—	+	+	+	+	+	+	+
11. Декомпенсована СН	+	—	—	—	—	—	—	—
12. Епізоди декомпенсації СН, що потребують внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом	—	+	+	+	+	+	+	+
13. Атріовентрикулярна блокада II та III ступенів	+	—	—	—	—	—	—	—
14. Атріовентрикулярна блокада II–III ступенів (без штучного водія ритму)	—	+	+	+	+	+	+	+
15. Метаболічний ацидоз у стадії декомпенсації	+	—	—	—	—	—	—	—
16. Метаболічний ацидоз	—	+	+	+	+	+	+	+
17. Артеріальна гіпотензія:								
— систолічний тиск менше 100 мм рт. ст.	+	—	—	—	—	—	—	—
— систолічний тиск менше 90 мм рт. ст.		+	+	+	+	+	+	+
18. Одночасне застосування з флюоктафеніном (флуоктафеніном) і сультопридом	—	—	—	+	+	+	—	+
19. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 40 мл/хв)	+	—	—	—	—	—	—	—
20. Тяжкі хронічні обструктивні захворювання органів дихання	—	—	—	—	—	—	—	+
21. Період вагітності	+	н.п.*	о.з.*	+	о.з.*	о.з.*	о.з.*	н.р.*
22. Годування груддю	+	н.р.*	о.з.*	+	о.з.*	о.з.*	о.з.*	н.р.*
23. Дитячий вік	+	н.п.*	н.р.*	+	н.р.*	н.р.*	н.р.*	+

Примітка. * — зазначено не в розділі «Протипоказання»; н. п. — не показано; н. р. — не рекомендовано; о. з. — особливості застосування

ється вік пацієнтів, хоча, відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, до літнього належить населення віком від 60 до 74 ро-

ків [8]. Ще у двох ІМЗ вказується вік від 70 років, у трьох — після 70 років. Лише в ІМЗ Небівололу Оріон, на відміну від інших, хронічна СН уточнена

як стабільна м'якого та середнього ступенів у хворих похилого віку без зазначення років.

Далі досліджено специфіку протипоказань ТМ Небівололу.



Застосування ТМ Небівололу в період вагітності або годування груддю та у дітей

ТМ Небівололу	Особливості застосування		
	У період вагітності	Під час годування груддю	У дітей
Небікор	Протипоказано	Припинити годування груддю	Не рекомендовано
Небіволол Сандоз®	Якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода		
Небітренд		Годування груддю не рекомендується	
Небікард	Не застосовують	Не застосовують	Не застосовують
Небівал	Якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода	Годувати груддю не рекомендується	Не рекомендовано
Небілонг			
Небілет			
Небіволол Оріон	Не показано; за необхідності застосовують	Не рекомендовано	Не показано

Як видно з даних табл. 3, усього в ІМЗ всіх ЛЗ вказано 22 протипоказання. При цьому 8 із них є спільними, а саме: підвищена чутливість до Небівололу та/або допоміжних речовин, брадикардія, бронхіальна астма та бронхоспазм в анамнезі, гостра СН, кардіогенний шок, нелікована феохромоцитома, синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальна блокада, тяжкі порушення периферичного кровообігу.

В інших випадках ми маємо справу з тим, що в тексті однієї ІМЗ відсутні відомості, які наявні в тексті іншої ІМЗ ЛЗ. Так, для Небікору важливими протипоказаннями є тяжкі захворювання печінки, декомпенсована СН, атріовентрикулярна блокада II–III ступенів (не зазначена наявність штучного водія ритму), метаболічний ацидоз у стадії декомпенсації, артеріальна гіпотензія за систолічного тиску менше 100 мм рт. ст. Для інших ТМ небівололу протипоказаннями є печінкова недостатність або порушення функції печінки, епізоди декомпенсації СН, що потребують внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, атріовентрикулярна блокада II–III ступеня (без штучного водія ритму), метаболічний аци-

доз (без зазначення стадії компенсації) й артеріальна гіпотензія за систолічного тиску менше 90 мм рт. ст.

Важливим протипоказанням у 4 ТМ є одночасне застосування ЛЗ з флоктафеніном (флуоктафеніном) і сультопридом. При цьому у Небікарда і Небівололу Оріон це вказано в розділі «Протипоказання», а в Небівалу і Небілонгу — при описі взаємодії з іншими ЛЗ.

У тексті ІМЗ Небікору і Небікарду вказано категоричне протипоказання щодо періоду вагітності та годування груддю.

По одній ТМ мають виняткові протипоказання: тяжка ниркова недостатність (Небікор), тяжкі хронічні обструктивні захворювання органів дихання (Небіволол Оріон) і дитячий вік (Небікард).

Проте інформація щодо прийому досліджуваних ЛЗ в період вагітності та годування груддю, яка представлена в текстах розглянутих ІМЗ, є, на наш погляд, суперечливою.

Як видно з даних табл. 4, у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» лише для Небікору цей період протипоказаний, а Небікард не застосовують нині. Для інших ТМ (за винятком Небівололу Оріон) зазначається особлива умова застосування — ЛЗ слід призна-

чати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Небіволол Оріон під час вагітності не показаний, але за необхідності його застосовують. При цьому якщо лікування Небівололом необхідне, то потрібно проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом і за ростом плода.

Щодо застосування під час годування груддю, то у тексті ІМЗ вказано, що Небікард не застосовують у цей період, Небіволол Оріон — не рекомендований до вживання, а за необхідності лікування Небікором і Небівололом Сандоз® слід припинити годування груддю. При фармакотерапії Небітрендом, Небівалом, Небілонгом і Небілетом годування груддю не рекомендується.

Схожа картина характерна для призначення Небівололу дітям. Так, Небікард у педіатричній практиці не застосовують, Небіволол Оріон — не показаний. Інші ТМ призначати цій категорії пацієнтів не рекомендовано.

На завершення дослідження нами проаналізовано кількість ПР, зазначених в ІМЗ. Як видно з даних табл. 5, тексти аналізованих ІМЗ містять у середньому 11 груп ПР при розмаху варіації від 9 до 12. При цьому кількість можливих не-



Побічні реакції ТМ Небівололу

Показники	Кількість груп ПР	Кількість можливих несприятливих клінічних проявів
Небікор	9	53
Небіволлол Сандоз®	12	39
Небітренд	12	39
Небікард	12	43
Небівал	9	41
Небілонг	12	44
Небілет	12	38
Небіволлол Оріон	11	43
Середнє	11	43

сприятливих клінічних проявів сягає в середньому 43 та знаходиться в межах від 38 до 53.

Висновки

На підставі порівняльного вивчення ІМЗ 8 ТМ Небівололу встановлена наявність значних різночитань у деяких розділах досліджуваних текстів. Результатом такої комунікативної розбіжності може стати неадекватне сприйняття тексту ІМЗ, а також неправильний прийом ЛЗ, внаслідок чого можуть виникнути проблеми, пов'язані з ліками.

Отримані результати вказують на асиметричність інформації щодо фармакологічної ідентичності ТМ ЛЗ-аналогів без підтвердження даними біоеквівалентності.

На наш погляд, лікарям і провізорам необхідно враховувати проблему комунікативної розбіжності ІМЗ ЛЗ-аналогів з метою забезпечення достовірного та безпечного призначення медикаментів і застосування їх пацієнтами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонова Н. Ю. Коммуникативная точность специального текста (на материале инструкции по применению лекарственных препаратов) : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. филол. наук : спец.

10.02.19 «Теория языка» / Н. Ю. Антонова. – Волгоград, 2011. – 26 с.

2. Громовик Б. П. Реалії асиметрії інформації у фармацевтичній опіці / Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, Л. М. Унгурия // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 30–33.

3. Зіменковський А. Б. Концепція DRP як частина філософії раціональної фармакотерапії, інтегрованої з системою фармацевтичної опіки / А. Б. Зіменковський, Т. Б. Ривак, Н. Л. Ханник // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1/2. – С. 23–31.

4. Ліки з однією і тою ж діючою речовиною мають однакову лікувальну дію [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/news/liki-z-odnieyu-i-toyu-zh-diyu-choyu-rechovinoyu-mayut-odnakovu-likuvalnu-diyu>.

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.apteka.ua/article/151151>.

6. Перцев І. М. Допоміжні речовини [Електронний ресурс] / І. М. Перцев. – Режим доступу : <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2582/dopomizhni-rechovini>.

7. Рекомендації Держлікслужби суб'єктам роздрібної торгівлі щодо реалізації пілотного проекту [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.apteka.ua/article/154941>.

8. Старість як соціальна проблема [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://ua.textreferat.com/referat-8873.html>

9. Classification for Drug related problems (revised 14-01-2010vm) V6.2. PCNE classification 14-1-2010 V6.2. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.pcne.org/sig/drpd/documents/PCNE%20classification%20V6-2.pdf>.

REFERENCES

1. Antonova N.Yu. Communicative accuracy of a special text (based on the instructions for use of drugs): thesis abstract on competition of a scientific degree of candidate of filolol. sciences: specialty 10.02.19 "Theoria Yazika", Volgograd, 2011, 26 p.

2. Hromovyk B.P., Parnovskiy B.L., Unhurian L.M. Realities of asymmetric information in the pharmaceutical care. *Odeskyi Medychnyi Zhurnal* 2012; 3: 30-33.

3. Zimenkovsky A.B., Ryvak T.B., Hanyk N.L. The DRP conception as part of rational pharmacotherapy philosophy, integrated with pharmaceutical care system. *Klinichna farmatsia, farmakoterapia ta medychna standartyzatsia* 2011, 1/2: 23-31.

4. Drugs with one active substance have the same therapeutic effect [Electronic resource]. Access mode: <http://www.diklz.gov.ua/news/liki-z-odnieyu-i-toyu-zh-diyu-choyu-rechovinoyu-mayut-odnakovu-likuvalnu-diyu>.

5. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 24.05.2012, N 384 «On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for hypertension» [Electronic resource]. Access mode: <http://www.apteka.ua/article/151151>.

6. Pertsev I.M. Excipients [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2582/dopomizhni-rechovini>

7. Recommendations of State Service entities retailers to implement the pilot project [Electronic resource]. Access mode: <http://www.apteka.ua/article/154941>.

8. Old age as a social problem [Electronic resource]. Access mode: <http://ua.textreferat.com/referat-8873.html>.

9. Classification for drug related problems (revised 14-01-2010vm) V6.2. PCNE classification 14-1-2010 V6.2. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation [Electronic resource]. Access mode: <http://www.pcne.org/sig/drpd/documents/PCNE%20classification%20V6-2.pdf>.

Надійшла 3.06.2013





УДК 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

Н. Ф. Біла, Є. Д. Бабов

ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА РАХУНОК ВИКОРИСТАННЯ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ ТОМОГРАФІЇ ПРИ ПЛАНУВАННІ ЕНДОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

Н. Ф. Беляя, Е. Д. Бабов

ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО КАРИЕСА ЗУБОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЗА СЧЕТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Трудности, связанные с эндодонтическим лечением моляров верхней челюсти, очень распространены в современной стоматологии. В стоматологической практике, чаще всего, для определения количества корневых каналов используют внутриротовую рентгенографию или ортопантомографию. Некачественно проведенное эндодонтическое лечение моляров верхней челюсти приводит к осложнениям не только со стороны зубочелюстной системы, но и влечет за собой поражение рядом расположенных структур.

Цель нашего исследования — профилактика осложнений, возникающих после эндодонтического лечения, за счет использования конусно-лучевой томографии во время его планирования.

Согласно полученным результатам, второй мезиально-щечный корневой канал в первом моляре верхней челюсти встречается в 78 % случаев, а во втором моляре — в 43 %. Эти показатели отличаются от данных, приведенных в литературе.

Ключевые слова: моляры, корневые каналы, конусно-лучевая томография, рентгенография.

UDC 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

N. F. Bila, Y. D. Babov

IMPROVEMENT OF THE QUALITY OF TREATMENT OF THE COMPLICATED MAXILLARY DENTAL CARIES DUE TO THE USE OF CONE-BEAM TOMOGRAPHY IN THE PROCESS OF PLANNING THE ENDODONTIC TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. In the stages of planning of the endodontic treatment of teeth it is necessary to have a notion about the number and location of the root canals. It is especially important during the endodontic treatment of molars. According to different authors, it is known that the number and location of root canal molars of the upper jaw are individual for each person. Thus, the first upper molar has three roots of root canals, but 50% of the mesial buccal root has two root canals. The second maxillary molar has three root canals in 70% of cases, and four in 30%.

Discussion of the results. Options for the location and structure of the root canals in these teeth are also quite diverse. Therefore, the difficulties associated with endodontic treatment of molars of the upper jaw, are very common in modern dentistry. In dental practice, most of all, to determine the number of root canals intraoral radiography or orthopantomography are used. Low quality of endodontic treatment of the maxillary molars causes complications not only of the dentition system, but also the loss of adjacent structures. The aim of our study is the prevention of complications that were caused by the endodontic treatment, by using cone-beam tomography during the process of planning.

Conclusion. According to our research, the second mesio-buccal root canal in the first maxillary molar is found in 78% of cases, and in the second molar — in 43%. These data differ from those given in the literature. The overwhelming number of patients aged over 40 years is marked by the loss of the first molars of the upper jaw on the right or left side, or both sides at the same time, which is associated with ineffective endodontic treatment of these teeth.

Key words: molars, root canals, cone-beam tomography, radiography.



Досить часто у клінічній практиці трапляються випадки, коли пацієнти звертаються зі скаргами на біль у молярах верхньої щелепи, в яких раніше було проведено ендодонтичне лікування. На прицільних внутрішньоротових рентгенограмах відмічається якісна obturaція кореневих каналів, але в періапикальних тканинах наявний хронічний запальний процес.

На етапах планування ендодонтичного лікування зубів необхідно мати уявлення про кількість і розташування кореневих каналів. Особливо це стосується ендодонтичного лікування молярів. За повідомленнями різних авторів, кількість і особливість розташування кореневих каналів молярів верхньої щелепи є індивідуальною у кожної людини. Зміни кількості й особливостей розташування кореневих каналів зубів відбуваються на етапах одонтогенезу під впливом ендогенних та екзогенних чинників [1]. Так, перший верхній моляр має три корені та три кореневих канали, але у 50 % випадків мезіальний щічний корінь має два кореневих канали. Другий моляр верхньої щелепи також має три кореневих канали у 70 % випадків і чотири — у 30 % [2]. Варіанти розташування та будови кореневих каналів у цих зубах також вельми різноманітні. Тому труднощі, пов'язані з ендодонтичним лікуванням молярів верхньої щелепи, дуже розповсюджені у сучасній стоматології. У стоматологічній практиці для визначення кількості кореневих каналів найчастіше використовують внутрішньоротову рентгенографію або ортопантомографію.

Дані цих методів діагностики не дозволяють лікарю-стоматологу зробити висновок про кількість кореневих каналів у молярах верхньої щелепи, зважаючи на двовимірність зображення, сумачію тіней і проекційне спотворення (рис. 1) [3–5].

За даними А. Н. Ашмаріна (2007), який дослідив якість пломбування кореневих каналів молярів верхньої щелепи, лише у 40 % випадків було досягнуто повної obturaції. Якісне пломбування піднебінного кореневого каналу виконане у 58,3 %, мезіально-щічні канали повноцінно запломбовані у 9,5 %, а дистально-щічні — у 27,3 % випадків [6]. Також була відмічена закономірність виникнення кількості ускладнень після ендодонтичного лікування залежно від групової належності зубів.

Для молярів характерна тауродонтія, яку описав К. Gogjanovic-Kramberger (1908). Тауродонтизм пов'язують із генетичними мутаціями. Цей термін стосується аномалій багатокореневих зубів, які мають подовжену в оклюзійно-апикальному напрямі пульпову камеру та вкорочені корені. Теорія тауродонтії припускає різні варіанти будови кореневої системи молярів. Якісне ендодонтичне лікування цих зубів є дуже складним завданням [7].

Проведений нами моніторинг літератури за останні 15 років вказує на те, що немає однозначного висновку про кількість кореневих каналів у молярах верхньої щелепи, щодо тактики ендодонтичного лікування та профілактики ускладнень, які виникають у

разі невдалого лікування цієї групи зубів.

Неякісно проведене ендодонтичне лікування молярів верхньої щелепи призводить до ускладнень не тільки з боку зубощелепної системи, а й тягне за собою ураження поряд розташованих структур. Хронічний одонтогенний гайморит виникає внаслідок хронічного періодонтиту зубів верхньої щелепи.

Мета нашого дослідження — профілактика ускладнень, які виникають після ендодонтичного лікування, за рахунок використання конусно-променевої томографії під час його планування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на клінічній базі Одеського національного медичного університету. Нами було вивчено дані конусно-променевої томографії 105 пацієнтів, серед яких 62 жінки і 43 чоловіки у віці від 16 до 62 років. Використовували томограф E-WOO model PAX-DUO 3D. Пацієнти, в яких проводилося дослідження, були вибрані випадково.

Результати дослідження та їх обговорення

Детальне вивчення даних комп'ютерної томографії з метою визначення кількості кореневих каналів у перших і дру-



Рис. 1. Ортопантомографія. Дослідження не є ефективним при визначенні кількості та топографії кореневих каналів зубів верхньої щелепи

гих молярах верхньої щелепи дозволило визначити просторове розташування каналів і змінити звичне уявлення про їх кількість і топографію. За даними нашого дослідження, у 78 % випадків мезіальний щічний корінь першого верхнього моляра має два кореневих канали (рис. 2). У других молярах верхньої щелепи два кореневих канали у мезіальному щічному корені трапляються у 43 % випадків. У пацієнтки Г., 38 років, на комп'ютерній томограмі дуже чітко визначаються два кореневих канали у мезіальному щічному корені (рис. 3). Якісно проведено ендодонтичне лікування перших і других молярів верхньої щелепи справа у пацієнта Н., 26 років, у яких наявні два мезіально-щічних кореневих канали (рис. 4). Дані комп'ютерної томографії цього пацієнта свідчать про вдале лікування першого моляра верхньої щелепи. Але у переважній кількості випадків якість ендодонтичного лікування цієї групи зубів дуже низька (рис. 5), що тягне за собою низку ускладнень. У більшості пацієнтів віком понад 40 років відмічена втрата перших молярів верхньої щелепи справа чи зліва або з обох сторін одночасно, яка пов'язана з неефективним ендодонтичним лікуванням цих зубів. Це доводить актуальність даної проблематики та необхідність вдосконалення ендодонтичного лікування зубів верхньої щелепи.

За повідомленнями вітчизняних і зарубіжних науковців, кількість пацієнтів, у яких наявні два кореневі канали у мезіальному щічному корені перших молярів верхньої щелепи, за останні 10–15 років значно зростає. F. S. Weine (Японія, 1999), дослідження якого опиралися на дані рентгенографії, наводить цифру 54 %. J. J. Stropko (США, 1999) досліджував кореневу систему першого верхнього моляра за допомогою ендодонтичного мікро-



Рис. 2. Конусно-променева томографія. Пацієнт Г., 33 роки. У перших молярах верхньої щелепи наявні чотири кореневих канали

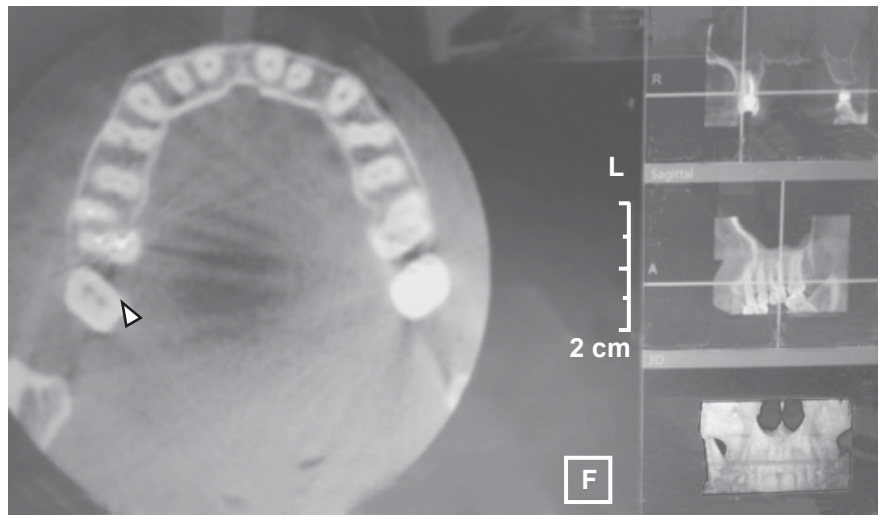


Рис. 3. Конусно-променева томографія. Якісне ендодонтичне лікування 26-го зуба, в якому наявні чотири кореневих канали

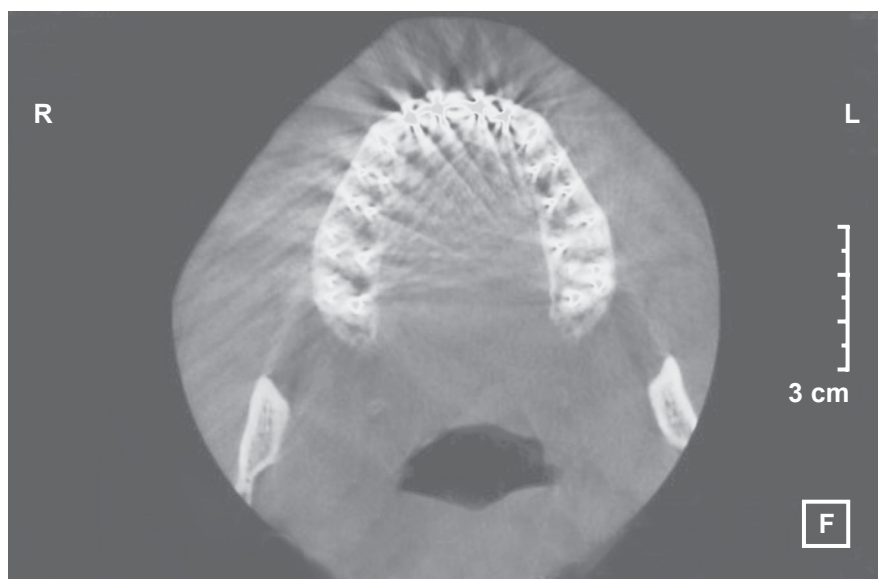


Рис. 4. Конусно-променева томографія. Якісне ендодонтичне лікування перших і других молярів верхньої щелепи, мезіальні щічні корені яких мають два кореневих канали



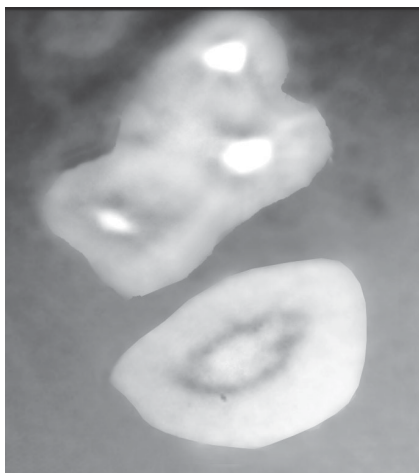


Рис. 5. Конусно-променева томографія. Неякісне ендодонтичне лікування мезіального щічного каналу першого верхнього моляра

скопа і виявив у 93 % випадків наявність двох кореневих каналів у мезіальному щічному корені [8]. За даними інших дослідників, цей показник коливається у межах 20–40 %. Така неоднорідність даних призводить до зниження якості ендодонтичного лікування та зростання кількості ускладнень у вигляді хронічних запальних процесів періапикальних тканин зуба, а також поряд розташованих структур.

Труднощі, що виникають під час ендодонтичного лікування перших і других молярів верхньої щелепи, пояснюють швидку їх втрату.

Висновки

Дуже низька якість ендодонтичного лікування молярів верхньої щелепи, причиною якої, найчастіше, є неадекватне лікування мезіально-щічних каналів, призводить до розвитку ускладнень у вигляді хронічного періодонтиту тощо.

За даними нашого дослідження, другий мезіально-щічний кореневий канал у першому молярі верхньої щелепи трапляється у 78 % випадків, а в другому молярі — у 43 %. Ці показники відрізняються від даних, наведених у літературі. У переважної кількості пацієнтів віком понад 40 років відмічена втрата перших молярів

верхньої щелепи справа чи зліва або з обох сторін одночасно, яка пов'язана з неефективним ендодонтичним лікуванням.

Незважаючи на велику кількість рентгенологічних методів дослідження зубощелепної системи, у розв'язанні даної проблеми вони практично не інформативні. Тому дуже важливим й обов'язковим, на нашу думку, є проведення комп'ютерно-променевої томографії при плануванні ендодонтичного лікування. Цей метод допоможе лікарю-стоматологу дістати уявлення про кількість і топографію кореневих каналів, розташування верхівок коренів зубів верхньої щелепи відносно дна верхньощелепного синуса у конкретного пацієнта. Це значно підвищить якість ендодонтичного лікування та знизить кількість ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека : учеб. пособие / В. Л. Быков. – Изд. второе, исправл. – СПб. : Специальная литература, 1998. – 248 с.
2. Боровский Е. В. Клиническая эндодонтия / Е. В. Боровский. – М. : Медицина, 1999. – 175 с.
3. Рабухина Н. А. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области / Н. А. Рабухина, Г. И. Голубева. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 128 с.
4. Трутень В. П. Совершенствование лучевой диагностики стоматологических заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Трутень. – М., 2009. – 37 с.
5. Ярулина З. И. Особенности лучевой анатомии зубов по данным конусно-лучевой томографии (обзор) / З. И. Ярулина // X-RAY ART. – 2012. – № 1. – С. 15–22.
6. Ашмарин А. Н. Состояние периодонта опорных зубов под несъемными протезами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Ашмарин. – М., 2007. – 20 с.
7. Manjunatha B. S. Taurodontism — a review on its etiology, prevalence and clinical considerations / B. S. Manjunatha, S. K. Kovvuru // J. Clin.

Exp. Dent. – 2010. – N 2 (4). – P. 187–190.

8. Тегакко О. В. Анатомические особенности корневой системы зубов человека / О. В. Тегакко, М. С. Иванов // Главный врач : стоматология (Ростов-на-Дону). – 2012. – № 3. – С. 11–16.

REFERENCES

1. Bykov V.L. Histology and embryology of the human mouth cavity. Textbook. Second edition, corrected. St. Petersburg, "The special literature", 1998. 248 p.
2. Borovskiy E.V. Clinical endodontics. Medicine, Moscow, 1999. 175 p.
3. Rabuhina N.A., Golubeva G.I. Helical computed tomography in diseases of the maxillofacial region. MEDpress-Inform, Moscow, 2006. 128 p.
4. Truten V.P. Improvement of X-Ray diagnosis of dental diseases. Abstract of thesis. Dr. med. n., M., 2009. P. 37.
5. Yarulina Z.I. Features of radiation anatomy of the teeth according to cone-beam tomography (review). X-RAY ART 2012, January; 1: 15-22.
6. Ashmarin A.N. Periodontal condition of the abutment teeth under fixed prosthesis. Avtoreferat candidate. dis., Moscow, 2007. 20 p.
7. Manjunatha B.S., Kovvuru S.K. Taurodontism — a review on its etiology, prevalence and clinical considerations. J. Clin. Exp. Dent 2010; 2 (4): 187-190.
8. Tegako O.V., Ivanov M.S. Anatomical features of the root system of human teeth. Glavnyy vrach: stomatologia (Rostov-na-Donu). 2012, 3: 11-16.

Надійшла 1.10.2013



Т. Н. Габісонія

НЕОПТЕРИН ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСУВАННЯ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ СТАБІЛЬНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет, Україна, Харків

УДК 616.127-005.4.056.52-092:612.017

Т. Н. Габісонія

НЕОПТЕРИН КАК МАРКЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СТАБИЛЬНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Целью данного исследования было определить динамику неоптерина у больных со стабильной стенокардией и ожирением в зависимости от степени стеноза коронарных сосудов на основе данных коронарографии. По мере нарастания функционального класса стабильной стенокардии было установлено значительное увеличение уровня неоптерина, что свидетельствует об активации клеточного иммунного ответа и позволяет рассматривать неоптерин в качестве маркера развития и прогрессирования стабильной стенокардии вследствие активации иммунного воспаления. При увеличении стеноза за счет атеросклеротической бляшки, установленно по данным коронарографии, наблюдалось значительное повышение уровня неоптерина, что указывает на взаимосвязь степени выраженности и распространенности атеросклеротического поражения сосудов с уровнем неоптерина. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать нарастание уровня неоптерина как маркер риска развития осложненных стабильных форм ишемической болезни сердца, о чем свидетельствуют полученные показатели корреляции.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ожирение, неоптерин, коронарография.

UDC 616.127-005.4.056.52-092:612.017

T. N. Gabisoniya

NEOPTERIN AS A MARKER OF PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ISCHEMIC HEART DISEASE STABLE FORMS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT OBESITY

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Today cardiovascular pathology remains the leading cause of morbidity and mortality of population of Ukraine.

The **aim** of the study was to determine the dynamics of neopterin in patients with stable angina and obesity depending on the degree of stenosis of coronary vessels on the basis of the coronarography.

Material and methods. We examined 110 patients with stable angina of II–III functional class. All the patients with stable angina were divided into 2 groups: the first group comprised patients with stable angina with concomitant obesity (n=80), the second group included patients with stable angina without obesity (n=30). Obesity was determined by IDF classification. Neopterin level was assessed by immunoenzyme methods using immunoenzyme analyzer "LabLine-90". 39 patients with diagnosed stable angina and concomitant obesity were performed coronarography.

Conclusion. As the growth of stable angina functional class was noted a significant increase of neopterin, indicating the activation of cellular immune responses and can be regarded neopterin as a marker of development and progression of stable angina, due to the development of immune inflammation. Increasing stenosis due to atherosclerotic plaque installed according to coronary angiography, there was a significant increase of neopterin, indicating the degree of correlation of expression and prevalence of atherosclerotic vascular lesions and neopterin levels, which in turn allows us to consider increased neopterin as a marker of risk factor of coronary artery disease complications development, as evidenced by the obtained correlation.

Key words: stable angina, obesity, neopterin, coronarography.

У структурі смертності населення від ССЗ перше місце посідає ішемічна хвороба серця (ІХС). За статистичними даними різних країн, її клінічні форми реєструються у 15–20 % дорослого населення. У нашій країні саме ІХС на 66,8 % (у

містах — 63,9 %, у селах — 71,1 %) визначає рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) усього населення і на 53,8 % — його працездатної частини [1].

Найбільш розповсюдженою формою ІХС є стабільна стено-

кардія напруження. Частота її коливається в різних регіонах від 1,8 до 6,5 %.

На думку багатьох авторів, провідною патогенетичною ланкою розвитку атеросклеротичних змін у хворих на стабільну стенокардію є запалення [2].



Серед численних факторів запалення, які беруть участь у розвитку атеросклерозу, особливу увагу слід приділити неоптерину — високоспецифічному та високочутливому маркеру активації макрофагів, що відіграють важливу роль на всіх етапах формування та розвитку атеросклеротичної бляшки.

Неоптерин синтезується з гуанозинтрифосфату. Фермент GTP СН-1 класу каталізує утворення 7,8-Д-дигідронеоптеринтрифосфату з GTP. Відщеплення фосфорних залишків клітинними фосфатазами призводить до утворення 7,8-дигідронеоптерину, при неферментативному окисненні якого й утворюється неоптерин [3]. Неодноразово у літературі згадувалася роль неоптерину у розвитку гострих форм ІХС, однак досі не вивчалася значення цього показника у розвитку атеросклеротичних змін у хворих на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням [4].

Одним із найважливіших факторів, що сприяють прогресуванню ІХС, є ожиріння. У 1997 р. ВООЗ було опубліковано повідомлення, в якому наголошується, що розповсюдженість ожиріння стрімко прогресує та має несприятливі наслідки, що дає можливість експертам говорити про «епідемію ожиріння» ("globesity"). Міжнародна організація з проблем запобігання ожирінню та його лікування (National Task Force on Treatment of obesity) повідомила, що сьогодні 1,1 млрд дорослих мають надмірну масу тіла, а з них 312 млн — ожиріння [5].

Про взаємозв'язок неоптерину та прогресування стабільної стенокардії у хворих зі супровідним ожирінням досі точаться дискусії [6].

Виходячи з вищенаведеного, **метою** нашого дослідження було визначити динаміку неоптерину у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння залежно від ступеня стено-

зу коронарних судин на підставі даних мультиспіральної комп'ютерної коронарографії (МСКТ).

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 110 хворих на стабільну стенокардію II–III функціонального класу (ФК) із супровідним аліментарним ожирінням. Усі хворі на стабільну стенокардію були поділені на дві групи: 1-ша (n=80) — хворі на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням, 2-га (n=30) — хворі на стабільну стенокардію без ожиріння. Середній вік хворих 1-ї групи становив (65,45 ± 1,09) року, а 2-ї групи — (65,87 ± 1,98) року. Залежно від ступеня ожиріння у хворих 1-ї групи склалася така клінічна характеристика: підвищену масу тіла мали 16 (20 %) осіб, ожиріння 1-го ступеня — 34 (42,5 %) особи, ожиріння 2-го ступеня — 16 (20 %) осіб, ожиріння 3-го ступеня — 14 (17,5 %) осіб. Було обстежено 65 (60,75 %) чоловіків і 45 (39,25 %) жінок. До 1-ї групи увійшли 42 (52,5 %) чоловіки і 38 (47,5 %) жінок; до 2-ї групи — 23 (76,7 %) чоловіки і 7 (23,3 %) жінок. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб.

У дослідження не включалися хворі на стабільну стенокардію з гострими або хронічними запальними хворобами, нирковою недостатністю, гострими формами ІХС, психоневрологічними захворюваннями, захворюваннями печінки, онкологічними захворюваннями та цукровим діабетом 1 типу.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно з наказом № 436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС — стабільною стенокардією» [7].

Антропометричні вимірювання включали визначення зросту, маси тіла, окружності талії та окружності стегон.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якого проводився за формулою:

$$IMT = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст}^2 (\text{м}^2)} [8].$$

Рівень неоптерину визначали імуноферментними методами на імуноферментному аналізаторі "LabLine-90" (Австрія), концентрацію неоптерину — з використанням набору фірми "IBL international Neopterin ELISA" (Німеччина).

Пацієнтам групи високого ризику проводили МСКТ серця та коронарного русла на комп'ютерному томографі "Light Speed-16" ("General Electric Company", Японія) з обробкою даних на кардіологічній робочій станції "Advantage Workstation 4.2" ("General Electric Company", США) [9; 10].

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета "Statistica" (StaSoftInc, США). Розраховували: середнє значення (M), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), імовірність і рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, σ , імовірності та рівня достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами нашого дослідження, рівень неоптерину в 1-й групі на 49,2 % був вищим, ніж у контрольній групі, а у 2-й групі становив (11,10 ± 0,43) нмоль/л, що було достовірно вищим, ніж у групі контролю, на 53,2 %. Це може свідчити про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію незалежно від наявності ожиріння.

Для визначення ролі неоптерину у прогресуванні ста-



більшої стенокардії при ожирінні хворі були розподілені на підгрупи залежно від ФК стабільної стенокардії: 1-ша (n=67) — хворі на стабільну стенокардію II ФК із супровідним ожирінням; 2-га (n=13) — хворі на стабільну стенокардію III ФК із супровідним ожирінням.

Нами отримані такі дані: у хворих 1-ї підгрупи рівень неоптерину становив $(9,90 \pm 0,15)$ нмоль/л, тимчасом як у хворих 2-ї підгрупи цей показник сягнув $(12,40 \pm 0,34)$ нмоль/л, що на 20,1 % вище, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$). Також встановлено достовірне підвищення рівня неоптерину в обох підгрупах — $(9,90 \pm 0,15)$ і $(12,40 \pm 0,34)$ нмоль/л відповідно порівняно з контрольною групою — $(5,20 \pm 0,13)$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1). Отже, на тлі зростання ФК стабільної стенокардії відбувалося достовірне збільшення рівня неоптерину, тобто активація імунного запалення. Отримані нами дані дозволяють розцінювати неоптерин як маркер розвитку та прогресування стабільної стенокардії внаслідок розвитку імунного запалення.

Для проведення оцінки якості отриманих результатів ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжованому вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того, більшим або меншим є його значення, ніж точка поділу (cut-off value), — величина, при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість — специфічність. Площа під такою кривою є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора. У результаті проведеного нами ROC-аналізу встановлено, що чутливість методу сягає 100 %, а специфічність — 69 %, що, в

свою чергу, підтвердило достовірність отриманих вище результатів (див. рис. 1).

Для вивчення анатомічних особливостей судин коронарного русла та виявлення атеросклеротичних змін і гемодинамічно значущих звужень у вінцевих судинах 39 хворим зі встановленим діагнозом стабільної стенокардії та супровідним ожирінням була проведена МСКТ коронарографія [10]. Серед обстежених хворих було 9 (30 %) жінок і 30 (70 %) чоловіків, середній вік хворих становив $(59,0 \pm 1,3)$ року.

МСКТ-обстеження хворих зі встановленим клінічним діагнозом ІХС показало наявність звуження просвіту артерій різного ступеня в усіх 39 осіб. Із них у 1 (2,5 %) пацієнта було виявлено гемодинамічно незначущі стенози, які мали звуження просвіту судин менше 50 %. У 38 (97,4 %) пацієнтів встановлено звуження просвіту судин понад 50 %. У хворих із гемодинамічно значущими стенозами виявлено такі звуження просвіту вінцевих судин: у 13 (34,2 %) осіб — на 51–75 % у 10 сегментах та у 18 (47,3 %) хворих — на 75–95 % у 64 сегментах. Субтотальні/тотальні стенози й оклюзії у 8 сегментах встановлено у 7 (18,4 %) хворих. Результати проведення кількісного аналізу наявності стенозів у вінцевих артеріях дозволили об'єктивно виявити ознаки коронарного атеросклерозу.

Нас зацікавила динаміка рівня неоптерину залежно від ступеня гемодинамічно значущого стенозу коронарних судин, у зв'язку з чим хворі були розподілені на такі підгрупи залежно від ступеня стенозу: 1-шу підгрупу (n=13) утворили хворі на стабільну стенокардію та ожиріння зі стенозом коронарних судин від 50 до 75 %; 2-гу підгрупу (n=18) — хворі на стабільну стенокардію та ожиріння із субтотальним стенозом коронарних судин від 75

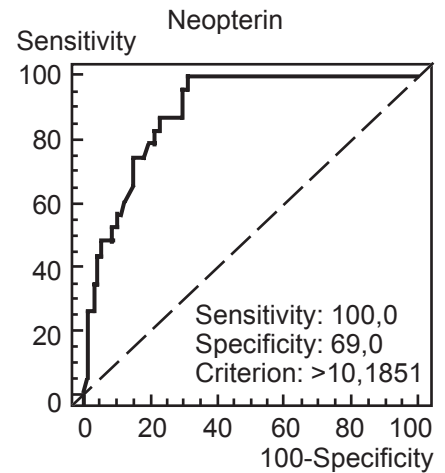


Рис. 1. Взаємозв'язок неоптерину з функціональним класом стабільної стенокардії ($p < 0,0001$)

до 95 %; 3-тю підгрупу (n=7) — хворі на стабільну стенокардію та ожиріння з тотальним стенозом коронарних судин від 95 до 100 % (табл. 1).

При аналізі отриманих результатів виявлено, що зі збільшенням стенозу за рахунок атеросклеротичної бляшки відбувалося достовірне підвищення неоптерину на 12,2 % у хворих 2-ї підгрупи та на 51,2 % — у хворих 3-ї підгрупи порівняно з 1-ю підгрупою, що вказує на взаємозв'язок ступеня виразності та розповсюдженості атеросклеротичного ураження судин і рівня неоптерину. У свою чергу, це дозволяє розглядати підвищення рівня неоптерину як маркер ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС. Ці результати підтверджуються позитивним достовірним кореляційним зв'язком між неоптерином і ступенем стенозу ($r = 0,68$; $p < 0,01$) (рис. 2).

Таблиця 1
Рівень неоптерину залежно від ступеня стенозу коронарних судин

Підгрупа	Ступінь стенозу, %	Неоптерин, нмоль/л, $M \pm m$
1-ша, n=13	50–75	$10,90 \pm 0,22^*$
2-га, n=18	75–95	$12,50 \pm 0,28^*$
3-тя, n=7	95–100	$13,20 \pm 0,21^*$

Примітка. * — $p < 0,05$.



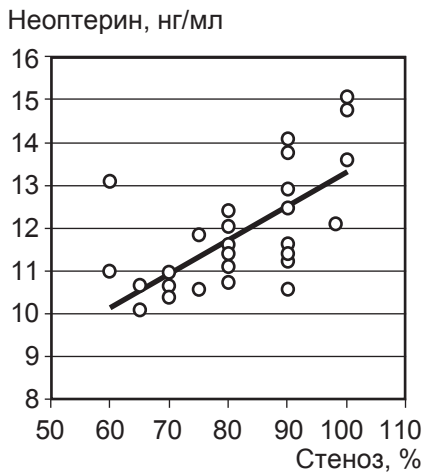


Рис. 2. Взаємозв'язок стенозу коронарних судин і вмісту неоптерину у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння

При аналізі результатів 64-зрізової МСКТ у 39 пацієнтів показники інформативності цього методу при виявленні коронарних стенозів на 64-детекторному МСКТ-апараті становили: чутливість — 94 %; специфічність — 100 %. Тому є обґрунтованим використання сучасних методів томографічної візуалізації, а саме МСКТ, для отримання й оцінки об'єктивних даних про зміни у структурах серця та коронарних судинах для прогнозування розвитку можливих ускладнень стабільних форм ІХС.

Висновки

1. Рівень неоптерину у хворих на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням (1-ша група) був на 49,2 % вищим, ніж у контрольній групі, а у 2-й групі становив $(11,10 \pm 0,43)$ нмоль/л, що було достовірно вищим, ніж у групі контролю, на 53,2 %; це може свідчити про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію незалежно від наявності ожиріння.

2. У міру зростання функціонального класу стабільної стенокардії відмічалася достовірно підвищення цього показника, що свідчить про активацію клітинної імунної відповіді та дозволяє розцінювати неоптерин як маркер розвитку і про-

гресування стабільної стенокардії внаслідок розвитку імунного запалення.

3. На тлі збільшення стенозу за рахунок атеросклеротичної бляшки встановлені за даними МСКТ-коронарографії, відбувалося достовірне підвищення неоптерину, що вказує на взаємозв'язок ступеня виразності та розповсюженості атеросклеротичного ураження судин і рівня неоптерину. У свою чергу, це дозволяє розглядати підвищення рівня неоптерину як маркер ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС, що підтверджується отриманими кореляційними зв'язками.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні неоптерину як маркера ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС з метою вдосконалення подальшої тактики ведення цієї когорти хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 34–35.
2. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J. S. Zebrack, J. B. Muhlestein, B. D. Horne [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 632–637.
3. Biochemical structures of neopterin / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner, B. Fuchs // Curr. Drug Metabol. – 2002. – Vol. 3. – P. 175–187.
4. Свиридов Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355–390.
5. National Task Force on Treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk // Arch. Intern. Med. – 2000. – N 160. – P. 898–904.
6. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease / N. Frascini, E. B. Bachli, N. Blau [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (16). – P. 95.
7. Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС — стабільною стенокардією: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 – К., 2006.

8. BMI classification. Global Database on Body Mass Index. – WHO Retrieved, 2012.

9. Коваленко В. М. Застосування мультиспіральної комп'ютерної томографії у діагностиці ішемічної хвороби серця / В. М. Коваленко, С. В. Федьків // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 70–80.

10. Montalescot G. New ESC guidelines on stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem // ESC congress. – Amsterdam, 2013.

REFERENCES

1. Gorbash I.M. Ischemic heart disease: epidemiology and statistic. *Zdorov'ie Ukrainy* 2012.
2. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J. Am. Coll Cardiol.* 2010; 39: 632-637.
3. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs B. Biochemical structures of neopterin. *Curr. Drug Metabol.* 2002; 3: 175-187.
4. Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin and its reduced forms: biological role and involvement in cellular immunity. *Uspehi biologicheskoy khimii*. 2005; 45: 355-390.
5. National Task Force on Treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arch. Intern. Med.* 2010;160: 898-904.
6. Frascini, N., Bachli, E.B., Blau, N., Fischler, M., Walter, R.B., Schaffner A., Schoedon, Yansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J. Med.* 2011; 352 (16): 95.
7. Nakaz № 436 MOZ Ukraine "Protocols of care for patients with coronary artery disease, stable angina", K., 2006.
8. BMI classification. Global Database on Body Mass Index. WHO Retrieved. 2012.
9. Kovalenko V.M., Fedkiv S.V. Application of multispiral computed tomography in the diagnosis of coronary heart disease. *Ukr. cardiolog. journal.* 2007; 1: 70-80.
10. Gilles Montalescot, Udo Sechtem New ESC guidelines on stable coronary artery disease. ESC congress. Amsterdam, 2013.

Надійшла 28.10.2013



В. Г. Дубинина, О. В. Кузнецова, А. И. Рыбин

ТАКТИКА ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 61:378.147:811.111

В. Г. Дубинина, О. В. Кузнецова, А. И. Рыбин

ТАКТИКА ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Правильный выбор препаратов паллиативной терапии платинорезистентного рака яичников помогает минимизировать симптомы заболевания и осложнения химиотерапии, а также обеспечить хорошее качество жизни пациенток. Все обследованные нами 50 пациенток с платинорезистентным раком яичников были распределены на две группы по 25 человек. В первой группе была назначена паллиативная химиотерапия, во второй группе — гормонотерапия. Ответ на паллиативную химиотерапию составил 28 %. В первой и во второй группе время до прогрессирования — 6 и 4 мес., а медиана выживаемости — 10 и 9 мес. соответственно. У пациенток первой группы была зарегистрирована гематологическая (64 %) и негематологическая токсичность (36 %). Качество жизни оценивалось по результатам опросника EORTC QLQ-C30. Проведенное нами исследование подтвердило, что качество жизни играет более важную роль у пожилых пациентов, чем достижение лучшего клинического эффекта путем назначения бесконечного количества курсов химиотерапии.

Ключевые слова: платинорезистентный рак яичников, пожилые больные, паллиативное лечение.

UDC 61:378.147:811.111

V. G. Dubinina, O. V. Kuznetsova, A. I. Rybin

PALLIATIVE MANAGEMENT OF PLATINUM RESISTANT OVARIAN CANCER IN ELDERLY PATIENTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Ovarian cancer occupies the leading place in the structure of mortality of women reproductive system cancer. Its frequency increases with age and reaches a peak at 75–80 years. Ovarian cancer is considered as a prolonged chronic disease with frequent relapses, followed by full or partial remission. The patient, achieved complete remission after chemotherapy treatment first line with the inclusion of preparations of platinum and have a relapse occurred earlier than 6 months, is the group with the platinum-resistant ovarian cancer (PROC). The correct choice of drugs for palliative therapy resistant ovarian cancer helps to minimize the symptoms of the disease, and complications of chemotherapy, as well as to ensure a good quality of life of patients.

Materials and methods. We examined 50 elderly patients with PROC. First group (n=25) received palliative chemotherapy (docetaxel, irinotecan, carboplatin, cisplatin). Second group (n=25) received palliative hormonal therapy (tamoxifen). Assessment of the quality of life was done on questionnaire EORTC QLQ-C30.

Results. The level of response to palliative monochemotherapy was less than 28%. In the first group: time to progression — 6 months, survival median — 10 months. In the first group was registered haematological (64%) and nonhematological toxicity (36%). In the second group: time to progression — 4 months, survival median — 9 months, hematological and nonhematological manifestations were not registered. According to the survey questionnaire EORTC QLQ-C30 indicators of physical activity, “social functioning” were higher in group II. “Cognitive functioning” and the interest was equally low in both groups. “Financial difficulties” in patients of group I were 3 times as much than in group I.

Conclusions. Our study confirmed that the quality of life is most important criterion in elderly patients than the achievement of a better clinical effect by the appointment of a number of chemotherapy courses.

Key words: platinum-resistant ovarian cancer, elderly patients, palliative treatment.

Введение

В настоящее время рак яичников по-прежнему занимает ведущее место в структуре смертности от онкогинекологических

заболеваний. Рак яичников, как правило, развивается у женщин в постменопаузальном периоде, наиболее часто в интервале от 50 до 75 лет. Его частота увеличивается

с возрастом и достигает пика в 75–80 лет. Несмотря на то, что в последние годы значительно расширились возможности терапевтического лечения за счет появления



новых цитостатических препаратов и более частого использования таргетной терапии, уровень заболеваемости раком яичников остается стабильно высоким [3; 7]. Новейшие достижения в химиотерапии и хирургии способствуют улучшению общей выживаемости больных. Однако использование современных мощных цитостатических препаратов сопряжено с развитием частых побочных реакций и осложнений химиотерапии, что значительно ухудшает качество жизни больных на фоне проведения специального лечения и повышает риск смерти не от прогрессирования заболевания, а от осложнений химиотерапии, особенно у пожилых больных [2; 3; 7; 10; 11].

Многие онкологи рассматривают рак яичников как длительное хроническое заболевание с частыми рецидивами, следующими за полными или частичными ремиссиями. Именно поэтому основным правилом лечения рака яичников остается назначение комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов с оптимальным соотношением эффективности и безопасности [6; 7].

«Идеальный» цитостатический препарат должен отвечать следующим обязательным критериям:

- 1) эффективность, которая проявлялась бы по меньшей мере стабилизацией болезни;
- 2) управляемая и некумулятивная токсичность;
- 3) отсутствие перекрестной токсичности, в частности с препаратами платины;
- 4) профиль переносимости и удобство применения, которые обеспечивали бы минимальное влияние на образ жизни пациенток с рецидивирующим раком яичников [5].

Согласно существующим европейским и мировым стандартам лечения рака яичников, оптимальной схемой химиотерапевтического лечения

первой линии является комбинация «паклитаксел+препарат платины», ранее называемая «золотым стандартом» лечения рака яичников. В качестве препарата платины чаще всего химиотерапевты назначают карбоплатин, в меньшей степени — цисплатин [4–6; 9; 12]. Пациентки, у которых был ответ на первичную терапию «паклитаксел + препарат платины» и случился рецидив через 6 мес. и более после окончания терапии, относятся к платиночувствительной группе. Они имеют определенную вероятность ответа на терапию второй линии другими препаратами и, как правило, большую общую продолжительность жизни. Больные, достигшие полной ремиссии после проведения курсов химиотерапии первой линии с включением препаратов платины и у которых рецидив наступил ранее чем через 6 мес., входят в группу с резистентным раком яичников. Пациентки, у которых не было отмечено эффекта от проведения первой линии химиотерапии с включением производных платины, а также пациентки, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии, относятся к группе рефрактерного рака яичников [5–7; 14].

Лечение резистентного рака яичников является камнем преткновения химиотерапевтов уже не один год. Правильный выбор препаратов второй линии терапии резистентного рака яичников помогает минимизировать симптомы заболевания и осложнения химиотерапии, а также обеспечить хорошее качество жизни пациенток, особенно с учетом возраста больных и наличия сопутствующей патологии [6; 10]. Как известно, пожилые пациенты имеют пониженную толерантность к цитостатикам и одновременно высокую частоту осложнений и побочных реакций химиотерапии. Напри-

мер, известно, что пожилые люди употребляют мало жидкости, особенно когда плохо себя чувствуют, что сопряжено с низкой толерантностью к дегидратации. Таким образом, при назначении им производных платины, особенно цисплатина, необходимо значительно увеличить объем регидратации, что при этом может привести к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск развития непереносимой кардиальной или неврологической токсичности, а также риск смерти от них у пожилых пациенток выше, чем у молодых [1; 8; 10; 13]. В связи со всеми упомянутыми факторами ведение пожилых пациенток с платинорезистентным раком яичников должно быть, в первую очередь, индивидуализировано.

Материалы и методы исследования

Для определения оптимальной тактики ведения пожилых больных с платинорезистентным раком яичников мы обследовали 50 пациенток. Средний возраст больных составил 75 лет. Все пациентки находились под наблюдением и на лечении в Одесском областном онкологическом диспансере в период с 2009 по 2012 гг. Диагноз — рак яичников — был верифицирован на основании проведенного гистологического и иммуногистохимического исследования. Оценка эффекта лечения проводилась после каждого 2-го курса химиотерапии в объеме КТ-ОМТ, СА-125 и обязательное цитологическое исследование. Пациентки были распределены в две группы по 25 человек. Первая группа — больные с платинорезистентным раком яичников, у которых не был зарегистрирован объективный ответ от химиотерапии второй линии и была назначена химиотерапия третьей линии в паллиативном режиме. Вторая группа — пациентки с платино-



резистентным раком яичников, у которых не был зарегистрирован объективный ответ от химиотерапии второй линии и была назначена паллиативная гормонотерапия. В качестве химиотерапии второй линии пациенткам вводили ранее до начала наблюдения цитостатики в монорежиме (топотекан, гемзар, пероральный этопозид, липосомальный доксорубин, оксалиплатин). В свете представлений о раке яичников как о хронически рецидивирующем, длительно текущем заболевании, топотекан, назначаемый во второй линии терапии, способен значительно увеличить бесплатиновый промежуток, что позволяет повысить в дальнейшем эффективность платиновой реиндукции. Оптимизации последующей реиндукции способствует и отсутствие перекрестной резистентности топотекана к препаратам платины и паклитакселу [12; 13]. В качестве химиотерапии третьей линии пациенткам вводили в монорежиме цитостатики (доцетаксел, иринотекан, карбоплатин, цисплатин), ранее не использованные в качестве второй линии [5; 6]. Для оценки качества жизни и изучения взаимосвязи между изменениями в физическом здоровье и качестве жизни пациенткам обеих групп было предложено заполнить опросник EORTC QLQ-C30 [7; 10]. Пациентки первой и второй групп заполняли опросник EORTC QLQ-C30 одновременно через один и тот же промежуток времени, соответствующий двум курсам монокимиотерапии. Опросник EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RF), эмоциональное функционирование (EF), когнитивное функционирование (CF), социальное функционирование (SF); 3 шкал симптоматики: слабость (FA), тошнота/рвота (NV) и

боль (PA); шкалы общего качества жизни (QL); 6 одиночных пунктов: одышка (DY), нарушение сна (SL), анорексия (AP), констипация (CO), диарея (DI), финансовые затруднения (FI). Высокие значения функциональных шкал отражают высокий/здоровый уровень функционирования, в то время как высокие значения симптоматических шкал показывают, насколько выражены клинические симптомы рака. Для математической обработки полученных данных использовалось счетное руководство Scoring manual EORTC.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ответа на паллиативную монокимиотерапию у пациенток первой группы составил 28 %, при этом средняя продолжительность времени до прогрессирования — 6 мес., а медиана выживаемости — 10 мес. Что касается безопасности, то в первой группе была зарегистрирована как гематологическая, так и негематологическая токсичность у 64 и 36 % пациенток соответственно. Основными проявлениями гематологической токсичности на фоне паллиативной химиотерапии были: нейтропения III–IV степени и анемия II–III степени, тромбоцитопения I степени, особенно у пациенток, которым проводили химиотерапию доцетакселом и карбоплатином. Негематологическая токсичность в первой группе проявлялась в основном нейротоксичностью II–III степени у 72 % пациенток, принимающих доцетаксел, цисплатин или карбоплатин. Кардиотоксичность I и II степени была зарегистрирована у 16 и 8 % больных первой группы соответственно на фоне проведения монокимиотерапии доцетакселом и цисплатином, что, с одной стороны, связано с непосредственным токсическим влиянием цитостатика на миокард, а с дру-

гой — является следствием увеличения преднагрузки на фоне обязательной пре- и постгидратации при введении цисплатина. Нефротоксичность I и II степени была зарегистрирована у 28 и 12 % больных первой группы соответственно на фоне проведения монокимиотерапии карбоплатином и цисплатином. Токсический энтероколит I степени был зарегистрирован у 8 % больных первой группы на фоне проведения монокимиотерапии иринотеканом. Одна пациентка 76 лет умерла на фоне нарастающих явлений гематологической (нейтропения IV степени) и негематологической нефротоксичности, что составило 4 %.

Пациенткам второй группы в качестве метода выбора паллиативной терапии была назначена гормонотерапия антиэстрогенами (тамоксифен по 20 мг в сутки *per os*) на фоне адекватного поддерживающего ухода. Распределение пациенток по группам не зависело от тяжести состояния, степени распространенности злокачественного процесса, предположительного эффекта на последующую терапию, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, а также от желания самой больной, т. е. отказа от последующих курсов химиотерапии. Средняя продолжительность времени до прогрессирования у пациенток второй группы составила 4 мес., а медиана общей выживаемости — 9 мес. Гематологические и негематологические проявления у пациенток второй группы не были зарегистрированы в виду того, что им не назначали курсы химиотерапии.

При оценке качества жизни пожилых больных с платинорезистентным раком яичников на фоне различных видов паллиативного лечения нами были выявлены изменения, представленные в табл. 1.



Таблица 1

Показатели опросника EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	Первая группа	Вторая группа	p
Общее состояние здоровья	40,3±1,6	44,2±1,6	>0,05
Физическое функционирование	41,1±1,4	52,8±2,2	<0,05
Ролевое функционирование	44,4±1,9	51,3±2,7	<0,05
Эмоциональное функционирование	66,0±2,1	70,8±2,6	>0,05
Познавательное функционирование	7,4±1,9	7,2±3,3	>0,05
Социальное функционирование	38,5±1,3	50,0±3,1	>0,05
Усталость	54,4±2,6	54,7±2,4	>0,05
Тошнота/рвота	36,25±0,30	7,7±0,6	<0,05
Боль	57,7±3,3	75,0±4,1	<0,05
Одышка	33,3±2,3	33,3±2,2	>0,05
Бессонница	33,3±1,2	38,5±1,3	<0,05
Снижение аппетита	44,4±2,3	25,6±1,4	<0,05
Запор	38,9±2,7	30,8±1,8	<0,05
Диарея	7,7±0,2	2,8±0,1	<0,05
Финансовые трудности	72,2±4,1	24,1±0,7	<0,05

По результатам анкетирования опросника EORTC QLQ-C30, показатели физической активности, т. е. возможность заниматься повседневными делами, были выше во второй группе пациенток, которые не принимали третью линию химиотерапии. Показатель «Социальное функционирование» также оказался выше во второй группе больных. «Познавательное функционирование», отвечающее за концентрацию внимания, интерес к окружающему, были одинаково низкими как в первой группе, так и во второй. Среди симптомов автоматических шкал значительное увеличение выявлено по шкале «Боль» во второй группе 75,0±4,1, меньшее — в первой группе 57,7±3,3. По шкале «Усталость» значительных изменений в двух группах не наблюдалось. «Тошнота/рвота» и «Снижение аппетита» в 2 раза чаще наблюдались в первой группе. «Финансовые затруднения» у пациентов первой группы были в 3 раза больше по сравнению со второй группой. Показатели заключительных пунктов опросника EORTC QLQ-C30 «Общее состояние здоровья» и «Качест-

во жизни» были выше у пациентов второй группы.

Выводы

Выбор тактики ведения пожилой пациентки с платино-резистентным раком яичников зависит от множества факторов и может заключаться в проведении 8–10 курсов химиотерапии с последовательной сменой цитостатика или паллиативной гормонотерапии. Независимо от изначально выбранной схемы, после 2–4 циклов химиотерапии необходимо определить, приносит ли она пользу пациентке. В случае первичного прогрессирования опухоли после последовательного применения двух схем химиотерапии без признаков клинической пользы вероятность эффективности дальнейшего лечения ниже. При этом назначение последующих курсов химиотерапии сопряжено с увеличением процента гематологической и негематологической токсичности, а также появления риска смерти не от прогрессирования заболевания, а от данной токсичности. Принятие решения относительно поддерживающего ухода, назначения

дополнительной терапии или участия в клиническом исследовании должно быть хорошо обдуманно и максимально индивидуализировано. В конечном итоге паллиативная терапия платинорезистентного рака яичников у пожилых пациентов должна быть терапией «спасения» — эффективной, но минимально токсичной и не ухудшающей качество жизни больных. Проведенное нами исследование подтвердило, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным у пожилых пациентов, чем достижение лучшего клинического эффекта путем назначения бесконечного количества курсов химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Химиогормонотерапия в комбинированном лечении распространенного рака яичников / Г. В. Бондарь, Н. Ю. Лисовская, О. В. Кайряк [и др.] // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. — 2009. — № 2. — С. 33–35.
2. Клиническая онкогинекология : рук. для врачей / К. И. Жордания [и др.] ; под ред. В. П. Козаченко. — М. : Медицина, 2005.
3. Максимов С. Я. Таргетная терапия при раке яичников / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 267–273.
4. Новикова Е. Г. Неoadъювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против» / Е. Г. Новикова, И. А. Корнеева // Современная онкология. — 2003. — № 5. — С. 11–17.
5. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. — М. : Практ. медицина, 2011.
6. Свинцицкий В. С. Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування / В. С. Свинцицкий, Л. І. Воробйова // Онкологія. — 2012. — Т. 1, № 12. — С. 52–56.
7. Урманчеева А. Ф. Практическая онкогинекология : избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндин, В. М. Моисеенко // Центр ТОММ. — СПб., 2008.
8. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival / A. Halon, V. Materna, M. Drag-Zalesinska [et al.] // Patholo-



gy Oncology Research. – 2011. – Vol. 3, N 17.

9. *Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup* / M. A. Bookman, M. F. Brady, W. P. McGuire [et al.] // *J. Clinical Oncology*. – 2009. – N 27.

10. *ESMO Handbook of cancer in the senior patient* / D. Schrijvers, M. Aapro, B. Zakotnik [et al.] // Informa healthcare. – N. Y.; L., 2010.

11. Дусаи Ф. Дж. Клиническая онкогинекология / Ф. Дж. Дусаи, У. Крисман. – М. : Практ. медицина, – 2012.

12. *Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial Ovarian carcinoma: Application forward a dynamic disease state model of ovarian cancer* / S. Dison, M. Hensley, E. Poynton [et al.] // *J. Clin Oncology*. – 2002. – N 20. – P. 1238–1247.

13. *Jelovac D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer* / D. Jelovac, D. K. Armstrong // *CA Cancer J Clin*. – 2011. – N 61 (3). – P. 183–203.

14. *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse* / E. Pujade-Lauraine, U. Wagner, E. Aavall-Lundqvist [et al.] // *Clin Oncol*. – 2010. – N 28. – P. 3323–3329.

REFERENCES

1. Bondar G.V., Lysovskaya N.Yu., Kaiyrak O.V. et al. Chemotherapy and hormonal therapy of advanced ovarian cancer. *Problems of modern medical science and education* 2009; 2: 33-35.

2. Zhordanya K.I., Kozachenko V.P. et al. *Clinical oncogynecology. Guidance for doctors*. M., Medicine, 2005.

3. Maximov S.Ya., Guseynov K.D. Target therapy of ovarian cancer. *Practical oncology* 2010; 11 (4): 267-273

4. Novikova E.G., Korneeva I.A. Neoadjuvant chemotherapy in malignant tumors of ovarian: "pros" and "cons". *Modern Oncology* 2003; 5: 11-17.

5. Perevodchikova N.I. Chemotherapy guide of malignant tumors. M: Practical medicine, 2011.

6. Svyntsytskyi V.S., Vorobyeva L.I. Malignant ovarian tumors: optimization of complex treatment. *Clinical Oncology* 2012; 12 (1): 52-56.

7. Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F. Diagnostic and treatment of ovarian cancer: guide for physicians. SPb, 2001. 48 p.

8. Halon A., Materna V., Drag-Zalesinska M. et al. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival. *Pathology Oncology Research* 2011; 17: 3.

9. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J. Clinical Oncology* 2009; 27.

10. Schrijvers D., Aapro M., Zakotnik B. et al. *ESMO Handbook of cancer in the senior patient* — Informa healthcare. New York-London, 2010.

11. Disay F.Zh., Crisman U. *Clinical oncogynecology*. Moscow, Practical medicine, 2011.

12. Dison S., Hensley M., Poynton E. et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second line therapy for recurrent epithelial Ovarian carcinoma: Application forward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J. Clin Oncology* 2002; 20: 1238-1247.

13. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61 (3): 183-203.

14. Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E. et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Clin Oncol*. 2010; 28: 3323-3329.

Поступила 10.09.2013

УДК 616.124.2-007.61-073.432.19:[616.12-008.331.1

О. І. Кадикова

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.124.2-007.61-073.432.19:[616.12-008.331.1

О. И. Кадыкова

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Статья посвящена оценке структурно-функциональных изменений миокарда и типа диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 105 больных с артериальной гипертензией, которые были поделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей. Всем больным было проведено эхокардиографическое обследование. По данным эхокардиографии, у больных при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа отмечается увеличение массы миокарда левого желудочка на 10,2 % и толщины задней стенки левого желудочка на 2,7 %. У больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа отмечается рост частоты диастолической дисфункции по 2 типу (нарушение релаксации) на 37,3 %.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.



STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIABETES TYPE 2*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Actuality. The results of epidemiologic research confirm the growth of morbidity and mortality from cardiovascular diseases, in particular, from arterial hypertension. Co morbidity of arterial hypertension and diabetes type 2 becomes more relevant for modern medicine due to similarity in pathogenic mechanisms of development. Changes in the cardiovascular system in these patients are consistent and are characterized by progressive disorders in structure and function.

The aim of this study was to evaluate the performance cardiohemodynamics and type of diastolic dysfunction in patients with hypertension and diabetes type 2.

Materials and methods. We examined 105 patients with arterial hypertension who were divided into groups depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. All patients with arterial hypertension were divided into 2 groups: the 1st one — patients with arterial hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus (n=75), the 2nd one — patients with arterial hypertension without concomitant type 2 diabetes mellitus (n=30). The average age of the arterial hypertension patients with concomitant type 2 diabetes mellitus was (63.34±2.11) years, and in the 2nd group — (65.22±1.37). The control group included 25 healthy people.

Echocardiographic studies were performed by the standard method (J. Feigenbaum, 1999) on the ultrasound machine RADMIR (Ultima PRO 30) (Kharkiv, Ukraine).

Conclusions. According to echocardiography in patients with combined hypertension and diabetes type 2 there is an increase in left ventricular mass by 10.2% and the thickness of the posterior wall of the left ventricle by 2.7%.

In hypertensive patients with diabetes type 2 there are observed: increased incidence of diastolic dysfunction by type 2 (violation of relaxation) (37.3%).

Key words: diastolic dysfunction, hypertension, diabetes type 2.

Вступ

Результати епідеміологічних досліджень підтверджують зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ) [1; 2]. Досить часто АГ поєднується з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу і стає більш актуальною для сучасної медицини внаслідок схожості патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань.

Зміни серцево-судинної системи у таких хворих послідовні та характеризуються прогресуючими порушеннями її структури та функції. Порушення діастолічної функції міокарда, втрата здатності стінок лівого шлуночка (ЛШ) до розслаблення під час діастолі у цьому разі розглядається як один із найбільш ранніх патологічних проявів. Необхідно наголосити на високій розповсюдженості діастолічної дисфункції (ДД). Так, у пацієнтів з АГ ДД міокарда ЛШ виявляється у 50–90 % випадків і тісно корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), давністю захворювання тощо [3]. У хворих на ЦД слід активно вияв-

ляти ДДЛШ для своєчасної діагностики та лікування ушкодження серця.

Останніми роками предметом досліджень клініцистів і фізіологів стали механізми розвитку ДД міокарда, визначення її ролі у прогресуванні АГ і виникненні серцевої недостатності (СН). Якщо систолічній дисфункції присвячено чимало робіт [4], тому що вона є найбільш розповсюдженою і вивченою, то про діастолічну функцію ЛШ ми знаємо порівняно небагато, незважаючи на більш ніж півсторічний етап її вивчення [5]. Значення і роль ДД у прогресуванні АГ і формуванні СН почали вивчатися лише протягом останніх трьох десятиліть. Це пояснюється відсутністю ранньої діагностики ДД, оскільки вона перебігає практично безсимптомно, тому хворі звертаються до лікаря на більш пізніх стадіях, коли розвивається вже систолічна недостатність кровообігу.

Виділяють три типи ДДЛШ серця:

— I тип діастолічного наповнення ЛШ (тип сповільненої релаксації) — гіпертрофічний, характеризується зниженням максимальної швидкості

раннього наповнення (Е), збільшенням максимальної швидкості пізнього наповнення (А), подовженням часу ізовольюметричного розслаблення (IVRT) і діастолічного потоку (DT); зменшення співвідношення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ до максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (Е/А) менше 1 розглядається як прояв помірної ДД [6; 7];

— II тип — псевдонормальний, виявляється у хворих із більш вираженими, ніж при I типі, порушеннями діастолі і характеризується підвищенням тиску в лівому передсерді. Цьому типу ДДЛШ притаманне збільшення швидкості піка Е, зменшення IVRT (внаслідок підвищення тиску в лівому передсерді), вкорочення DT і зниження швидкості піка А внаслідок підвищення жорсткості стінок ЛШ. Даний тип свідчить про ДДЛШ середньої тяжкості, може трансформуватися в I тип при зниженні переднавантаження [8];

— III тип діастолічного наповнення ЛШ серця — рестриктивний, виникає при подальшому збільшенні жорсткості ЛШ



і наростанні тиску в лівому передсерді та свідчить про тяжку ДДЛШ. Цей тип характеризується збільшенням співвідношення E/A понад 1,5–2,0, скороченням DT менше 150 мс та IVRT — менше 70 мс, виявляється, як правило, у хворих з клінічними ознаками вираженої СН [9].

Описані три типи зміни характеру трансмітрального кровотоку відображають динаміку наростання ДДЛШ серця в міру прогресування порушень розслаблення міокарда та підвищення його діастолічної жорсткості [10].

Враховуючи значущість проблеми, актуальність даного дослідження не викликає сумнівів.

Мета роботи — оцінити показники кардіогемодинаміки та тип діастолічної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ державної реєстрації 0111U001395).

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети та завдання дослідження, нами проведено комплексне обстеження 105 хворих на АГ, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному й інфарктному відділеннях КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Верифікацію діагнозу АГ проводили на підставі пере-

гляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) (2009). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями ВООЗ (1999, перегляд 2006).

Усі пацієнти з АГ були поділені на дві групи: до першої групи увійшли хворі на АГ з ЦД 2 типу (n=75), до другої — хворі на АГ без ЦД 2 типу (n=30). Середній вік хворих першої групи становив (65,45±1,08) року, а другої групи — (64,87±1,98) року. Контрольна група складалася з 25 практично здорових осіб.

Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30, Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР, мм), кінцевий систолічний розмір (КСР, мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ, мм), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП, мм). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО, см³) і кінцевий систолічний об'єм (КСО, см³) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ, %).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (R. Devereux і співавт., 1986):

$$1,04 \cdot [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)3] - [КДР]3 - 13,6.$$

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП, см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали E (см/с) і A (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення E/A (од), IVRT (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (М. Н. Алехин, В. П. Седов, 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M±m). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було вивчено вплив ЦД на показники кардіогемодинаміки у хворих на АГ за допомогою розподілу хворих на групи за наявності ЦД 2 типу: першу групу утворили хворі на АГ з ЦД 2 типу (n=75), другу — хворі на АГ без ЦД 2 типу (n=30). До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб.

Зіставлення показників кардіогемодинаміки в групах показало, що достовірних відмінностей не виявлено (p>0,05). Лише за двома показниками виявлена різниця, а саме за ТЗСЛШ та ММЛШ: ТЗСЛШ у хворих із супровідним ЦД 2 типу перевищувала таку у хворих без діабету на 2,7 %, а ММЛШ — на 10,2 % (p<0,05).

Переважає більшість хворих на ЦД 2 типу мають підвищений АТ, тому, з практичної точки зору, видається цікавим вивчення поширеності порушень діастолічної функції ЛШ у цієї категорії хворих, а також взаємозв'язків ДДЛШ із факторами ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань і патогенетичними факторами розвитку СН. Саме тому нами було вивчено діастолічну функцію міокарда ЛШ у хворих на АГ і ЦД 2 типу.

Звертали увагу на відмінності між показниками діастолічної функції ЛШ залежно від наявності ЦД: у хворих із ЦД 2 типу показник E становив (62,37±2,90) см/с, без діабету — (58,54±3,10) см/с порівняно з



**Зміни діастолічної функції міокарда лівого шлуночка
у хворих на артеріальну гіпертензію
та цукровий діабет 2 типу, M±m**

Показник	АГ + ЦД 2 типу, n=75	АГ – ЦД 2 типу, n=30	Контрольна група, n=25	p
E, мм/с	62,37±2,90	58,54±3,10	54,37±3,28	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
A, мм/с	69,96±1,70	61,30±1,60	51,82±2,23	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
IVRT, мс	106,5±2,3	104,8±1,7	101,22±6,08	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
DT, мс	223,1±10,3	218,3±11,6	215,29±11,45	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
E/A, од.	0,89±0,07	0,96±0,03	1,05±0,06	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

контролем ($p > 0,05$) (табл. 1). При ЦД 2 типу показник A дорівнював ($69,96 \pm 1,70$) см/с, а у пацієнтів другої групи — ($61,30 \pm 1,60$) см/с ($p < 0,05$). Співвідношення піків E/A, що має важливе значення у визначенні ДДЛШ, у пацієнтів з АГ виявилось менше 1 ($p < 0,05$) і достовірно відрізнялося від норми: $0,89 \pm 0,07$ у хворих із ЦД 2 типу та $0,96 \pm 0,03$ — у хворих без діабету, що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ. Показник IVRT достовірно перевищував такий у всіх хворих на АГ порівняно з контрольною групою, проте найвище його значення визначалося при поєднанні з ЦД 2 типу — ($106,5 \pm 2,3$) мс, тимчасом як у хворих другої групи він дорівнював ($104,8 \pm 1,7$) мс ($p < 0,05$). Визначалися відмінності між показниками часу уповільнення швидкості раннього DT, що при ЦД 2 типу становив ($223,1 \pm 10,3$) мс, а без нього — ($218,3 \pm 11,6$) мс ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу (37,3 %) ДДЛШ проявлялася типом порушення релаксації, у хворих без діабету порушення релаксації визначалося лише у 13 %, а псевдонормальний тип — у 24 %.

Отже, найменше співвідношення E/A визначалося у пацієнтів з ЦД (тип порушення релаксації), що в поєднанні з нормальними значеннями ФВ, КДР, КСР, КДО, КСО свідчить про перевагу ДДЛШ міокарда у цій групі. Не було знайдено кореляційних взаємозв'язків між параметрами ДДЛШ і показниками вуглеводного та ліпідного обміну.

При проведенні кореляційного аналізу між давністю ЦД, АГ і ДДЛШ було встановлено, що пацієнти з ДДЛШ відрізнялися більшою тривалістю серцево-судинних захворювань. Таким чином, поєднання АГ і ЦД 2 типу збільшувало частоту виникнення ознак ДДЛШ.

Висновки

1. За даними ехокардіографії, у хворих при поєднанні

артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу відзначається збільшення маси міокарда лівого шлуночка на 10,2 % і товщини задньої стінки лівого шлуночка на 2,7 %.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу відмічаються: зростання частоти діастолічної дисфункції за 2 типом (порушення релаксації) (37,3 %).

Перспективи подальших досліджень. Визначення нових патологічних аспектів розвитку та прогресування цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Динаміка* стану здоров'я народу України та регіональні особливості : аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2012. – 211 с.

2. *Діагностика, лікування та профілактика* основних кардіологічних захворювань : навч. посібник : у 2 ч. / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, М. І. Кожин [та ін.] ; за ред. О. М. Біловола, П. Г. Кравчуна ; Харківський національний медичний університет, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна. – Харків : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2010 – Ч. 1, модуль 2 : Основи внутрішньої медицини. Змістовний модуль 1. Основи діагностики, лікування та профілакти-

ки основних хвороб системи кровообігу. – Х., 2010. – 262 с.

3. *Пристром М. С.* Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению / М. С. Пристром, В. Э. Сушинский // Медицинские новости. – 2008. – № 12. – С. 17–19.

4. *Профилактика* систолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда / А. Л. Аляви, Б. А. Аляви, М. Л. Кенжаев, С. Р. Кенжаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 33–38.

5. *Механізми* формирования диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией / М. Н. Кочуева, А. С. Шалимова, Г. И. Кочуев [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 45–49.

6. *Zile M. R.* Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1953–1959.

7. *Diastolic* heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and doppler echocardiography / J. K. Oh, L. Hatle, A. Tajik, W. C. Little // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 47. – P. 500–506.

8. *Gaasch W. H.* Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. H. Gaasch, M. R. Zile // Ann. Rev. Med. – 2012. – Vol. 55. – P. 373–394.



9. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging in patients with sclerodermia / A. Vitarelli, S. Maione, Y. Conde [et al.] // *J. of Cardiac Failure*. – 2009. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 39.

10. Swedberg K. Diastolic heart failure: diagnosis and management / K. Swedberg // *J. of Cardiac Failure*. – 2012. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 256.

REFERENCES

1. Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. The dynamics of the health of the people of Ukraine and regional peculiarities. Analytical and statistical manual. K., 2012, 211 p.

2. Bilovol O. M., Kravchun P. G., Kozhin M.I. (ed.) Diagnosis, treatment and prevention of major cardiac diseases. Kharkov: Kharkov National Medical University, V.N. Karazin Kharkov National University, 2010, 262 p.

3. Pristrom M.S., Sushinskiy V.E. Diastolic myocardial dysfunction: diagnosis and treatment approaches. *Medical news* 2008; 12: 17-19.

4. Allawi A.L., Allawi B.A., Kenzhaev M.L., Kenzhaev S.R. Prevention of systolic left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndrome segment elevation ST, myocardial underwent revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2009; 4: 33-38.

5. Kochueva M.N., Shalimova A.S., Kochuev G.I., Linskaya A.V. et al. The formation mechanisms of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension. *Meditsina syogodni i zavtra* 2010; 1: 45-49.

6. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle.

N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1953-1959.

7. Oh J. K., Hatle L., Tajik A. J., Little W. C. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 47: 500-506.

8. Gaasch W.H., Zile M.R. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Ann. Rev. Med.* 2012; 55: 373-394.

9. Vitarelli A., Maione S., Conde Y. [et al.] Assessment of left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging in patients with sclerodermia. *J. of Cardiac Failure* 2009; 10: 39.

10. Swedberg K. Diastolic heart failure: diagnosis and management. *J. of Cardiac Failure* 2012; 11: 256.

Надійшла 19.09.2013

УДК 616.831-006-089.11-073.756.8

І. Ю. Кирпа, Д. В. Кубряк

КІСТОЗНІ ВОГНИЩЕВІ УТВОРЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ ТЕХНІКИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»,
Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.831-006-089.11-073.756.8

І. Ю. Кирпа, Д. В. Кубряк

КІСТОЗНЫЕ ОЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова», Днепропетровск, Украина

Проведен анализ 24 случаев использования навигационной системы Stealth Station® TREON®Plus фирмы Medtronic (США) и стереотаксической системы Zamorano-Dujovny при лечении очаговых образований головного мозга с кистозным компонентом.

Стереотаксическим методом пролечены 10 пациентов с абсцессом головного мозга, 5 — с краниофарингеомой, 3 — с анапластической астроцитомой, 2 — с метастазами, 2 — с гематомой, 1 — с эпендимомой.

Результаты лечения методом стереотаксической пункции и дренирования демонстрируют его эффективность и надежность и подтверждают преимущество этой методики в сравнении с общепринятыми хирургическими приемами.

Ключевые слова: очаговые образования головного мозга, нейронавигация, рамочная стереотаксическая биопсия, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

UDC 616.831-006-089.11-073.756.8

I. Yu. Kirpa, D. V. Kubryak

CYSTIC BRAIN LESIONS: AN EXPERIENCE OF THE STEREOTACTIC TECHNIQUE USE IN SURGERY

Dnepropetrovsk regional clinical hospital named after I. I. Mechnikov, Dnepropetrovsk, Ukraine

The aim of this study was the analysis of 24 cases when navigation system Stealth Station® TREON®Plus Medtronic (USA) and stereotactic system Zamorano-Dujovny were used in the treatment of brain lesions with cystic component.



The patients were distributed according to localization of tumors: corpus callosum — 1 patient, the medial parts of the frontal lobe — 5, thalamus — 6, occipital lobe — 1, temporal lobe — 5, sellar area — 3, third ventricle — 3.

Materials and methods. There were 15 men and 9 women. The age of patients ranged from 22 to 68 years. Karnavsky score before surgery ranged from 50 to 90 points (average $76,4 \pm 4,5$). Tumor size ranged from 2.8 to 4 cm in greatest size (mean $3,55 \pm 0,70$ cm). A comprehensive pre-operative examination included ophthalmological and neurological examination, CT and MRI of the brain. MRI was performed in 10 cases, the MR-scanner Magnetom P8 (Siemens) with a voltage of 0.2 T magnetic field. In all cases, amplification was performed intravenously by magnevist or tomovist.

Conclusions: in general, all patients who performed stereotactic treatment of cystic neoplasms discharged with improvement of neurological, cerebral state index and the average Karnavsky (from 63 points to 71 points). Histological diagnosis verification was not received in 1 case.

Key words: brain lesions, neuronavigation, frame-based stereotactic biopsy, CT, magnetic resonance imaging.

Вступ

Внутрішньомозкові кістозні вогнищеві утворення — ідеальна мішень для стереотаксичних втручань. Стереотаксична техніка пункцій абсцесів головного мозку й імплантація катетерів для їх дренивання та місцевого лікування витісняє традиційні підходи в лікуванні цього захворювання [1]. У разі невеликих, глибоких або численних осередків ця методика взагалі стає незамінною. Підґрунтям для цього є необхідність ідеально точної та максимально безпечної пункції абсцесів із захистом мозку та лікворних просторів від обсіменіння гноєм [2].

При глибоко розташованих новоутвореннях головного мозку з кістозним компонентом стереотаксична біопсія (СТБ) з подальшим встановленням резервуара Омая є провідною методикою, яка дозволяє досягти такої мети:

1. Шляхом зменшення об'єму пухлини за рахунок випорожнення кістозного вмісту досягається регрес неврологічної та загальнономозкової симптоматики у цієї категорії хворих.

2. Встановлення резервуара Омая дозволяє контролювати кістозний вміст новоутворення.

3. Стереотаксична біопсія солідної частини пухлини дає змогу у майбутньому планувати адекватне комплексне лікування цих хворих.

Мета — покращити ефективність хірургічного лікування хворих із вогнищевими утвореннями головного мозку, що містять кістозний компонент.

Матеріали та методи дослідження

Використовували навігаційну систему Stealth Station® TREON®Plus фірми Medtronic (США) та рамкову стереотаксичну техніку Zamorano-Dujovny. З лютого 2009 р. по квітень 2013 р. у відділенні церебральної нейрохірургії № 2 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» у 24 хворих проведено СТБ вогнищевих утворень головного мозку з кістозним компонентом супратенторіальної локалізації. Розподіл хворих за локалізацією новоутворень: мозолясте тіло — 1 хворий, медіальні відділи лобної частки — 5, таламус — 6, потилична частка — 1, скронева частка — 5, селярна частка — 3, ділянка третього шлуночка — 3.

Серед пацієнтів було 15 чоловіків і 9 жінок. Вік хворих коливався від 22 до 68 років. Оцінка за шкалою Карнавського до операції становила від 50 до 90 балів — у середньому ($76,4 \pm 4,5$) бала. Розміри новоутворення коливалися від 2,8 до 4 см у найбільшому вимірі — у середньому ($3,55 \pm 0,70$) см.

Комплексне доопераційне обстеження включало офтальмологічний та неврологічний огляд, комп'ютерну томогра-

фію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Проводили МРТ у 10 випадках на МР-томографі Magnetom P8 (Siemens) з напруженою магнітним полем 0,2 Тл. У всіх випадках виконували внутрішньовенне підсилення магневістом або томовістом.

Координати точки входу, траєкторії проходження біопсійної голки та місця взяття біопсії розраховували на підставі математичної обробки даних спіральної комп'ютерно-томографічної ангиографії головного мозку, виконаної за методикою, яка була розроблена в нашій клініці [3]. За 15 хв до початку сканування внутрішньовенно вводили 40 мл ультравісту-370 через периферичний катетер діаметром 1,4 мм в одну з кубітальних вен. Хворого транспортували до кабінету спіральної комп'ютерної томографії. Внутрішньовенно за допомогою інфузомата вводили 60 мл ультравісту-370 зі швидкістю 4 мл/с. На двозрізовому спіральному комп'ютерному томографі CTe-Dual, GE або чотиризрізовому TOSHIBA, система Asteon, проводили покрокове сканування у площині, паралельній до твердого піднебіння, з товщиною зрізу 1 мм. На обох томографах є спеціальний протокол сканування, головне в ньому — затримка сканування 18 с (різниця у часі між початком введення контрастної речовини і початком сканування). Одночасне контрастування па-



Розподіл хворих за гістологічною структурою

Пухлинні процеси	Кількість хворих	
	n	P±m, %
Астроцитома I–II ст.	14	17,3±3,2
Олігоастроцитома II ст.	1	0,7±0,7
Олігодендрогліома II–III ст.	6	4,3±1,7
Анапластична астроцитома III ст.	10	9,4±2,5
Гліосаркома	1	0,7±0,7
Гліобластома	27	26,6±3,7
Метастаз	10	14,4±3,0
Медулобластома	1	0,7±0,7
Лімфома	1	0,7±0,7
Нейрофіброма	1	0,7±0,7
Менінгіома	1	0,7±0,7
Епендиміома	2	1,4±1,0
Анапластична епендиміома	3	2,2±1,2
Краніофарингеома	3	2,2±1,2
Аденома гіпофіза	1	0,7±0,7
Герміома	1	0,7±0,7
Токсоплазменний енцефаліт	2	1,4±1,0
Туберкулома	3	2,2±1,2
Кавернома	3	2,2±1,2
Гліальний рубець	1	0,7±0,7
Абсцес	8	6,5±2,1
Енцефаліт	3	2,2±1,2
Не отримано гістологічної верифікації процесу	6	4,3±1,7
Усього	107	16,5±3,2

тологічного осередку і судин головного мозку дозволяє спланувати найбільш точну та безпечну траєкторію введення біопсійного інструментарію. Місце накладання тріфінанційного отвору (точка входу) вибирали відповідно до розташування патологічного осередку. Вхідження біопсійної голки проектували в опуклу частину мозкової звивини. Траєкторію ходу біопсійної канюлі обирали таким чином, щоб запобігти ушкодженню функціонально важливих ділянок і судин головного мозку.

У разі якщо важливою була не тільки евакуація кістозного вмісту, а й гістологічна верифікація процесу, ми спочатку виконували біопсію солідної частини пухлини, а після цього проводили евакуацію кістозного вмісту з можливим встановленням резервуара Омая.

Було виконано 20 втручань із використанням безрамкової стереотаксичної техніки та 4 втручання — з використанням рамкового стереотаксису.

Об'єм кісти у досліджуваній групі становив від 3 до 50 мл. Середній показник — 26,4 мл.

У 8 хворих цієї групи ми вводили резервуар Омая до кістозної порожнини з метою післяопераційного контролю кістозного вмісту новоутворення (табл. 1).

Лікування краніофарингеом. Хворі з краніофарингеомами, яким була виконана стереотаксична імплантація резервуара Омая, мали супраселярний ріст пухлини із залученням 3-го шлуночка. Відкрите оперативне втручання було пов'язане з ризиком виникнення тяжких неврологічних ускладнень. Ці хворі відмовилися від проведення відкритого оперативного втручання через можливі ускладнення. У всіх хворих були зорові, обмінно-ендокринні порушення. В одного хворого відзначалося порушення ліквородинаміки на рівні 3-го шлуночка і, як наслідок, явища гідроцефалії з розвитком

лівопівстороннього грубого геміпарезу. Двом хворим до цього вже проводилося відкрите оперативне втручання 11 років і 1 рік тому відповідно.

Усім хворим оперативне втручання виконували з використанням безрамкової стереотаксичної техніки.

При плануванні траєкторії доступу завжди враховували положення передньомозкових артерій, які, зазвичай, були припідняті та розтягнуті на передньому полюсі пухлини. Намагалися прокласти траєкторію в обхід бокових шлуночків, але одного разу це не вдалося через виражену доопераційну гідроцефалію. Сторону доступу вибирали з боку більшого розповсюдження пухлини. Після стандартної процедури тріфінанції та розкриття твердої оболонки головного

мозку, на задану глибину встановлювали дренажну трубку резервуара Омая. Довжину трубки розраховували на доопераційному етапі. Отримували для дослідження вміст кісти, з'єднували трубку з самим резервуаром.

Резервуар розташовували підшкірно на відстані 3–4 см від лінії розтину шкіри. Рану пошарово зашивали.

Троє хворих з періодичністю 1 раз на 3–4 міс. проходять процедуру евакуації кістозної рідини через резервуар Омая протягом уже 2 років.

Лікування кістозних гліом і метастазів головного мозку. У хворих з іншими кістозними процесами (табл. 2) процедура пункції та імплантації резервуара Омая була не лише лікувальною, а, насамперед, мала діагностичний характер.



Таблиця 2
Локалізація
патологічного осередку

Діагноз	Кількість хворих
Мозолясте тіло	5
Медіальні відділи лобної частки	30
Підкіркові ганглії	7
Таламус	10
Потилична частка	3
Тім'яна частка	15
Передцентральна звивина	14
Селярна ділянка	5
Ділянка 3-го шлуночка	3
Скронева частка	13
Усього	107

У всіх випадках природа кістозного процесу остаточно не була зрозумілою. Тому важливо було отримати гістологічну відповідь у поєднанні з лікувальним ефектом процедури.

Проаналізувавши показники у цій групі хворих, ми дійшли висновку, що випорожнення кісти призводить до зміщення меж пухлини, тому наступна процедура біопсії проводиться, так би мовити, вже «наосліп». Це спонукало нас розробити альтернативний підхід у СТБ кістозних новоутворень, який би дозволив скоротити час операції, зменшити травматизацію здорової мозкової тканини та зробив можливим одночасне отримання інформації про гістологічний тип пухлини та встановлення резервуара Омая.

Така методика була розроблена і запатентована [4]. Поставлене завдання розв'язувалося так: за допомогою стереотаксичної техніки (рамкової або безрамкової) на підставі отриманої тривимірної моделі спочатку виконували СТБ пухлини, при цьому пильнували, щоб не випорожнити кістозний компонент пухлини і не змінити анатомічні орієнтири. Тільки після цього проводили дре-

нування кісти та з'єднання силіконового катетера з резервуаром Омая чи просто випорожнення кісти. У разі якщо траєкторія біопсії мала проходити через кістозну порожнину, то траєкторію змінювали, навіть тоді, коли це потребувало додаткового розтину та накладання другого фрезевого отвору.

Загалом усіх хворих, яким проведено стереотаксичне лікування кістозних новоутворень, виписано з покращанням неврологічного, загальномоозкового стану та середніх показників індексу Карнавського (з 63 до 71 бала). Гістологічна верифікація діагнозу не отримана в одному випадку. Дослідження отриманого пунктату додаткової інформації про процес не давало, тому що він характеризувався ксантохромією, некротичними масами та містив певну кількість білка. Намагання ідентифікувати атипів клітини у мазках і визначити за ними тип пухлини успіху не мали.

Таким чином, стереотаксичне лікування кістозних новоутворень головного мозку має на меті:

1. Гістологічну верифікацію діагнозу.
2. Зменшення об'ємного впливу осередку шляхом дренажу кістозного вмісту і за необхідності встановлення резервуара Омая.

При досягненні поставленої мети стає можливим проведення променевого (радіотерапевтичного або радіохірургічного) лікування, поліхіміотерапії у тих випадках, коли відкрите оперативне втручання стає неможливим або пов'язане з ризиком виникнення тяжких неврологічних розладів.

Лікування абсцесів головного мозку. З використанням стереотаксичної техніки нами було прооперовано 10 хворих з абсцесами головного мозку, серед них 8 чоловіків і 2 жінки. Середній вік становив 38,2 року. Середній об'єм вмісту абсце-

су — 21,2 мл. В одному випадку діагноз було встановлено тільки при СТБ осередку. У цьому разі диференційний діагноз проводився зі злоякісною внутрішньомозковою пухлиною. Було 2 багатокамерних абсцеси. Проведено 2 рамкових і 8 безрамкових стереотаксичних втручань.

Клінічна картина характеризувалася звичним для абсцесів мозку поєднанням загальномоозкових симптомів із вогнищевими неврологічними розладами.

Комп'ютерну томографію для стереотаксичних розрахунків виконували з внутрішньовенним підсиленням за методикою, що описана вище, з ретельним дослідженням не тільки патологічного осередку, а і траєкторії проходження біопсійної голки у здоровому мозку. Важливим моментом процедури була заборона на проходження біопсійної голки через цистерни та шлуночки мозку, бо повністю виключити ретроградне потрапляння гною по штифт-каналу вздовж катетера неможливо. Мішень для пункції розташовували в центрі абсцесу, а у разі двокамерних абсцесів траєкторія пункції мала проходити через обидві камери.

У 2 випадках операцію завершували промиванням порожнини абсцесу та видаленням біопсійної голки. У 8 випадках у порожнині абсцесу ми розміщували силіконову дренажну трубку для проведення місцевої антисептичної терапії протягом 2–3 діб. Уважно стежили за об'ємом отриманого гною, а також введеної й аспірованої рідини. Пильнували, щоб кінець дренажної трубки розташовувався у «геометричному центрі» абсцесу, тому після контрольного КТ-дослідження ми або підтягували, або занурювали катетер. Промивали антисептичним розчином, який підігрівали до 37 °С.

Отриманий матеріал доправляли до бактеріологічної лабо-



раторії для виявлення збудника абсцесу та вибору адекватної антибіотикотерапії у майбутньому. До отримання результату посіву використовували антибіотики широкого спектра дії у максимальній дозі. Лише у 4 випадках вдалося ідентифікувати збудника абсцесу. У комплексі з антибактеріальним лікуванням ми проводили детоксикаційну, протинабрякову й імуностимулювальну терапію.

Інтраопераційних і післяопераційних ускладнень у цій групі хворих не відзначено. У результаті проведеного лікування усі хворі виписані зі стаціонару з позитивною динамікою, регресом загально мозкових і неврологічних розладів.

Результати лікування хворих методом стереотаксичної пункції та дренивання демонструють його ефективність і надійність, підтверджують переваги цієї методики порівняно із загальноприйнятими хірургічними прийомами.

Висновки

1. Спіральна комп'ютерно-томографічна ангиографія за спеціальною програмою з кроком 1 мм дозволяє одночасно чітко візуалізувати межі патологічного осередку та судинну систему головного мозку, що допомагає розрахувати найбільш безпечну траєкторію проходження біо-

птора для отримання позитивної гістологічної відповіді.

2. При стереотаксичній біопсії вогнищевих утворень з кістозним компонентом першим етапом слід проводити взяття матеріалу з солідної частини, а наступним — випорожнення кістозного компонента для запобігання зміщенню цілей.

3. Встановлення резервуара Омая при лікуванні кістозних вогнищевих утворень дозволяє протягом тривалого часу контролювати об'єм кістозного вмісту.

4. Стереотаксична біопсія та дренивання абсцесів головного мозку — надійний і ефективний метод лікування, що дозволяє встановлювати дренируючі системи безпосередньо до центру абсцесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Infrasellar craniopharyngioma* / X. Yu, R. Liu, Y. Wang [et al.] // *Clin. Neuro. I Neurosurg.* – 2012. – Vol. 114. – P. 112–119.

2. *Stereotactic biopsy and drainage of a brainstem abscess caused by listeria monocytogenes* / C. Beynon, J. O. Neumann, J. Bösel [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2013. – Vol. 53. – P. 263–265.

3. *Пат.* 60606 Україна, МПК А61В 10/02 Спосіб стереотаксичної біопсії вогнищевих утворень головного мозку глибоко локалізації / Л. А. Дзяк, М. О. Зорін, А. Г. Сірко, І. Ю. Кирпа, О. В. Симонова ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії

ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України». – № 201013951 ; заявл. 23.11.10 ; опубл. 25.06.2011 р., Бюл. № 12.

4. *Пат.* 60605 Україна, МПК А61В 10/02 Спосіб лікування глибоко розташованих внутрішньомозкових пухлин з кістозним компонентом / Л. А. Дзяк, М. О. Зорін, А. Г. Сірко, І. Ю. Кирпа, О. А. Марченко ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України». – № 201013951 ; заявл. 23.11.10 ; опубл. 25.06.2011 р., Бюл. № 12.

REFERENCES

1. Yu X., Liu R., Wang Y. [et al.] *Infrasellar craniopharyngioma. Clin. Neuro. I Neurosurg* 2012; 114: 112-119.

2. Beynon C, Neumann J.O, Bösel J [et al.] *Stereotactic biopsy and drainage of a brainstem abscess caused by listeria monocytogenes. Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 263-265.

3. *Pat.* 60606, Ukraine, IPK A61B 10/02 *Stereotactic biopsy method of deep brain lesions* / Dzyak L.A., Zorin M.O., Sirko A.G., Kirpa I.Yu., Simonova O.V.; applicant for a patent and patent owner The State institution "Institute of neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of AMS of Ukraine". – № 201013951; declared 23.11.10; published 25.06.2011 p. bulletin № 12.

4. *Pat.* 60605 Ukraine, IPK A61B 10/02 *Method of treated deep intracerebral tumors with cystic component* / Dzyak L.A., Zorin M.O., Sirko A.G., Kirpa I.Yu., Marchenko O.A.; applicant for a patent and patent owner The State institution "Institute of neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of AMS of Ukraine". — № 201013951; declared 23.11.10; published 25.06.2011 p. bulletin № 12.

Надійшла 20.09.2013

УДК 616.62-008.222

Ф. І. Костєв, О. В. Лук'янчук, О. М. Чайка, В. В. Сажієнко

КОМБІНОВАНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ НЕТРИМАННЯМ СЕЧІ ПРИ НАПРУЖЕННІ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ПРОЛАПСОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.222

Ф. И. Костев, О. В. Лукьянчук, А. М. Чайка, В. В. Сажиеенко
КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования была оценка эффективности комбинированных методов лечения женщин с недержанием мочи при напряжении, ассоциированном с генитальным пролапсом. Показано, что предложенный комбинированный способ лечения больных с генитальным пролапсом



имеет высокую клиническую эффективность. В частности, применение комплексного метода оперативного лечения стрессового недержания мочи, ассоциированного с генитальным пролапсом, имело более выраженное влияние на показатели величины заднего пузырно-уретрального угла: до операции — $(137,1 \pm 4,7)^\circ$ в покое, $(167,7 \pm 3,3)^\circ$ — при напряжении, после операции — $(100,8 \pm 2,9)^\circ$ в покое, $(117,3 \pm 3,2)^\circ$ — при напряжении.

Ключевые слова: генитальный пролапс, недержание мочи, липографтинг, лечение.

UDC 616.62-008.222

F. I. Kostyev, O. V. Lukyanchuk, O. M. Chayka, V. V. Sazhienko

COMBINED TREATMENTS FOR WOMEN WITH STRESS INCONTINENCE ASSOCIATED WITH GENITAL PROLAPSE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The most of the interventions carried out for the correction of stress urinary incontinence are aimed at reducing hypermobility of vesico-urethral segment by the means of a physiological mechanism consisting of muscles and ligaments of pelvic floor or increase of urethral resistance.

The study **was aimed** to evaluate the effectiveness of combined treatments for women with stress incontinence associated with genital prolapse.

The research was conducted at the ONMedU Center for Reconstructive Medicine. From 2011 to 2012 there were operated 33 women with genital prolapse and incontinence. All patients underwent examination in accordance with current clinical protocol, approved by the Ministry of Health N 330 from 15.06.2007. Treatment of all patients started on a course of training, perineal muscles using the method of biofeedback as a method of first-line treatment of the incontinence. Then 15 women were operated with the frontal and posterior colporrhaphy and urethrovesiculoplastics, the rest 18 women were operated with TVT (tension free tape) with the inclusion phase lipografting.

It is shown that the proposed combined method of treatment of patients with genital prolapse has high clinical efficacy. The integrated method for surgical treatment of stress urinary incontinence associated with genital prolapse had a more pronounced effect on the performance value urethovesical angle (before surgery — $(137.1 \pm 4.7)^\circ$, $(167.7 \pm 3.3)^\circ$ — with straining after the surgery — $(100.8 \pm 2.9)^\circ$ alone, $(117.3 \pm 3.2)^\circ$ — with tension). Thus, the combined method of treatment leads to the normalization of the anatomy of urethrovesical segment and proximal urethra, restoring a sphincter mechanism.

Key words: genital prolapse, urinary incontinence, lipografting, treatment.

Генітальний пролапс трапляється у жіночій популяції настільки часто, що, за висловом одного з провідних американських урогінекологів G. Sutkin'a, можна стверджувати про «приховану епідемію серед жінок» ("Prolapse is silent epidemic among women".) За даними останніх досліджень поширеність частоти стрессового нетримання сечі, асоційованого з генітальним пролапсом різного ступеня, ці патологічні стани виявляються у 30–45 % жінок. За іншими оцінками, у 50–80 % жінок із нетриманням сечі при напруженні наявний генітальний пролапс [1–3].

В основі нетримання сечі при генітальному пролапсі у більшості випадків лежить дислокація міхурово-уретрального сегмента, тому що наслідок цього — порушення функції сфінктерного апарату [1; 2]. Доведено, що внутрішньоміхуровий тиск не має прямої залежності від пролапсу, натомість більшу роль у детермінації клінічної картини відіграє наявність дисплазії сполучної

тканини й інших факторів уретральної підтримки [1; 3].

Більшість втручань, що здійснюються для корекції стрессового нетримання, спрямовані на зменшення гіперрухомості міхурово-уретрального сегмента шляхом реконструкції фізіологічного механізму, який складається з м'язів і зв'язок тазового дна (слінги та кольпосуспензії), або на збільшення уретрального опору (ін'єкційні агенти) [4; 5].

Для проведення парауретральних ін'єкцій запропоновано чималу кількість біологічних і неорганічних матеріалів, деякі дослідники вважають доброю альтернативою їм ліпографтинг, тобто використання жирової тканини для ремоделювання м'яких тканин, що здійснюють підтримку міхурово-уретрального сегмента [6; 7]. Добрі результати були одержані при застосуванні ін'єкцій штамових (стовбурових) клітин у рабдоміосфінктер уретри [8].

Метою дослідження була оцінка ефективності комбінованих методів лікування жінок

із нетриманням сечі при напруженні, асоційованим з генітальним пролапсом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі Центру відновлювальної та реконструктивної медицини ОНМедУ. З 2011 по 2012 рр. були прооперовані 33 жінки з пролапсом геніталій і нетриманням сечі у віці від 35 до 52 років. Тривалість захворювання у середньому становила $(4,3 \pm 0,2)$ року.

Опущення стінок піхви було виявлене у 24 (72,7 %) пацієнток, неповне випадання матки — у 7 (21,2 %). У всіх пацієнток відзначався центральний дефект пубоцервікальної фасції у вигляді цистоцеле, у 12 (36,4 %) — ректоцеле. Серед хворих переважав ІІа тип нетримання сечі за ICS [9].

Усім хворим проводили обстеження відповідно до вимог чинного клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 330 від 15.06.2007 р. [10]. За показаннями здійсню-



вали комбіноване уродинамічне дослідження з допомогою апарата «Поток-К» (Україна) для визначення імперативного компонента нетримання сечі або гіпорексії детрузора, а також для оцінки стану уретральних сфінктерів.

Лікування усіх пацієнок починали з проведення курсу тренінгу промежинних м'язів з використанням методу біологічного зворотного зв'язку як методу першої лінії лікування інконтиненції. У подальшому хворим виконували оперативні втручання у такому обсязі: 15 жінкам — передню та задню кольпорафію з уретроцистопластиком, решті 18 жінкам — додатковоTVT (tension-free vaginal tape) втручання за загальноприйнятою методикою з попереднім ліпографтингом [11]. Для цього застосовували суспензію жирового автотрансплантата у кількості 20–120 мл разом із плазмою, збагаченою тромбоцитами (залежно від ступеня змін м'яких тканин дна таза), яку вводили у м'які тканини тазового дна додатково на заключному етапі оперативного втручання за допомогою мікроканюлі діаметром 1,2 або 1,4 мм двома-чотирма проколами.

Взяття жирової тканини для подальшої автотрансплантації здійснювали таким чином. Кількома проколами пацієнтці виконували інфільтрацію підшкірно-жирової клітковини у зоні передньої черевної стінки, попереку або стегон розчином Рінгера через інфільтраційну мікроканюлю. Після цього через раніше виконані проколи за допомогою аспіраційної мікроканюлі, приєднаної до шприца ємністю 20,0 мл, проводили аспірацію жирової тканини шляхом поздовжніх рухів руки з одночасним створенням від'ємного тиску у шприці відведенням поршня. Отриману суспензію жирової тканини обробляли методом відстоювання в металевому ситі, після чого екстрагували вільні ліпіди й ін-

фільтраційний розчин. Потім жировий трансплантат переносили у шприци ємністю 50,0 мл. До обробленого жирового трансплантата додавали плазму, що багата на тромбоцити, яку отримували шляхом центрифугування крові пацієнтки з додаванням цитрату натрію в апараті SmartPReP Platelet Concentrate System (Harvest Technologies, США). У подальшому жировий автотрансплантат змішували з плазмою, багатою на тромбоцити, до отримання 5 % плазможирової суспензії та вводили у парауретральний простір за описаною вище методикою [12].

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Основними завданнями оперативного лікування генітального пролапсу з нетриманням сечі є корекція заднього міхурово-уретрального кута, звуження проксимального відділу уретри при збереженні її вільної прохідності, подовження уретри й усунення цистоцеле (ректоцеле).

Запропонована методика оперативного втручання містить як елементи субуретрального слінгу, так і заходи, спрямовані на зміцнення тазової діафрагми. Ізольоване виконання оперативного втручання за одним із цих напрямів, на нашу думку, має низьку функціональність і не дає змоги одержати задовільні результати. Так, застосування субуретрального слінгу або надлобкової цистоцервікопексії може призвести до виникнення іригаторної симптоматики й імперативного нетримання сечі за рахунок збільшення кількості ретенційної сечі. Збереження навіть мінімально вираженого цистоцеле створює хронічний осередок інфекції у нижніх сечових шляхах. Натомість зміц-

нення діафрагми таза при низькому профілі внутрішньоуретрального опору, тобто при функціональній неспроможності уретри, без створення потрібної ангуляції не може привести до повного усунення нетримання сечі.

Внаслідок оперативного лікування відновлюються анатомо-топографічні співвідношення у міхурово-уретральній ділянці, а також зміцнюється діафрагма таза. Крім того, оперативне втручання забезпечує передачу абдомінального тиску на сечовий міхур й уретру. Подальші спостереження показали, що після оперативного втручання значно покращується уродинаміка у хворих, в яких для проведення оперативного втручання застосовували ліпографтинг (рис. 1).

Крім того, застосування комплексного методу оперативного лікування стресового нетримання сечі, асоційованого із генітальним пролапсом, мало більш виражений вплив на показники заднього міхурово-уретрального кута: до операції — $(137,1 \pm 4,7)^\circ$ у спокої, $(167,7 \pm 3,3)^\circ$ — при напруженні; після операції — $(100,8 \pm 2,9)^\circ$ у спокої, $(117,3 \pm 3,2)^\circ$ — при напруженні. Описані зміни є статистично значущими ($p < 0,05$).

З наведених графіків видно, що у пацієнок превалював стрімкий і переривчастий тип урофлуометричних кривих.

Подальший аналіз показав, що в основній групі після оперативного втручання було досягнуто кращих клінічних результатів (табл. 1).

Зокрема, при застосуванні комбінованого методу лікування значно зменшувалися показники максимальної швидкості сечовипускання при одночасному зростанні часу сечовипускання (див. табл. 1) і прискорення потоку сечі. При цьому у пацієнок II групи позитивна динаміка урофлуометричних показників була більш вираженою, що свідчить про



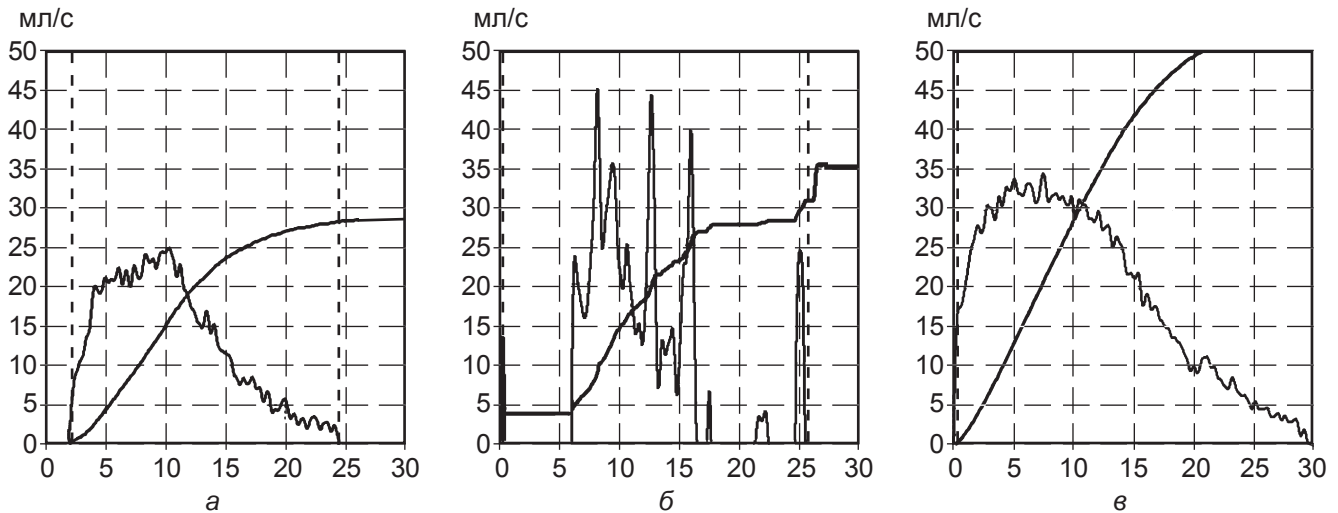


Рис. 1. Динаміка урофлуорографічних показників протягом терміну лікування:
а — після операції, б — до операції при напруженні, в — норма

ефективність запропонованого методу.

Слід зазначити, що незважаючи на малий розмір досліджуваної вибірки, спостережувані відмінності є значущими — внаслідок застосування методу вдалося зменшити максимальну швидкість сечовипускання (Q_{max}) з $(41,9 \pm 3,2)$ до $(25,7 \pm 1,4)$ мл/с при збільшенні часу сечовипускання з $(9,9 \pm 0,6)$ до $(24,5 \pm 1,2)$ с. Для оцінки клінічної ефективності запропонованого методу доцільне проведення лонгітудинального когортного дослідження на репрезентативній вибірці хворих.

Висновки

1. Запропонований комбінований спосіб лікування хворих на генітальний пролапс впливає на основні ланки патогенезу, приводить до нормалізації

топографо-анатомічного стану уретровезикального сегмента і проксимальної частини уретри, відновлюючи єдиний сфінктерний механізм.

2. Застосування автотрансплантації жирової тканини в поєднанні з плазмою, багатою на тромбоцити, у парауретральну клітковину дозволило значно покращити функціональні результати оперативних втручань, зокрема зменшити максимальну швидкість сечовипускання (Q_{max}) з $(41,9 \pm 3,2)$ до $(25,7 \pm 1,4)$ мл/с при збільшенні часу сечовипускання з $(9,9 \pm 0,6)$ до $(24,5 \pm 1,2)$ с.

3. Широке застосування методу комбінованої терапії генітального пролапсу у жінок із використанням автотрансплантації жирової тканини та збагаченої тромбоцитами плазми потребує подальших досліджень.

Таблиця 1

Урофлуометричні показники у групах порівняння

Група	Максимальна швидкість сечовипускання (Q_{max}), мл/с	Час сечовипускання, с
I, n=18		
До лікування	$39,3 \pm 2,8$	$10,2 \pm 0,8$
Після лікування	$28,9 \pm 2,4^*$	$20,3 \pm 1,1^*$
II, n=15		
До лікування	$41,9 \pm 3,2$	$9,9 \pm 0,6$
Після лікування	$25,7 \pm 1,4^*$	$24,5 \pm 1,2^*$

Примітка. * — відмінності є статистично значущими.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. Н. Оперативное лечение уrogenитального пролапса влагалитическим доступом : практ. руководство / В. Н. Запорожан, А. А. Процепко. — Одесса : Одес. мед. ун-т, 2010. — 157 с.
2. Symptomatic urinary tract infections after surgery for prolapse and/or incontinence / G. Sutkin, M. Alperin, L. Meyn [et al.] // Int Urogynecol J. — 2010. — Vol. 21 (8). — P. 955–961.
3. Onwude J. L. Genital prolapse in women / J. L. Onwude // Clin Evid (Online). — 2012 — pii: 0817.
4. Maher C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women / C. Maher, B. Feiner, K. Baessler // Cochrane Database Syst Rev. — 2010. — Vol. 4. — CD004014.
5. Prise en charge laparoscopique des prolapsus genitaux par suspension laterale au moyen d'une prothese: une serie de 377 cas / I. Eperon, C. Luyet, M. Yaron [et al.] // Rev Med Suisse. — 2011. — Vol. 7 (314). — P. 2084–2088.
6. The role of biologics in pelvic floor surgery / M. Ahmad, P. Sileri, L. Franceschilli, M. Mercer-Jones // Colorectal Dis. — 2012. — Vol. 14, Suppl. 3. — P. 19–23.
7. Шукін Д. В. Современные тенденции в лечении стрессового недержания мочи у женщин / Д. В. Шукін // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 76–79.
8. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin / F. Gorlero, M. Glorio, P. Lorenzi [et al.] // Int Urogynecol J. — 2012. — Vol. 3. — P. 715–722.
9. Foldspang A. The International Continence Society (ICS) incontinence definition: is the social and hygienic



aspect appropriate for etiologic research? / A. Foldspang, S. Mommsen // *J Clin Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50 (9). – P. 1055–1060.

10. Про удосконалення надання урологічної допомоги населенню України : Наказ МОЗ України від 15.06.2007 № 330 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070615_330.html

11. *Periurethral* injection therapy for urinary incontinence in women / R. Pickard, J. Reaper, L. Wyness [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – Vol. 2. – CD003881.

12. Пат. № 66402 Україна МПК (2011) А61В 17/00 Спосіб обробки жирової тканини для подальшого використання як аутотрансплантату / В. Г. Дубініна, В. В. Сажієнко, О. В. Лук'янчук, С. Г. Четверіков ; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – № u201114126 ; заявл. 30.11.2011 ; опубл. 26.12.2011, Бюл. № 24.

13. Боровиков В. В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В. В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

REFERENCES

1. Zaporozhan V.N., Protsepko A.A. The surgical treatment of urogenital prolapse, vaginal access [Pract. man-

ual]. O. The Odes. Medical University, 2010. 157 p. [Russian].

2. Sutkin G., Alperin M., Meyn L. et al. Symptomatic urinary tract infections after surgery for prolapse and/or incontinence. *Int Urogynecol J.* 2010; 21 (8): 955-961.

3. Onwude J.L. Genital prolapse in women. *Clin Evid (Online).* 2012. pii: 0817

4. Maher C., Feiner B., Baessler K. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4. CD004014.

5. Eperon I., Luyet C., Yaron M., Dubuisson J., Dubuisson J.B. Prise en charge laparoscopique des prolapsus genitaux par suspension laterale au moyen d'une prothese: une serie de 377 cas. *Rev Med Suisse.* 2011; 7 (314): 2084-2088.

6. Ahmad M., Sileri P., Franceschilli L., Mercer-Jones M. The role of biologics in pelvic floor surgery. *Colorectal Dis.* 2012; 14 Suppl. 3: 19-23.

7. Shchukin D. Modern trends in the treatment of stress incontinence in women. *International Journal of Medicine* 2006; 3: 76-79 [Russian].

8. Gorlero F., Glorio M., Lorenzi P., Bruno-Franco M., Mazzei C. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with appli-

cation of platelet-rich fibrin. *Int Urogynecol J.* 2012; 3: 715-722.

9. Foldspang A, Mommsen S. The International Continence Society (ICS) incontinence definition: is the social and hygienic aspect appropriate for etiologic research. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50 (9): 1055-1060.

10. Mandate issued on 15.06.2007 N 330 "About the improvement of urologic care for the population of Ukraine" Electronic resource. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070615_330.html [Ukrainian].

11. Pickard R., Reaper J., Wyness L., Cody D.J., McClinton S., N'Dow Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *J. Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2. CD003881.

12. Patent of Ukraine N 66402 IPC (2011) А61В 17/00 The method of fat tissue processing for further use as autotransplant. V.G. Dubinina, V.V. Zazhienko, O.V. Lukyanchuk, S.G. Chetverikov Owner: Odessa State Medical University Application № u201114126, doa 30.11.2011 Published on 26.12.2011, B. N 24 [Ukrainian].

12. Borovikov V.V. STATISTICA: the art of computer data analysis. St. Petersburg: Piter, 2001. 656 p. [Russian].

Надійшла 1.04.2013

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук, Н. Г. Горовенко, А. Р. Бабочкіна

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА G10976A ГЕНА *FVII* ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНІЙ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна,

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії
імені М. М. Амосова НАМН України», Київ, Україна

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук, Н. Г. Горовенко, А. Р. Бабочкіна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА G10976A ГЕНА *FVII* ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

ГУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна,

ГУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН
України», Київ, Україна

В результате проведенного исследования 138 пациентов с протезированными клапанами сердца (мужчин 64,5 %, женщин 35,5 %, средний возраст (51,1±1,2) года) определена частота генотипов 10976GG, 10976GA та 10976AA полиморфного варианта G10976A гена *FVII*, которая составила 81,16, 18,12 и 0,72 % соответственно. У 98 пациентов изучено влияние полиморфного



варіанта G10976A гена *FVII* на ступінь гіпокоагуляції і величину дози варфарину на початковому етапі антикоагулянтної терапії. При порівняльному аналізі частот генотипів поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* між підгрупою пацієнтів А (n=22), у яких на початковому етапі підбору дози варфарину спостерігалися епізоди надмірної гіпокоагуляції, і підгрупою пацієнтів В (n=76), у яких рівень міжнародного нормалізованого відношення не виходив за межі цільових значень, достовірної різниці не виявлено. У пацієнтів з генотипом 10976GG середня суточна доза варфарину становила (3,50±0,17) мг, а у пацієнтів з генотипом 10976GA — (2,88±0,38) мг. Асоціація поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* з величиною дози варфарину не виявлена.

Ключові слова: варфарин, міжнародне нормалізоване відношення, доза, ген, поліморфізм.

UDC 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

I. V. Maliarchuk, N. G. Gorovenko, A. R. Babochkina

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF G10976A POLYMORPHIC VARIANTS OF *FVII* GENE WITH WARFARIN ANTICOAGULANT THERAPY

SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS", Kyiv, Ukraine,

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine,

SI "M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

Warfarin is a widely used anticoagulant with a narrow therapeutic index and large interpatient variability in the dose required to achieve target anticoagulation.

The aim of this study was to investigate the impact of *FVII* polymorphism (G10976A, rs6046) on international normalized ratio (INR) values changes and dose warfarine.

Materials and Methods. The study included 138 patients with heart valve replacement (64.5% male, 35.5% women, average age (51.1±1.2) years). 98 patients received warfarine treatment from initial dose of 5 mg/day. Subgroup A (n=22) — patients with INR values out of therapeutic range and subgroup B (n=76) patients with INR values from 2.5 to 3.5.

For determination of polymorphic variant G10976A of *FVII* gene the method of PCR-RFLP has been used.

Results. The frequencies of 10976GG, 10976GA and 10976AA genotype among the patients group were 81.16%, 18.12% та 0.72%, respectively. The significant differences in subgroups A and B for G10976A polymorphic variant were not found. The mean daily dose of warfarine was (3.50±0.17) mg in patients with 10976GG genotype and (2.88±0.38) mg with 10976GA genotype. The significant differences were not found for warfarine dose with G10976A polymorphic variant of *FVII* gene.

Conclusions. We have not found effect of *FVII* polymorphism on INR values changes and warfarine dose in patients with heart valve replacement.

Key words: warfarine, INR, dose, gene, genotype.

Основну небезпеку для життя хворих зі штучними клапанами серця становлять тромбоемболічні ускладнення, джерелом яких є тромби, що утворюються на поверхні протеза клапана. Встановлено, що тривалий прийом непрямих антикоагулянтів (НАК) в індивідуально підібраній дозі сприяє значному зменшенню ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень [1]. Так, метааналіз S. Cannegieter і співавт. (1994), що включав більше 13 000 хворих зі штучними клапанами серця, показав на 75 % зниження ризику тромбоемболічних ускладнень при терапії НАК [2]. Найчастіше з цієї групи препаратів використовується варфарин [3]. Він блокує активацію вітамін К-залежних факторів коагуляції, а саме факторів II, VII, IX, X, а також антикоагулянтних протеїнів С та S.

Відомо, що фактор VII (FVII), або проконвертин, є одним із

ключових у каскаді згортання крові. В активному стані фактор VIIa взаємодіє з фактором III, що приводить до активації факторів IX та X системи згортання крові, тобто FVII бере участь в утворенні кров'яного згустка. Зниження концентрації проконвертину в плазмі крові приводить до сповільнення каскаду тромбоутворення за зовнішнім шляхом згортання крові, що веде до стану часткової гіпокоагуляції. На рівень проконвертину в плазмі крові впливають як зовнішні фактори, так і генетичні [4], зокрема поліморфізм гена *FVII*.

Ген *FVII* кодує фактор VII і локалізований на довгому плечі хромосоми 13 (13q34). Сьогодні відомо кілька поліморфних варіантів гена *FVII*, що асоційовані зі зниженням концентрації фактора VII у плазмі крові [5; 6]. Серед них найбільш вивчений поліморфний варіант G10976A гена *FVII* (rs6046),

більш відомий у літературі як поліморфізм R353Q, що характеризується заміною гуаніну (G) на аденін (A) у 353-му кодоні, результатом якої є заміна амінокислоти аргініну (R) на глутамін (Q) у послідовності білка [7]. У дослідженні D. Girelli et al. (2000) було показано, що у пацієнтів із генотипом 10976AA за поліморфним варіантом G10976A гена *FVII* середня концентрація фактора VIIa в плазмі крові була на 72 % нижчою, ніж у осіб із генотипом 10976GG, при генотипі 10976GA відмічали проміжні значення [8].

У літературі наведено дані про результати досліджень, в яких показано вплив поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* на підбір дози варфарину, але ці результати суперечливі [9; 10]. В Україні таких досліджень не проводилося. Тому **метою** нашого дослідження було провести аналіз впливу



поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* на ступінь гіпокоагуляції та підбір дози варфарину.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення частоти генотипів за поліморфним варіантом G10976A гена *FVII* було обстежено 138 пацієнтів, які перенесли операцію протезування клапанів серця й отримували терапію варфарином, із них чоловіків 64,5 %, жінок 35,5 %, середній вік пацієнтів — (51,1±1,2) року. На проведення роботи було одержано дозвіл комітету з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика.

У 98 осіб цієї групи була проведена оцінка впливу поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* на ступінь гіпокоагуляції та підбір дози варфарину на початковому етапі антикоагулянтної терапії. Враховували такі характеристики періоду підбору дози: добову дозу варфарину, необхідну для підтримки отриманого ефекту (в міліграмах) і значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Стартова доза варфарину дорівнювала 5 мг на добу. Підбір дози варфарину здійснювався до досягнення цільових значень рівня МНВ від 2,5 до 3,5. Підбраною вважали дозу, при якій цільові значення рівня МНВ підтримувались у двох послідовних аналізах. Пацієнти, в яких на початковому етапі підбору дози варфарину спостерігались епізоди надмірної гіпокоагуляції, увійшли до підгрупи А (n=22), а пацієнти, в яких рівень МНВ не виходив за межі цільових значень, до підгрупи В (n=76).

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, виділену з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипуван-

ня поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* проводили з використанням методу ПЛР-ПДРФ згідно з методикою, описаною в роботі [11] та оптимізованою до наших умов.

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 6.0 та MS Excel 2003. Для зіставлення розподілу частот генотипів між групами порівняння використовували критерій χ^2 Пірсона та критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність (при кількості досліджень менше 10). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження 138 пацієнтів визначено частоту поліморфного варіанта G10976A гена *FVII*. Частота генотипів 10976GG, 10976GA та 10976AA гена *FVII* становила 81,16, 18,12 і 0,72 %, відповідно. Частота алелів p та q дорівнювала 0,9 та 0,1 відповідно. Виходячи з отриманих частот алелів, було розраховано теоретично очікувані частоти генотипів. Зістав-

лення очікуваних частот генотипів з практично отриманими не виявило достовірної різниці ($p > 0,05$) і наводиться у табл. 1. Частота поліморфного маркера G10976A гена *FVII* достовірно не відрізнялася від частот, визначених у європейських популяціях, описаних іншими авторами [12; 13].

На наступному етапі було проведено порівняльний аналіз частот генотипів поліморфізму G10976A гена *FVII* між підгрупою пацієнтів А (n=22) та підгрупою пацієнтів В (n=76). Результати аналізу подаються у табл. 2. Достовірної різниці між підгрупами А та В не виявлено.

При аналізі впливу поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* на підбір дози варфарину встановлено, що середня добова доза у пацієнтів із генотипом 10976GG становила (3,50±0,17) мг, а у пацієнтів із генотипом 10976GA — (2,88±0,38) мг. Нами не виявлено асоціації поліморфізму G10976A гена *FVII* з величиною дози ($p > 0,05$). Отримані нами показники підтверджуються даними російських дослідників [14].

У зв'язку з тим, що фактор VII є одним із ключових у коагуляційному каскаді, вважаємо

Таблиця 1

Фактичний і теоретичний розподіл генотипів поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* при рівновазі Харді — Вайнберга, абс. (%)

Розподіл	Генотип		
	10976GG	10976GA	10976AA
Фактичний	112 (81,16)	25 (18,12)	1 (0,72)
Теоретичний	112 (81,16)	24 (17,39)	1 (0,72)
Критерій розходження χ^2	0	0,02	0

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* у підгрупах пацієнтів А і В, абс. (%)

Рівень МНВ	Генотип		
	10976GG	10976GA	10976AA
МНВ >3,5 (підгрупа А)	17 (77,3)	5 (22,7)	0 (0)
МНВ 2,5–3,5 (підгрупа В)	61 (80,3)	15 (19,7)	0 (0)
Критерій розходження χ^2	0	0	0



перспективним вивчення впливу поліморфного варіанта G10976A гена *FVII* на ступінь гіпокоагуляції та величину дози варфарину у комбінації з іншими поліморфними варіантами генів, що кодують вітамін К-залежні фактори згортання крові.

Відсутність впливу поліморфізму гена *FVII* на ступінь гіпокоагуляції та величину дози варфарину можна пояснити нечисленністю вибірки. Тому доцільним також є розширення групи дослідження.

Висновки

Отже, нами було визначено такі частоти генотипів за поліморфним варіантом G10976A гена *FVII*: 10976GG — 81,16 %, 10976GA — 18,12 % і 10976AA — 0,72 %. Не виявлено впливу даного поліморфізму на ступінь гіпокоагуляції та підбір дози варфарину у пацієнтів із протезованими клапанами серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2451–2496.
2. *Warfarin and aspirin after heart-valve replacement* / S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer, E. Briet [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 330 (7). – P. 507–508.
3. *Takahashi H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications* / H. Takahashi, H. Echizen // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2001. – Vol. 40 (8). – P. 587–603.
4. *Green F. G. Genetic determinants of arterial thrombosis*. Baillieres / F. G. Green, S. Humphries // *Clin. Haematol.* – 1994. – Vol. 7. – P. 675–692.
5. *Accurate characterization of the IVS7 repeat polymorphism of FVII gene and identification of three novel allelic forms* / M. Giansily-Blaziot, L. Flory-Pigagniol, R. Favier [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 96. – P. 95–97.
6. *Factor VII-323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: implications for the prothrombotic state and stroke risk* / V. Roldán, F. Marín, R. González-Conejero [et al.] // *Ann*

Med. – 2008. – Vol. 40 (7). – P. 553–559.

7. *A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals* / F. Green, C. Kelleher, H. Wilkes [et al.] // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biologie*. – 1991. – Vol. 11. – P. 540–546.

8. *Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease* / D. Girelli, C. Russo, P. Ferraresi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343. – P. 774–780.

9. *Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements* / C. L. Aquilante, T. Y. Langaee, L. M. Lopez [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapy*. – 2006. – Vol. 79 (4). – P. 291–302.

10. *Factor VII R353Q genetic polymorphism is associated with altered warfarin sensitivity among CYP2C9 *1/*1 carriers* / L. Mlynarsky, I. Bejarano-Achache, M. Muszkat [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 68 (5). – P. 617–627.

11. *The Arg353Gln Polymorphism Reduces the Level of Coagulation Factor VII. In Vivo and in Vitro Studies* / M. Hunault, A. A. Arbini, S. Lopaciuk [et al.] // *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology*. – 1997. – Vol. 17. – P. 2825–2829.

12. *Heywood D. Factor VII gene polymorphisms, factor VII: C levels and features of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus* / D. Heywood, M. Mansfield, P. Grant // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1996. – Vol. 75. – P. 401–406.

13. *Пушков А. А. Полиморфные маркеры ряда генов системы гемостаза и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый коронарный синдром : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук : спец. 03.01.03 «Молекулярная биология» / А. А. Пушков. – М., 2011. – 22 с.*

14. *Медико-биологические науки: достижения и перспективы : сборник материалов 1-й Всерос. науч. студенческой конф. с междунар. участием / под ред. проф., д-ра мед. наук С. И. Караса. Томск, 10–11 ноября 2011 года. – Новосиб. гос. ун-т., 2011. – 136 с.*

REFERENCES

1. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Baron-Esquivias G., Baumgartner H. Guidelines on the management of valvular heart disease

(version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2012; 33: 2451-2496.

2. Cannegieter S.C., van der Meer F.J., Briet E., Rosendaal F.R. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *New England Journal of Medicine*. 1994; 330 (7): 507-508.

3. Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001; 40 (8): 587-603.

4. Green F.G., Humphries S. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Baillieres Clinical Haematology* 1994; 7: 675-92.

5. Giansily-Blaziot M., Flory-Pigagniol L., Favier R., Farah R.A., Martin-Toutain I., Verdy E. Accurate characterization of the IVS7 repeat polymorphism of FVII gene and identification of three novel allelic forms. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 96: 95-97.

6. Roldán V., Marín F., González-Conejero R., García-Honrubia A., Martí S., Alfaro A., Valdés M., Corral J., Lip G.Y., Vicente V. Factor VII-323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: implications for the prothrombotic state and stroke risk. *Annals of Medicine* 2008; 40 (7): 553-559.

7. Green F., Kelleher C., Wilkes H., Temple A., Meade T., Humphries S. A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biologie* 1991; 11: 540-546.

8. Girelli D., Russo C., Ferraresi P., Olivieri O., Pinotti M., Friso S., Manzano F., Mazzucco A., Bernardi F., Corrocher R. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 774-80.

9. Aquilante C.L., Langaee T.Y., Lopez L.M., Yarandi H.N., Tromberg J.S., Mohuczy D. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2006; 79 (4): 291-302.

10. Mlynarsky L., Bejarano-Achache I., Muszkat M., Caraco Y. Factor VII R353Q genetic polymorphism is associated with altered warfarin sensitivity among CYP2C9*1/*1 carriers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68 (5): 617-627.

11. Hunault M., Arbini A.A., Lopaciuk S., Carew J.A., Bauer K.A. The



Arg353Gln Polymorphism Reduces the Level of Coagulation Factor VII. In Vivo and in Vitro Studies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 2825-2829.

12. Heywood D., Mansfield M., Grant P. Factor VII gene polymorphisms, factor vii: C levels and features of insulin resistance in non-

insulindependent diabetes mellitus. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 75: 401-406.

13. Pushkov A.A. Number of polymorphic markers of hemostasis genes and genetic susceptibility to the adverse flow of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Avtoreferat of dissertation for*

the degree of PhD of Biology, Moscow 2011, 22 p.

14. Medical-biological sciences: achievements and perspectives. *Sbornik materialov 1-y Vseros. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem.* Ed. by prof. MD S. I. Karas. *Tovsk, Nov. 10-11. 2011. Novosib, State Univers., 2011.* 136 p.

Надійшла 15.10.2013

УДК 612.398.132:637.14:613.287]-097.3-053.2

О. С. Прилутський, В. Г. Воробйова, Д. О. Лесніченко, К. Є. Ткаченко

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ СПЕЦИФІЧНИХ IgE ДО НЕЗБИРАНОГО МОЛОКА І МОЛЕКУЛ КАЗЕЇНУ СЕРЕД ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, Україна

УДК 612.398.132:637.14:613.287]-097.3-053.2

А. С. Прилутский, В. Г. Воробьева, Д. А. Лесниченко, К. Е. Ткаченко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE К ЦЕЛЬНОМУ МОЛОКУ И МОЛЕКУЛАМ КАЗЕИНА У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Данная работа посвящена определению уровней специфических IgE-антител к цельному коровьему молоку и казеину у детей в возрасте от 5 мес. до 15 лет, страдающих atopическим дерматитом. Для диагностики использовали первые отечественные иммуноферментные тест-системы четвертого поколения производства ООО «Укрмед-Дон».

Ключевые слова: специфический IgE, молоко коровье, казеин.

UDC 612.398.132:637.14:613.287]-097.3-053.2

O. S. Prilutsky, V. G. Vorobyova, D. O. Lesnichenko, K. Ye. Tkachenko

DETERMINATION OF THE LEVELS OF SPECIFIC IgE TO WHOLE MILK AND CASEIN MOLECULE IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE

The Donetsk National University named after M. Gorkiy, Donetsk, Ukraine

One of the leading roles in the structure of allergic diseases belongs to food allergies. One of the most common and affordable food in our society is a cow's milk. One of the major allergens that contribute to the development of IgE-dependent allergy to milk is casein.

The purpose of this paper is to describe the frequency of sensitization both to cow's milk and one of its major antigens — casein, depending on the age, and carried out by the first national ELISA test systems for the determination of IgE-antibodies to the above-mentioned allergens.

Materials and methods. We investigated the serum of 78 children between 5 months and 15 years old with allergic dermatitis. Determination of the levels of total IgE, specific IgE both to cow's milk and casein in the serums was done by the first national ELISA test systems of fourth generation. We studied the age-distribution of the levels of specific IgE, calculated Kendall's rank correlation coefficients.

Results. Diagnostically significant levels of IgE both to cow's milk and casein were revealed in (23.1±4.8)% of patients. And the dynamics of their concentration as a function of age was almost identical. It was noted the decrease of the frequency of sensitization after 10 years. Direct ($p<0.05$) strong significant correlation link between the levels of specific IgE-antibodies to cow's milk and casein was estimated ($\tau=0.763$).

Conclusions. It is appropriate and promising to use the first national ELISA test systems of the fourth generation for the diagnosis of specific sensitization to cow's milk and casein.

Key words: specific IgE, cow's milk, casein.

Поширеність алергічних захворювань, у тому числі аліментарного генезу, стрімко зростає в усьому світі. Тому сьогодні розробка нових вискоєфективних молекулярних методів

діагностики та лікування алергії є, як ніколи, актуальною та затребуваною.

Не викликає сумніву той факт, що однією з провідних причин алергічних захворю-

вань є харчова алергія. Один із найбільш поширених і доступних продуктів харчування в нашому суспільстві — це молоко коров'яче. Аналіз даних публікацій останніх років пока-



зує, що цей продукт є одним із найперших у розвитку харчової алергії. Частота виникнення алергії до молока коров'ячого коливається і становить 0,5–7,5 % у дітей різного віку [1; 2]. Клінічні прояви різноманітні та можуть бути представлені у вигляді atopічного дерматиту, коліту, гастроезофагального рефлюксу та ін. [1]. В основі даних реакцій, насамперед, лежать патологічні імунно-алергічні механізми, що реалізуються за допомогою специфічних IgE і IgG. Проте, незважаючи на чисельність робіт, присвячених вивченню алергії на даний продукт, праці, що поглиблено досліджують вікові особливості цих реакцій у дітей, є лише в обмеженій кількості, як і ті, що одночасно описують частоту сенсibilізації до загального комплексу алергенів коров'ячого молока і до казеїну (головного термостабільного протеїну молока коров'ячого) [3; 4].

Метою цієї роботи є дослідження частоти сенсibilізації до комплексу алергенів коров'ячого молока та казеїну залежно від віку, встановленої за допомогою перших вітчизняних імунферментних тест-систем для визначення специфічних IgE-антитіл.

Матеріали та методи дослідження

Нами досліджено сироватки крові 78 дітей віком від 5 міс. до 15 років, що звернулися на прийом до центру клінічної імунології та алергології при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького, які страждають на алергічний дерматит.

Слід наголосити що визначення рівнів загального імунoglobуліну E і специфічних IgE до комплексу алергенів коров'ячого молока і молекул казеїну в сироватці крові пацієнтів здійснювалося за допомогою перших вітчизняних імунферментних тест-систем четвертого покоління ТОВ «Укрмед-Дон»

(Донецьк). До безсумнівних переваг цих систем належать можливість індивідуального підбору досліджуваних алергенів у кожного конкретного хворого, широкий діапазон вимірів від 0 до 100 МО/мл, висока чутливість, що сягає 0,1 МО/мл, та коефіцієнт варіації не більше 5 %. Важливо відмітити, що дані тест-системи за своїми технічними характеристиками відповідають усім європейським вимогам до подібних систем. Детальна характеристика використаних імунферментних тест-систем наведена в табл. 1.

Досліджували вікову частоту зустрічальності різних рівнів вищевказаних специфічних IgE ($M \pm m$ визначалися за допомогою програми Biostat, достовірності відмінностей розраховували за допомогою критерію χ^2 та кутового перетворення Фішера з поправкою Йетса).

Також було розраховано коефіцієнти кореляції (метод Кендалла) між значеннями загального IgE і специфічними IgE до молока коров'ячого, загальним IgE і специфічним IgE до казеїну, рівнями специфічного IgE до молока коров'ячого та специфічних IgE-антитіл до казеїну.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки молоко коров'яче є полікомпонентним продуктом,

нині все більше авторів приділяють увагу виявленню алергії не тільки до комплексу алергенів незбираного молока, а й дослідженню сенсibilізації до окремих його фракцій. У нашому дослідженні вивчення рівнів специфічних антитіл класу E до молока коров'ячого і до казеїну молока серед 78 дітей з алергічним дерматитом продемонструвало наявність діагностично значущих рівнів даних антитіл у 18 пацієнтів в обох випадках. Відповідно цьому кількість сенсibilізованих осіб до загального комплексу алергенів молока та до казеїну становила (23,1±4,8)%.

Згідно з даними вікового розподілу рівнів специфічних IgE до молока коров'ячого і казеїну, динаміка їх концентрації залежно від віку була практично ідентичною (табл. 2 і 3).

Аналіз зустрічальності рівнів сенсibilізації серед різних вікових груп до комплексу алергенів молока коров'ячого дав змогу виявити достовірні відмінності між даними показниками у групах дітей віком до та після 10 років ($p=0,006$) та у групах від 2 до 5 років і після 10 років ($p<0,05$). Цікаво відзначити, що аналогічне дослідження, присвячене сенсibilізації до казеїну, продемонструвало наявність достовірних відмінностей лише між показниками у дітей до та після 10 років ($p=0,006$). При цьому слід відмітити, що у дітей піс-

Таблиця 1

Характеристика імунферментного аналізу тест-системи виробництва ТОВ «Укрмед-Дон» для визначення вмісту специфічного IgE до алергенів молока коров'ячого та казеїну

Параметри	Характеристика
Принцип методу	Твердофазний, ІФА
Загальний час аналізу, год	3,5
Діапазон вимірів, МО/мл	0–100
Оптична щільність діапазону	0,04–3,50
Чутливість, МО/мл	0,1
Коефіцієнт варіації, %	не більше 5
Об'єм сироватки для дослідження у дублях, мкл	100



Частота виявлення IgE-антитіл до молока коров'ячого у дітей різних вікових груп

Група	Питома вага дітей з різними рівнями IgE-антитіл, M±m									
	Відсутність		Низький рівень		Середній рівень		Високий рівень		Усього сенсibilізовано	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
До 2 років	11	73,3±11,4	3	20,0±10,3	1	6,7±6,5	0	0,0	4	26,7±11,4
2–5 років	12	57,1±10,8**	5	23,8±9,3**	3	14,3±7,6**	1	4,8±4,7	9	42,9±10,8**
5–10 років	8	72,7±13,4	0	0,0	3	27,3±13,4	0	0,0	3	27,3±13,4
До 10 років	31	66,0±6,9*	8	17,0±5,5*	7	14,9±5,2	1	2,1±2,1*	16	34,0±6,9*
Після 10 років	29	93,6±4,4	1	3,2±3,2	1	3,2±3,2	0	0,0	2	6,4±4,4***
Разом	60	76,9±4,8	9	11,5±3,6	8	10,3±3,4	1	1,3±1,3	18	23,1±4,8

Примітка. * — достовірно ($p=0,006$) відрізняється від показників у групі після 10 років; ** — достовірно ($p<0,05$) відрізняється від показників у групі після 10 років; *** — достовірно ($p<0,04$) нижче, ніж серед усіх обстежених.

Частота виявлення IgE-антитіл до казеїну у дітей різних вікових груп

Група	Питома вага дітей з різними рівнями IgE-антитіл, M±m									
	Відсутність		Низький рівень		Середній рівень		Високий рівень		Усього сенсibilізовано	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
До 2 років	11	73,4±11,4	2	13,3±8,8	2	13,3±8,8	0	0,0	4	26,6±11,4
2–5 років	13	61,9±10,6	5	23,8±9,3	3	14,3±7,6	0	0,0	8	28,1±10,6
5–10 років	7	63,6±14,5	2	18,2±11,6	1	9,1±8,7	1	9,1±8,7	4	36,4±14,5
До 10 років	31	66,0±6,9*	9	19,1±5,7*	6	12,8±4,9*	1	2,1±2,1*	16	34,0±6,9*
Після 10 років	29	93,8±4,3	1	3,1±3,1	1	3,1±3,1	0	0,0	2	6,2±4,3**
Разом	60	76,9±4,8	10	12,8±3,9	7	9,0±3,2	1	1,3±1,2	18	23,1±4,8

Примітка. * — достовірно ($p=0,006$) відрізняється від показників у групі після 10 років; ** — достовірно ($p<0,04$) нижче, ніж серед усіх обстежених.

ля 10 років сенсibilізація реєструвалася значно рідше ($p<0,04$) як до комплексу алергенів молока — у (6,4±4,2) %, так і окремо до казеїну — у (6,2±4,3) % порівняно з аналогічним показником у всіх обстежених осіб — (23,1±4,8) %. Також важливо наголосити, що у даній віковій категорії реєструвалися лише низькі та середні рівні сенсibilізації. Отриманні результати підтверджують дані літератури щодо зменшення частоти виявлення алергії до досліджуваного нами харчового продукту та його антигенів з віком [5].

Розрахунок коефіцієнтів кореляції при $p<0,05$ дозволив визначити наявність достовірної прямої слабкої кореляційної залежності між значеннями загального IgE і рівнями IgE-

антитіл до молока коров'ячого ($\tau = 0,224$). Також було визначено наявність достовірної прямої слабкої кореляційної залежності між значеннями загального IgE і рівнями IgE-антитіл до казеїну ($\tau = 0,178$). Особливо слід відзначити наявність сильної прямої кореляційної залежності між рівнями IgE-антитіл до молока коров'ячого та казеїну ($\tau = 0,763$). Отримані дані кореляційного аналізу незаперечно підтверджують важливу роль цієї фракції в патогенезі розвитку алергії до молока. Недарма деякі автори приділяють особливу увагу визначенню рівнів специфічних IgE саме до молекул казеїну як до одних з головних термостабільних алергізуючих факторів [6; 7]. Згідно з даними останніх років, казеїн є од-

ним з основних алергенів, що зумовлює розвиток IgE-залежної алергії до молока у дітей [5–7].

Крім казеїну, до головних алергенів молока коров'ячого також належать сироваткові протеїни альфа-лактоглобулін, бета-лактоглобулін і коров'ячий сироватковий альбумін [8; 9]. Потребує вивчення роль цих фракцій у розвитку алергічних реакцій на досліджуваний харчовий продукт. Сьогодні вже відомо, що казеїн складається з різних протеїнів з кількома послідовностями: альфа (під-розділяється на дві фракції альфа s1 і альфа s2), бета, каппа- і гамма-казеїнів. Аналіз амінокислотних послідовностей чотирьох фракцій казеїнів у різних видів жуйних тварин продемонстрував високу їх го-



мологічність, що варіює від 80 до 90 % і вище. Така ідентичність, у свою чергу, зумовлює розвиток перехресних алергічних реакцій між казеїном молока у різних ссавців [6]. Отже, подальші наукові розробки у даному напрямі відкривають нові перспективи у розвитку діагностики та лікування алергічних реакцій, зумовлених дією алергенів коров'ячого молока, а також виявленні алергенів, що характеризуються перехресною з ними алергічною активністю, зумовленою, насамперед, наявністю казеїну.

Висновки

1. Виявлена сенсibilізація різного ступеня до комплексу алергенів коров'ячого молока і молекул казеїну у дітей з алергічним дерматитом з частотою (23,1±4,8) %.

2. Встановлено пряму сильну достовірну кореляційну залежність ($\tau = 0,763$; $p < 0,05$) між рівнями специфічних IgE-антитіл до молока коров'ячого та казеїну, а також наявність достовірних прямих слабких кореляційних залежностей між показниками загального IgE і рівнями IgE-антитіл до молока коров'ячого ($\tau = 0,224$; $p < 0,05$) і загального IgE та рівнями IgE-антитіл до казеїну ($\tau = 0,178$; $p < 0,05$).

3. Виявлено достовірні відмінності щодо зустрічальності різних рівнів сенсibilізації до комплексу алергенів молока коров'ячого у групах дітей до та після 10 років ($p = 0,006$) і від 2 до 5 років та після 10 років ($p < 0,05$), а також достовірні відмінності щодо зустрічальності різних рівнів сенсibilізації до казеїну у групах до та після 10 років ($p = 0,006$).

4. Відзначено достовірне ($p < 0,04$) зниження частоти сенсibilізації до молока коров'ячого та до казеїну молока у дітей після 10 років порівняно з аналогічним показником у всіх обстежених осіб.

5. Отримані дані можна використовувати у практичній ме-

дицині та в науково-дослідницькій діяльності. Результати дослідження демонструють доцільність і перспективність використання для діагностики специфічної сенсibilізації до молока коров'ячого та казеїну перших вітчизняних тест-систем четвертого покоління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Denis M. Cow's milk protein allergy through human milk / M. Denis, I. Loras-Duclaux, A. Lachaux // *Arch Pediatr*. – 2012. – Vol. 19. – P. 305–312.

2. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins / B. Schouten, B. C. van Esch, A. O. van Thuijl [et al.] // *Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 125. – P. 1308–1314.

3. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4 / B. Ruiters, E. F. Knol, R. J. van Neerven [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2007. – Vol. 37. – P. 1103–1110.

4. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children / K. Ito, M. Futamura, R. Movérare [et al.] // *Clin Mol Allergy*. – 2012. – Vol. 10. – P. 1.

5. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved / H. Y. Lam, E. van Hoffen, A. Michelsen [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – Vol. 38. – P. 995–1002.

6. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins / T. Munoz Martin, B. de la Hoz Caballer, F. Marañón Lizana [et al.] // *Allergol et Immunopathol*. – 2004. – Vol. 32. – P. 39–42.

7. Is it just lactose intolerance? / C. E. Olivier, S. L. Lorena, C. R. Pavan [et al.] // *Allergy Asthma Proc*. – 2012. – Vol. 33. – P. 432–436.

8. Cow's milk proteins in human milk / A. Coscia, S. Orrù, P. Di Nicola [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2012. – Vol. 26. – P. 39–42.

9. Analysis of α -lactalbumin-, β -lactoglobulin-, and casein-specific IgE among children with atopic diseases in a tertiary medical center of northern Taiwan / F. M. Chen, J. H. Lee, Y. H. Yang [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2012. – Vol. 12. – P. 170–173.

REFERENCES

1. Denis M., Loras-Duclaux I., Lachaux A. Cow's milk protein allergy through human milk. *Arch Pediatr* 2012; 19 (3): 305-312.

2. Schouten B., van Esch B.C., van Thuijl A.O., Blokhuis B.R., Groot Kormelink T., Hofman G.A., Moro G.E., Boehm G., Arslanoglu S., Sprickelman A.B., Willemsen L.E., Knippels L.M., Redegeld F.A., Garssen J. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins. *Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1308-1314.

3. Ruiters B., Knol E.F., van Neerven R.J., Garssen J., Brujnzeel-Koomen C.A., Knulst A.C., van Hoffen E. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-1110.

4. Ito K., Futamura M., Moverare R., Tanaka A., Kawabe T., Sakamoto T., Borres M. P. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy* 2012; 10: 1.

5. Lam H.Y., van Hoffen E., Michelsen A., Guikers K., van der Tas C.H., Brujnzeel-Koomen C.A., Knulst A.C. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 995-1002.

6. Munoz Martin T., de la Hoz Caballer B., Marañón Lizana F., Gonzalez Mendiola R., Prieto Montano P., Sanchez Cano M. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32: 39-42.

7. Olivier C.E., Lorena S.L., Pavan C.R., dos Santos R.A., dos Santos Lima R.P., Pinto D.G., da Silva M.D., de Lima Zollner R. Is it just lactose intolerance? *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 432-436.

8. Coscia A., Orrù S., Di Nicola P., Giuliani F., Rovelli I., Peila C., Martano C., Chiale F., Bertino E. Cow's milk proteins in human milk. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26 (1): 39-42.

9. Chen F.M., Lee J.H., Yang Y.H., Lin Y.T., Wang L.C., Yu H.H., Chiang B.L. Analysis of α -lactalbumin-, β -lactoglobulin-, and casein-specific IgE among children with atopic diseases in a tertiary medical center of northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 12: 170-173.

Надійшла 30.05.2013



Реда Али Халил

ОБОСНОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ НА ОСНОВАНИИ КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИЗГИБЕ ДУГИ ПЕРВОГО ПОРЯДКА

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьков, Украина

УДК 616.314.2-089.23:001.891.57

Реда Али Халил

ОБОСНОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ НА ОСНОВАНИИ КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИЗГИБЕ ДУГИ ПЕРВОГО ПОРЯДКА

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Рассматриваются механизмы перемещения зубов в ортодонтии на основании раннего планирования с помощью метода конечно-элементного моделирования.

Автор приводит как обоснование усовершенствованного им метода, так и критически оценивает наработки в этой области ортодонтии. Его модель позволяет корректировать рациональность установки брекетов под разными углами, определять величины усилий и напряжений при смене дуг на разных стадиях ортодонтического процесса и т. п.

Ключевые слова: брекет, дуга первого порядка, метод конечно-элементного моделирования.

UDC 616.314.2-089.23:001.891.57

Reda Ali Khalil

FOUNDATIONS FOR ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT MECHANISMS BASED ON FINITE-ELEMENT MODELING IN BENDING ARC FIRST ORDER

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Purpose. Determine the stresses for a layered structure with variable geometric characteristics at the present level of orthodontics using the finite element method.

Methods. In experimental model at the teeth 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24 and 25 were mounted brackets, on teeth 16 and 26 — orthodontic tube. Dimensions of orthodontic apparatus components and the mechanical properties of materials with the appropriate parameters depends of production ORMCO company. Teeth, palate compact disc, braces and pipes were made of triangular finite elements (such TRIANG), and orthodontic arch — beam of finite elements (BEAM2D). The peculiarity of this model is the availability of the contact elements (GAP) between the points brackets and pipes on the one hand, and the points of the orthodontic arch, on the other side (the contact pairs). This approach allows us to consider orthodontic arch with any initial form of the arc in the plan.

Results. Our procedure and the model developed can account orthodontic arch impact force to the teeth, depending on the material and shape of the cross-sectional arc teeth particular deviation from the norm, in the presence of any defects in the location of individual teeth in a row (extension of the series reversal, etc.), with the mechanical properties of bone tissue in a particular patient depending on the sex, age, type of disease, setting accuracy brackets, etc. It suffices to say that the model reacts even to the gap amount in the recess bracket.

Conclusions. This approach is primarily theoretical. But in our view, this model helps to correct the rationality of the installation brackets at different angles, to determine the amount of effort and stress by changing arcs at different stages of orthodontic process, etc.

Key words: braces, the arc of the first order, the method of finite element modeling.

Вступление

Среди большого числа задач, решаемых ортодонтией как разделом стоматологии, процесс перемещения зубов является основной, классической задачей. Подход к решению этой задачи изначально, на наш взгляд, должен строиться на базе глубокого биомеханического анализа, но проводится, как правило, поверх-

носно, без привлечения современных методов и средств [1].

Процесс ортодонтического перемещения зубов зависит не только от величины усилий, создаваемых ортодонтической дугой через систему брекетов, но, в основном, от распределения усилий, т. е. уровня напряжений, возникающих во всех элементах зубочелюстного сегмента. Задача эта чрезвычайно сложная, но



при современном уровне развития техники может быть решена достаточно корректно с использованием метода конечных элементов (МКЭ), который разработан для решения технических задач при анализе объектов со сложной структурой [2; 3].

В основе всех современных методик ортодонтического лечения лежит использование проволочных дуг, которые являются основной частью ортодонтического аппарата. Брекеты любой конструкции и прописи служат для передачи на зубы силового воздействия, возникающего за счет упругого изгиба предварительно преформированной дуги. Особое значение при этом имеет определение оптимальных ортодонтических сил в зависимости от конкретного лечебного случая [4].

На практике с целью упрощения весь процесс ортодонтического перемещения зубов условно разделяют на три составляющие: изгиб первого порядка, когда изгиб дуги происходит в горизонтальной плоскости, вызывая вестибулярно-оральное перемещение зуба; изгиб второго порядка, когда изгиб дуги происходит в вертикальной плоскости, вызывая интрузию/экструзию, т. е. вертикальное перемещение зуба; и изгиб третьего порядка (торк), когда происходит вращение зуба вокруг продольной оси [5]. Перестроение костных структур пародонта, примыкающих к перемещаемому зубу, происходит под действием напряжений, возникающих в системе. Определить их для слоистой структуры с переменными геометрическими характеристиками на современном уровне развития науки на современном этапе ортодонтии можно с использованием МКЭ, что и явилось **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

На рис. 1 показана плоская конечно-элементная модель зубного ряда верхней челюсти человека, построенная с использованием масштабированных схем работы [6], которая взята в основу для указанных расчетов. Размеры всех зубов были выполнены параметризованными. На зубах 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24 и 25 были установлены брекететы, на зубах 16 и 26 — ортодонтические трубки. Размеры всех элементов ортодонтического аппарата и механические свойства материалов согласовывались с соответствующими параметрами продукции фирмы ORMCO [7]. Зубы, небная компактная пластинка, брекететы и трубки были выполнены из треугольных конечных элементов (типа TRIANG), а ортодонтическая дуга — из балочных конечных элементов (типа BEAM2D). Особенность представленной модели — наличие контактных элементов (GAP) между точками брекетов и трубок, с одной стороны, и точ-

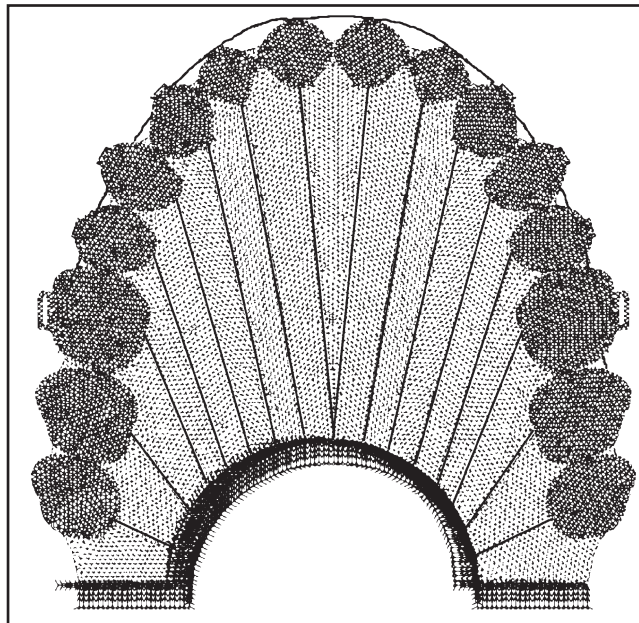


Рис. 1. Плоская модель ЗЧС с ортодонтической дугой

ками ортодонтической дуги — с другой (контактные пары). Этот подход позволяет рассмотреть ортодонтическую дугу с любой начальной формой дуги в плане.

Результаты исследования и их обсуждение

Весь процесс ортодонтического лечения может быть смоделирован как бы в обратном порядке: вначале рассмотрено напряженно-деформированное состояние (НДС) зубного ряда в норме (либо в конце любого этапа ортодонтического лечения, т. е. состояние, к которому предполагается прийти), а затем можно рассмотреть НДС зубного ряда с любыми дефектами (по расположению зубов) в начале этапа лечения, т. е. после наложения преформированной ортодонтической дуги. Заметим, что дуга в модели, представленной на рис. 1, несколько уже, чем ширина зубного ряда в норме.

Согласно основным параметрам конечно-элементной модели, число элементов компактной пластинки, моделирующих небную поверхность, соответствует конфигурации зубного ряда в норме. При наличии дефекта (выступа любого зуба наружу или вовнутрь) это число несколько изменяется.

Таким образом, разработанная конечно-элементная модель позволяет проводить анализ НДС в следующих случаях:

- при наличии любых дефектов расположения отдельных зубов в ряду (выдвижение из ряда, разворот и т. п.);
- первоначальная форма ортодонтической дуги может быть произвольной;
- изгибная жесткость дуги может быть произвольной, т. е. форма поперечного сечения и

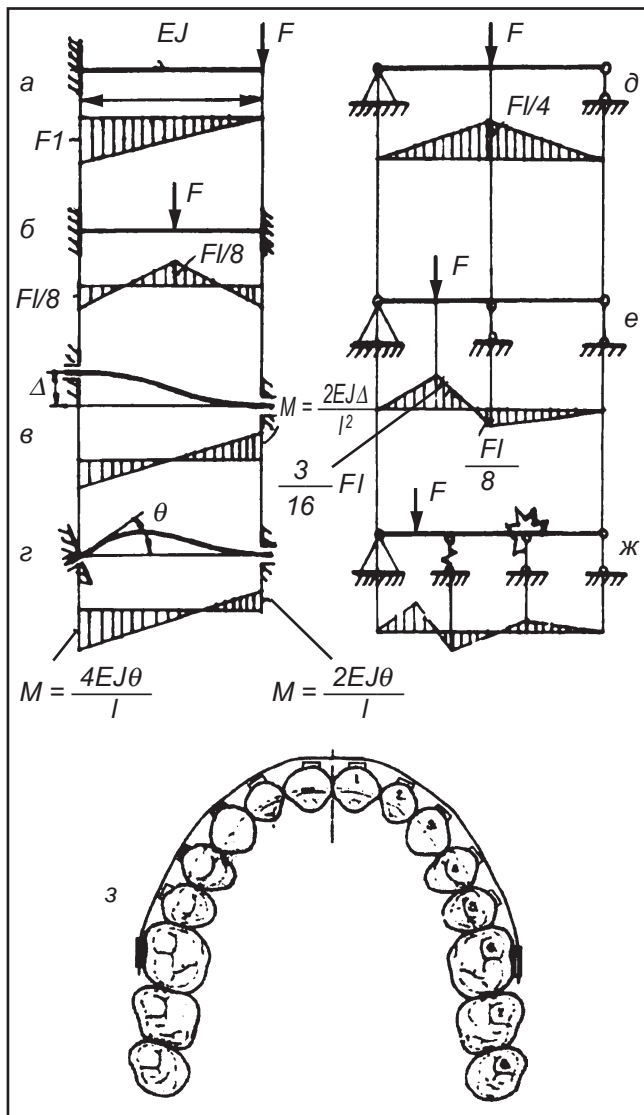


Рис. 2. Сопоставление различных расчетных схем с зубным рядом

механические характеристики материала принимаются соответствующими конкретному этапу лечения;

— механические свойства костных тканей конкретного пациента могут быть рассмотрены с учетом его пола, возраста и вида заболевания;

— учитывать зазор в пазу брекетов и трубок, а также трение между дугой и брекетом.

В простейшем случае элемент ортодонтической дуги может быть представлен в виде консольной балки либо балки, шарнирно закрепленной на двух опорах (рис. 2).

В действительности любой элемент ортодонтической дуги, в случае пренебрежения зазором в пазу брекета, может рассматриваться как балка с жестко защемленными концами (см. рис. 2, б) или как балка с промежуточной опорой (см. рис. 2, в). Такие задачи более сложные (так называемые статически неопределимые системы), для их решения в сопротивлении материалов используют специальные приемы.

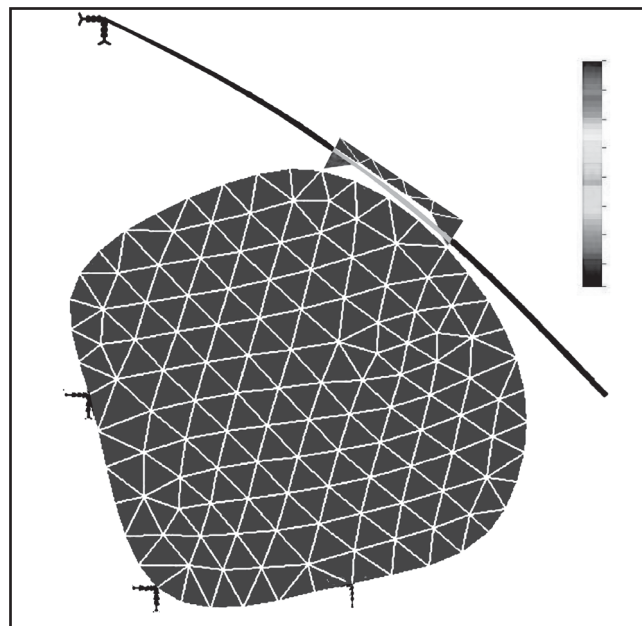


Рис. 3. Фрагмент модели зубного ряда

В качестве первого приближения рассмотрим более простую модель, включающую один зуб с брекетом и элемент ортодонтической дуги в виде консольно закрепленной балки (см. рис. 2, а).

Такая модель показана на рис. 3. Модель построена путем «изъятия» из более сложной модели (см. рис. 1) отдельных элементов и включает зуб (клык), закрепленный жестко в трех точках, смоделированных условно, и элемент дуги в виде защемленной на одном конце балки. В этом случае работа элемента ортодонтической дуги полностью соответствует простой расчетной схеме (см. рис. 2, а).

Наличие контактных элементов между точками дуги и поверхностями брекета делает задачу нелинейной, т. е. изгиб дуги до совмещения с прорезью брекета происходит за 10 шагов по времени (после 3 итераций). В контактном элементе возникают усилия нормальные и фрикционные (за счет трения).

Проведем расчеты, используя одну из простейших формул сопротивления материалов по определению перемещений консольной балки при изгибе. Рассмотрим элемент ортодонтической дуги между двумя брекетами длиной $\lambda=3,92$ мм ($\lambda^3=60,236$ мм³), выполненной из нержавеющей стали с модулем упругости $E=1,91 \cdot 10^5$ МПа, диаметром $d=0,016''=0,4064$ мм.

Геометрические характеристики поперечного сечения дуги:

$$A = \pi d^2/4 = 0,13 \text{ мм}^2 \text{ — площадь поперечного сечения;}$$

$$J = \pi d^4/64 = 1,34 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^4 \text{ — момент инерции поперечного сечения;}$$

$$W = 2J/d = 6,59 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^3 \text{ — момент сопротивления.}$$



Тогда жесткость балки на изгиб $EJ = 256 \text{ Нмм}^2$.

В этом случае, приняв значение силы, полученное программой $F_{\Sigma} = 1,777 \text{ Н}$, легко определить перемещения по формуле (1):

$$\Delta = \frac{Fl^3}{3EJ} = \frac{1,777 \cdot (3,92)^3}{3 \cdot 1,91 \cdot 10^5 \cdot 1,34 \cdot 10^{-3}} = 0,139 \text{ мм.} \quad (1)$$

Из сравнения результатов определения перемещений программой и по формулам сопротивления материалов видно, что программа перемещения вычисляет достаточно точно.

Следующий блок выходных данных отражает величины реакций, возникающих в опорных точках системы. Легко подсчитать (как сумму квадратов проекций в узлах 19, 25, 31), что суммарная реакция $R = 1,789 \text{ Н}$, т. е. результат практически совпадает с суммарным усилием в контактной паре, вычисленным выше. Некоторое отличие можно объяснить тем, что программа все вычисления выполняет по деформированной схеме (т. е. более точно), а ручные расчеты проводятся по недеформированной схеме. Здесь же приводится значение реакций в заземленном конце балки. Мы отметим значение $R_3 = 6,9592 \text{ Нм}$, которое отражает величину момента в заделке балки.

Наконец, определим момент в заделке балки по простейшей формуле (2):

$$M = Fl = 1,777 \cdot 3,92 = 6,966 \text{ Нм.} \quad (2)$$

Повторим эти же расчеты для двух наиболее характерных расчетных случаев при условии известной величины изгиба дуги $\Delta = 1 \text{ мм}$ (после ее установки в брекеты).

Для консольной балки сила (см. рис. 2, а), изгибающий момент и напряжения от изгиба определяются по формулам (3) и (4):

$$F = \frac{\Delta 3EJ}{l^3} = \frac{1 \cdot 3 \cdot 256}{60,236} = 12,75 \text{ Н,} \quad (3)$$

$$M = Fl = 49,98 \text{ Нмм}; \quad (4)$$

$$\sigma = M/W = 7,58 \cdot 10^3 \text{ Н/мм}^2.$$

Для балки на двух опорах (см. рис. 2, д) длиной $l_{\Sigma} = 2l = 7,84 \text{ мм}$ — по формулам (5) и (6):

$$F = \frac{\Delta 48EJ}{l^3} = \frac{1 \cdot 48 \cdot 256}{481,89} = 25,5 \text{ Н,} \quad (5)$$

$$M = Fl/4 = 18,96 \text{ Нмм};$$

$$\sigma = M/W = 2,88 \cdot 10^2 \text{ Н/мм}^2. \quad (6)$$

Этот расчетный случай, на наш взгляд, достаточно близок к реальной ситуации, возникающей после установки дуги в брекеты (см. рис. 2).

Таким образом, величины усилий для дуг в более сложных расчетных случаях соизмеримы. Кроме того, следует учитывать, что все применяемые формулы справедливы для прямой балки, а не для арки. На основе этого анализа можно ставить вопрос о целесообразности дуги 0,016 дюйма на начальном этапе лечения при необходимых перемещениях 1 мм.

После этого достаточно подробного сравнительного анализа упрощенной конечно-элементной модели (см. рис. 3) можно вернуться к «полной» модели, представленной на рис. 1.

На рис. 4, а показаны исходная модель и поля напряжений при последовательном увеличении отклонения зуба (клыка) от нормы. Поле напряжений, изображенное на рис. 4, б соответствует отклонению 0,5 мм и на рис. 4, в — отклонению, равному 1 мм.

Для упрощения процесса моделирования при разработке схемы (см. рис. 4) использован принцип симметрии, т. е. создавалась только одна половина зубного ряда, а вторая получена путем копирования. Поэтому и при введении дефекта принцип симметрии сохранялся, что и представлено на рис. 4, б, в. Мы сознательно не комментируем диаграммы полей напряжений (расположены справа), т. к. считаем, что эти результаты, в первую очередь, дают качественную картину, хотя и выраженную численно.

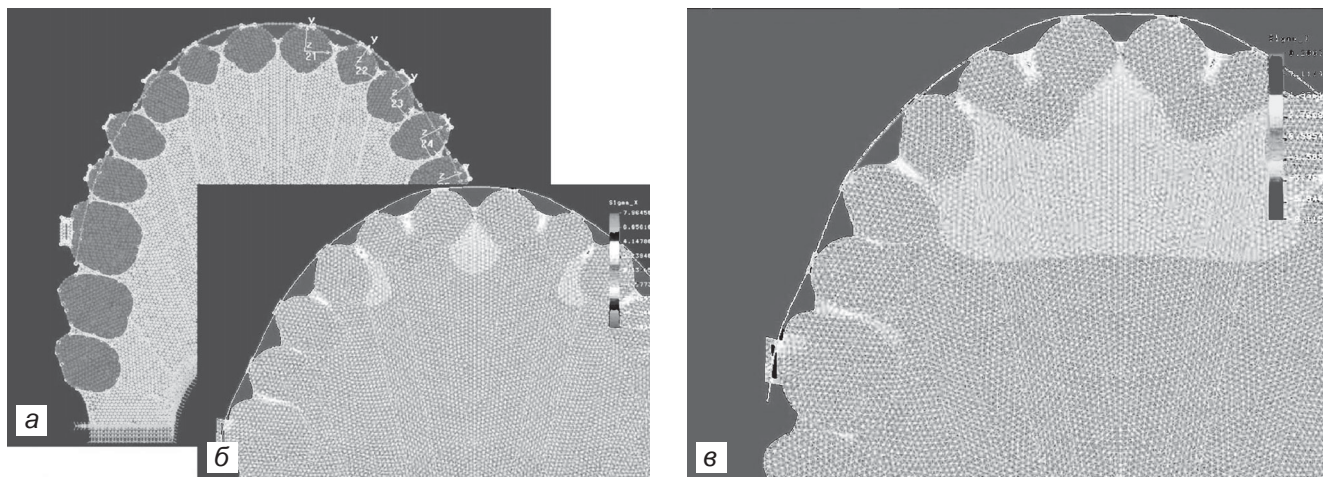


Рис. 4. Исходная модель (а) и поля напряжений при последовательном увеличении отклонения зуба от нормы (б, в)

Выводы

Рассмотренная методика и разработанные модели позволяют учесть усилия воздействия ортодонтической дуги на зубы в зависимости от материала и формы поперечного сечения дуги; конкретное отклонение зубов от нормы, при наличии любых дефектов расположения отдельных зубов в ряду (выдвижение из ряда, разворот и т. п.); с учетом механических свойств костных тканей конкретного пациента в зависимости от его пола, возраста и вида заболевания; точности установки брекетов и т. п. Достаточно сказать, что модель реагирует даже на величину зазора в пазу брекета.

Конечно, этот подход носит, в первую очередь, теоретический характер. Но уже эта модель, на наш взгляд, позволит корректировать рациональность установки брекетов под разными углами, определять величины усилий и напряжений при смене дуг на разных стадиях ортодонтического процесса и т. п.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sonnesen L. Jaw-motor effects of experimental jaw-muscle pain and stress in patients with deep bite and matched control subjects / L. Sonnesen, P. Svensson // *Arch Oral Biol.* – 2013. – N 58 (10). – P. 1491–1497.
2. Geramy A. Optimization of unilateral molar rotation correction by a trans-palatal bar: a three-dimensional analysis using the finite element method / A. Geramy, T. Etezaadi // *J Orthod.* – 2013. – N 40 (3). – P. 197–205.
3. Чуйко А. Н. Биомеханика в стоматологии / А. Н. Чуйко, И. А. Шинчуковский. – Х. : Изд-во «Форт», 2010. – 468 с.
4. Evaluation of the friction force generated by monocristalyne and policristalyne ceramic brackets in sliding mechanics / R. F. Pimentel, R. S. Oliveira, M. G. Chaves [et al.] // *Dental Press J Orthod.* – 2013. – N 18 (1). – P. 121–127.

5. An experimental study of arch perimeter and arch width increase with mandibular expansion: a finite element method / Baswaraj, M. Jayasudha, C. Patil [et al.] // *J Contemp Dent Pract.* – 2013. – N 14 (1). – P. 104–110.

6. Bond strength of 4 Metaacrylic resin denture base to cobalt chromium alloy / I. E. Jacobsen, I. Chai Chang, P. P. Keri, L. G. Watanabe // *J. of Prosthetic Dent.* – 1988. – N 60. – P. 570–576.

7. Comparison of the dimensional accuracy of injection – molded denture base materials to that of conventional pressure pack acrylic resin / A. Parvizi, T. Lindquist, R. Schneider [et al.] // *Journal of prosthodontics.* – 2004. – Vol. 13, N 2. – P. 83–89.

REFERENCES

1. Sonnesen L., Svensson P. Jaw-motor effects of experimental jaw-muscle pain and stress in patients with deep bite and matched control subjects. *Arch Oral Biol.* 2013; 58 (10): 1491-1497.
2. Geramy A., Etezaadi T. Optimization of unilateral molar rotation correction by a trans-palatal bar: a three-dimensional analysis using the finite element method. *J Orthod.* 2013; 40 (3): 197-205.
3. Chuyko A.N., Shinchukovskiy I.A. Biomechanika v stomatologii [Biomechanics in dentistry]. Kharkiv, Fort, 2010. 468 p.
4. Pimentel R.F., Oliveira R.S., Chaves M.G. et al. Evaluation of the friction force generated by monocristalyne and policristalyne ceramic brackets in sliding mechanics. *Dental Press J Orthod.* 2013; 18 (1): 121-127.
5. Baswaraj, Hemanth M., Jayasudha, Patil C. et al. An experimental study of arch perimeter and arch width increase with mandibular expansion: a finite element method. *J Contemp Dent Pract.* 2013; 14 (1): 104-110.
6. Jacobsen I.E., Chai Chang I., Keri P.P., Watanabe L. G. Bond strength of 4 Metaacrylic resin denture base to cobalt chromium alloy. *J. of Prosthetic Dent.* 1988; 60: 570-576.
7. Parvizi A., Lindquist T., Schneider R. et al. Comparison of the dimensional accuracy of injection — molded denture base materials to that of conventional pressure pack acrylic resin. *Journal of prosthodontics* 2004; 13 (2): 83-89.

Поступила 26.09.2013

УДК 616.24-002-053.2-08-039.57

Т. В. Спичак

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

УДК 616.24-002-053.2-08-039.57

Т. В. Спичак

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Цель статьи — обсудить современные рекомендации по внебольничной пневмонии у детей для улучшения диагностики и повышения эффективности антибактериальной терапии пневмонии в амбулаторных условиях.



Представлены доказательства частой ошибочной диагностики пневмонии по клиническим признакам. Согласно заключению экспертов ВОЗ лишь сочетание фебрильной температуры и синдрома дыхательных расстройств имеет диагностическую ценность при условии отсутствия признаков бронхиальной обструкции.

Обсуждены возможности использования 5–7-дневных курсов антибактериальной терапии при легкой и среднетяжелой внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, лабораторная диагностика стрептококковой пневмонии и респираторные атипичные инфекции, антибиотикотерапия.

UDC 616.24-002-053.2-08-039.57

T. V. Spichak

CURRENT POSSIBILITIES OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA EFFECTIVE TREATMENT IN CHILDREN ON AN OUTPATIENT BASIS

The Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the main causes of children's morbidity and hospitalization. The diagnostic mistakes and delayed or inadequate therapy continue to persist. The aim of the paper is to discuss the up-date CAP recommendations for the diagnostics improvement and increasing the efficacy of antibiotic therapy in outpatients. There is evidence of frequent inaccurate pneumonia diagnostics based on clinical features. As experts of WHO consider, only combination of fever $> 38.5^{\circ}\text{C}$ and respiratory disorders syndrome has the diagnostics value in case of bronchial obstruction absence. The author pays attention to the fact that a necessary condition for effective CAP therapy is information about the agents and level of their resistance to antibiotics. According to the data of the performed investigations the etiologic structure of children's CAP didn't principally change: in children under 5 years viruses and *Streptococcus pneumoniae* play the main role; whereas in older children the frequency of atypical infections competes with the frequency of pneumococcal ones. The author presents the data about the level of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics and discusses the etiologic diagnostic methods available for outpatient practice. There are differences between American and European experts concerning the prescription of antibiotics and the choice of initial medication: amoxicillin (co-amoxiclav) or macrolides. However, the situation of widespread prescription of macrolides for schoolchildren causes great concern, as this may promote increase of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. The author discusses the possibility to use 5–7-day courses of antibiotics for mild or moderate CAP.

Key words: children, community-acquired pneumonia, laboratory diagnostics of *Streptococcus pneumoniae* and respiratory atypical infections, antibiotic therapy.

Несмотря на постоянное внимание и определенные успехи, достигнутые в изучении внебольничной пневмонии (ВП), она остается среди основных причин заболеваемости детей и связанной с ней госпитализации.

По данным официальной статистики, заболеваемость пневмонией детей младше 5 лет в 1,5–2 раза превышает заболеваемость детей других возрастных групп. При этом наиболее уязвимыми оказываются дети 2–4 лет, составляющие 35–40 % среди заболевших пневмонией, в то время как на долю детей первого года жизни приходится лишь 1–3 % [1; 2].

К наиболее серьезным проблемам, связанным с пневмонией, относятся поздняя диагностика и несвоевременная или неадекватная терапия. Однако, наряду с гиподиагностикой пневмонии, существует другая проблема — ее гипердиагностика, которая влечет за собой искажение статисти-

ческих данных, способствует необоснованному назначению антибактериальных препаратов, росту устойчивости бактериальных возбудителей к антибиотикам и другим негативным последствиям.

Целью данной публикации является обсуждение современных рекомендаций, позволяющих улучшить диагностику и повысить эффективность антибактериальной терапии пневмонии у детей в амбулаторных условиях.

Диагностика пневмонии по клиническим признакам или симптомам, принятая в широкой клинической практике, часто ошибочна. Нельзя игнорировать факт отсутствия ярко выраженной физикальной симптоматики при большинстве пневмоний кокковой этиологии [3; 4]. В то же время такие клинические симптомы, как кашель, одышка, мелкопузырчатые хрипы, возможны не только при пневмонии, но и при вирусных бронхолитах,

не требующих антибактериальной терапии. Как показали результаты исследования, выполненного у детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией, ни один из отдельно взятых физикальных признаков, ассоциирующихся с пневмонией, не является высокочувствительным [5].

По заключению экспертов ВОЗ, лишь сочетание фебрильной температуры и одышки (или синдрома дыхательных расстройств) при условии отсутствия признаков бронхиальной обструкции имеет диагностическую ценность для пневмонии (уровень доказательности В) [6]. Сочетание указанных признаков наиболее важно для диагностики пневмонии у детей раннего возраста. Дети старше 3 лет могут болеть пневмонией без одышки [2]. Исключение также распространяется на больных хламидийной пневмонией, для которой фебрильная температура не характерна, и детей с



пневмонией микоплазменной этиологии, редко имеющих одышку [2; 4; 7].

В диагностике пневмонии большинство педиатров полагается на результаты рентгенографии легких. Однако интерпретация рентгенологических признаков у детей с предполагаемым диагнозом пневмонии достаточно широко варьирует даже у опытных специалистов. Проблемы интерпретации не возникают при долеговой или сегментарной инфильтрации (или консолидации, как принято в зарубежной литературе). Как правило, «камнем преткновения» становятся мелкие альвеолярные и интерстициальные инфильтраты [8]. Тем не менее, трудно согласиться с отказом от рентгенологического подтверждения нетяжелой пневмонии, рекомендуемым зарубежными руководствами [2; 9].

Необходимое условие эффективной терапии — не только улучшение диагностики пневмонии, но и информация о возможной этиологии болезни. Однако в амбулаторных условиях этиологическая диагностика пневмонии практически невыполнима. Повсеместно принятая в амбулаторной практике эмпирическая антибактериальная терапия базируется на результатах исследований этиологического спектра возбудителей пневмонии и уровня их чувствительности (резистентности) к антибактериальным препаратам.

Для обнаружения пневмококка и других бактериальных патогенов принято использовать бактериологический метод, для выявления специфических антител к атипичным возбудителям — серологический (МИФ, ИФА), а для диагностики вирусов и, в меньшей степени, для детекции атипичных возбудителей — ПЦР [2; 9].

Однако бактериологическое выделение *Streptococcus pneumoniae* осложнено чрезвычайной требовательностью

данного возбудителя к условиям культивирования и транспортировки материала для бактериологического исследования, а диагностическая точность результата зависит от выбора биологического материала для исследования.

Исследование мазков со слизистой оболочки рото- и носоглотки при ВП имеет низкую диагностическую ценность в связи с возможным носительством пневмококка детьми. Частота носительства пневмококка у детей из организованных коллективов достигает 46–53 % [10]. Исследование бронхиального секрета у детей, особенно раннего возраста, сложно выполнить из-за невозможности получить достаточное количество мокроты. В условиях стационара чаще прибегают к исследованию трахеального аспирата, результаты которого надежны лишь при наличии соответствующей клиники. Наиболее значимый результат обеспечивает исследование плеврального содержимого или биоптата легочной ткани. Однако даже в условиях стационара к подобным исследованиям прибегают крайне редко, в основном у тяжелых, плохо поддающихся лечению, больных. Посев крови мало информативен и дает положительный результат у 13–26,5 % детей с осложненной пневмонией и менее чем в 5 % случаев — при средне-тяжелой [2].

Этиологическая лабораторная диагностика атипичных инфекций при ВП осложнена возможностью получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов и необходимостью в этой связи использования, как минимум, двух методов исследования, одним из которых должно быть серологическое исследование для выявления специфических антител (АТ) в парных сыворотках.

Признаком острой *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* ин-

фекции служит обнаружение АТ класса IgM с помощью ИФА или РНГА. При острой микоплазменной инфекции АТ класса IgM обычно исчезают к 6-й неделе болезни, но иногда их обнаруживают спустя 6–8 мес. [12]. При острой хламидийной инфекции АТ класса IgM сохраняются в течение 8–12 нед. [13]. Антитела класса IgG появляются на 14–20-й день болезни и обладают способностью к длительной циркуляции в низких титрах на протяжении ряда лет. При реинфекции, которая также является основанием для антибактериальной терапии, антитела класса IgM не вырабатываются. Особенности циркуляции специфических антител при атипичных инфекциях таят в себе серьезную опасность ошибок при интерпретации результатов серологического метода исследования.

Использование парных сывороток, одна из которых берется на 5–7-й день от начала болезни, а вторая — спустя 10–14 дней, повышает диагностическую значимость исследования и выявляет острую инфекцию (или реинфекцию) при нарастании титров антител в 4 раза и более. При отсутствии парных сывороток, которые трудно получить у детей раннего возраста, признаком острой микоплазменной или хламидийной инфекции служит диагностический титр специфических IgM АТ в значениях, указанных фирмой-производителем [14; 15].

Изолированное обнаружение низких уровней антител класса IgG к атипичным возбудителям свидетельствует о перенесенной в прошлом болезни и не требует антибактериальной терапии.

Серьезный недостаток серологического метода исследования заключается в преимущественной значимости результатов для ретроспективной диагностики атипичных инфекций, что является пло-



хой помощью для выбора адекватной терапии в первые дни болезни.

Молекулярно-биологический метод ПЦР-диагностики, направленной на выявление специфической ДНК (или РНК) возбудителя, обладает бесспорным преимуществом в скорости получения результата и обнаружении возбудителя с первых дней болезни. Отрицательный результат в большинстве случаев позволяет исключить атипичную инфекцию. При положительном результате следует помнить о возможности персистенции *M. pneumoniae* в течение 7 мес. после острого инфицирования и распространенности хронической хламидийной инфекции, снижающих значимость ПЦР как метода экспресс-диагностики атипичных инфекций [16].

С помощью ПЦР-диагностики у большинства детей с пневмонией находят разнообразные респираторные вирусы, часто играющие роль копатогенов. Принимая во внимание сложность выявления бактериальных патогенов, самостоятельная этиологическая роль респираторных вирусов при пневмонии трудно доказуема, особенно тех вирусов, которые обнаруживают у здоровых детей [2; 11].

Несмотря на недостатки лабораторной диагностики, благодаря современным методам исследования идентификация возбудителей пневмонии повысилась до 70–90 % [4].

Этиологическая структура ВП у детей принципиально не изменилась за последние годы. У новорожденных детей пневмонии, как правило, обусловлены инфекциями, полученными от матери при рождении. У детей от 3 нед. до 3 мес. жизни самыми распространенными патогенами являются грамотрицательная флора (*E. coli* и другие энтеробактерии), *Staphylococcus aureus* и вирусы. У больных в возрасте

от 3 мес. до 5 лет ведущая роль принадлежит вирусам и *Streptococcus pneumoniae*, а у детей старше 5 лет возрастает роль *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, которые по частоте конкурируют с *S. pneumoniae*. Существенно участие вирусных инфекций как ко-инфекций и, возможно, самостоятельно [2; 4; 9].

При определении лечебной тактики у ребенка с предполагаемым диагнозом ВП перед педиатром стоит задача дифференциальной диагностики между вирусной и бактериальной инфекцией.

При нетяжелой ВП дополнительным маркером бактериальной инфекции может служить лишь уровень лейкоцита $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$ в клиническом анализе крови. Ни С-реактивный белок, ни концентрация прокальцитонина, имеющая большой разброс данных при нетяжелой бактериальной пневмонии, не способствуют дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции [17; 18].

При выборе стартовой антибактериальной терапии не менее важно дифференцировать типичные (кокковые) и атипичные пневмонии. Определенную помощь в дифференциальной диагностике оказывает возрастной фактор. Пневмонии хламидийной этиологии редко бывают у дошкольников. Микоплазменную пневмонию диагностируют у детей дошкольного и школьного возраста [2; 4; 19]. Однако нельзя игнорировать факт обнаружения микоплазменной инфекции у 22 % детей 1–3 лет, госпитализированных по поводу пневмонии [20]. Дифференциальная диагностика, основанная на клинических симптомах, достаточно условна. Микоплазменную пневмонию, в отличие от пневмококковой, часто сопровождают явления фарингита, обилие влажных мелкопузырчатых, асимметричных

хрипов, отсутствие выраженной интоксикации и одышки [7; 4; 21].

Долгое время для ориентировочной этиологической диагностики пневмонии было принято опираться на рентгенологические признаки. Однако исследования последних лет показали возможность инфильтративных изменений в легких при любой, а не только при «типичной» бактериальной этиологии пневмонии [2; 8]. Попытка дифференцировать «типичную» и «атипичную» пневмонию по четкости и интенсивности инфильтрации легочной ткани также не оправдала надежд [4].

Позиции специалистов по рациональной антибактериальной терапии при ВП у детей, изложенные в современных руководствах, не всегда совпадают.

Американское руководство не рекомендует рутинно использовать антибактериальные препараты у всех больных до 5 лет, исходя из того, что большинство пневмоний в этом возрасте связано с вирусами и, возможно, имеет вирусную этиологию. Антибактериальная терапия рекомендована детям с «признаками и симптомами пневмонии, с рентгенологическим подтверждением инфильтративных изменений или с микробиологическим подтверждением пневмококковой этиологии болезни» [9].

В отечественном, как и в Британском, руководствах по ВП у детей стратегия ведения пациентов с установленным диагнозом пневмонии без антибиотиков или выжидательная тактика их назначения считаются неприемлемыми [1; 2].

Принимая во внимание то, что *S. pneumoniae* является наиболее вероятным патогеном при ВП во всех возрастных группах у детей старше 6 мес., в большинстве руководств по ВП у детей препаратами I линии признаны амоксициллин или амоксициллин/



**Выбор антибактериального препарата
при нетяжелой внебольничной пневмонии
у детей 6 мес.–15 лет**

Характеристики	Возраст	
	6 мес.–5 лет	5–15 лет
Основной возбудитель	Вирусы <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
Терапия выбора	Амоксициллин внутрь 40–90 мг/кг в 2–3 приема*	
Альтернативная терапия	Амоксициллин/клавуланат внутри 40–90 мг/кг в 2–3 приема** Цефуроксим аксетил внутри 30–40 мг/кг в 2 приема Джозамицин внутри 40–50 мг/кг в 2 приема Азитромицин внутри 10 мг/кг в 1 прием	
Примечания	Длительность терапии — 5–7 дней Для азитромицина — 5 дней	

Примечания:

- * — 90 мг/кг 2–3 раза в сутки *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.
- ** — амоксициллин/клавуланат целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 30 дней.

клавуланат (табл. 1). Последний целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также тем больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 6 мес.

Принимая во внимание тенденцию роста пенициллино-резистентности пневмококка в России, связанную с повышением МПК₉₀ с 0,06 до 0,125 мг/л, которая находится в диапазоне умеренной резистентности, преодоление пенициллино-резистентности пневмококка достигается путем увеличения дозы аминопенициллинов до 80–90 мг/(кг·сут). Наибольшая частота умеренно резистентных и резистентных штаммов пневмококка (16,8 и 0,7 % соответственно) зарегистрирована среди носителей пневмококка из детских учреждений с круглосуточным пребыванием [10].

Для стартовой терапии ВП у школьников, у которых, наряду с пневмококковой этиологией, высока частота атипичных инфекций, Американское руководство рекомендует макролиды, высокоактивные в отношении *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей, при условии отсутствия явных клинических признаков пневмококковой пневмонии [9].

Есть опасения, что подобная рекомендация может повлечь за собой неоправданно широкое назначение макролидов и дальнейший рост устойчивости пневмококка.

По данным зарубежных исследований в США, Испании и Японии частота резистентных к макролидам штаммов пневмококка уже достигла 21,2, 22,9 и 44,5 % соответственно. Несмотря на то, что в среднем по России, согласно данным многоцентрового исследования ПеГас-III, уровень устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам не превышает 8–10 % [22], отдельные исследования, выполненные в последние го-

ды у детей в Москве и Санкт-Петербурге, выявили высокий уровень резистентности (31 %) *S. pneumoniae* к макролидам [23].

Эти данные являются серьезным аргументом для более жесткого контроля за назначением макролидов при ВП у детей, проводимого в большинстве европейских стран.

Показанием для назначения макролидных антибиотиков остается подозрение на атипичные инфекции, аллергия на бета-лактамы или отсутствие эффекта от их назначения.

Цефалоспорины для приема внутрь занимают позицию альтернативных амоксициллину (амоксициллину/клавуланату) препаратов. Можно использовать цефалоспорин II поколения (цефуроксим аксетил), но не цефалоспорины III поколения (цефиксим и цефтибутен), имеющие низкую антипневмококковую активность.

Оптимальная длительность антибактериальной терапии

при ВП у детей не определена с позиций медицины, основанной на доказательствах. Наиболее изучены 10-дневные курсы антибактериальной терапии, хотя есть исследования, указывающие на достаточную эффективность более коротких курсов антибиотиков, особенно при нетяжелой пневмонии у амбулаторных больных [9]. Большинство врачей для лечения нетяжелой пневмонии предпочитают 5–7-дневные курсы и обычно завершают антибактериальную терапию при стойкой нормализации температуры тела в течение 2–3 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков [и др.]. — М. : Российское респираторное общество ; Тверь : ЗАО «ИПК Парето-Принт», 2011. — 63 с.
2. *British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children:*



update 2011 / M. Harris, J. Clarc, N. Coote [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, N 6. – P. 548–569.

3. *Таточенко В. К.* Клинические рекомендации / В. К. Таточенко // Педиатрия (Пневмония у детей) ; под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 28 с.

4. *Ким С. С.* Эффективные методы диагностики и лечения средне-тяжелых внебольничных пневмоний у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. С. Ким. – М., 2012. – 24 с.

5. *Prediction of pneumonia in pediatric emergency department* / M. I. Neuman, M. C. Monuteaux, K. J. Scully, R. G. Bachur // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128. – P. 246–253.

6. *Epidemiology and etiology of childhood pneumonia* / I. Rudan, C. Boschi-Pinto, Z. Biloglav [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. 2008. – Vol. 86, N 5. – P. 408–416.

7. *Таточенко В. К.* Педиатру на каждый день — 2012 : справочник по диагностике и лечению / В. К. Таточенко. – Изд. 7-е, доп. – М. : Боргес, 2012. – С. 72, 145.

8. *Esposito S.* Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia / S. Esposito, N. Principi // *Curr Opin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 25. – P. 286–291.

9. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America* / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shoh [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2011. – Vol. 53, N 7. – P. 617–630.

10. *Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации* / Р. С. Козлов, А. Н. Чагарян, Л. В. Козлова, А. А. Муравьев // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 177–187.

11. *Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей* / С. С. Ким, Т. В. Спичак, С. Б. Яцышина [и др.] // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 21–25.

12. *Раковская И. В.* Микоплазмы — возбудители микоплазменных инфекций человека / И. В. Раковская // *Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций* ; под ред. А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. – М. : БИНОМ, 2010. – С. 964–993.

13. *Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицин-*

ская микробиология и этиологическая диагностика инфекций / под ред. А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. – М. : БИНОМ, 2010. – С. 867–895.

14. *Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children* / M. E. Waris, P. Toikka, T. Saarinen [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 1998. – Vol. 36. – P. 3155–3159.

15. *Daxboeck F.* Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection / F. Daxboeck, R. Krause, C. Wernisch // *Clin Microbiol Infect*. – 2003. – Vol. 9. – P. 263–273.

16. *Nilsson A. C.* Polymyrase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infections and reveals a high rate persistent infection / A. C. Nilsson, P. Bjorkman, K. Persson // *BMC Microbiol*. – 2008. – N 8. – P. 93.

17. *Flood R. G.* The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from non bacterial pneumonia in children: meta-analysis of 1230 children / R. G. Flood, J. Badik, S. C. Aronoff // *Pediatr Infect Dis J*. – 2008. – Vol. 27. – P. 95–99.

18. *Procalcitonin* guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection / O. Burkhardt, S. Ewig, U. Haagen [et al.] // *Eur Respir J*. – 2010. – Vol. 36. – P. 601–607.

19. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections among Greek children / M. Almasri, E. Diza, A. Papa [et al.] // *Hippokratia*. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 147–152.

20. *Chlamydia pneumoniae* and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents / G. Baer, G. Engelcke, M. Abele-Horn [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2003. – Vol. 22, N 12. – P. 742–745.

21. *Клинические особенности респираторных нозоформ микоплазменной инфекции у стационарных больных* / Л. В. Феклисова, М. К. Хадисова, Е. Е. Целипанова [и др.] // *Инфекционные аспекты соматической патологии у детей : сборник аннотированных докладов 6-й Всерос. науч.-практ. конф. Москва, 20–21 мая 2013.* – М., 2013. – С. 103–107.

22. *Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 2009–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС)* / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, О. И. Кречикова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 1–13.

23. *Серотиповой пейзаж и антибиотикочувствительность Streptococ-*

cus pneumoniae, выделенных у детей с острым средним отитом / Н. М. Алябьева, А. В. Лазарева, О. А. Пономаренко [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (Приложение 1)*. – 2013. – № 15 (2). – С. 12 (№ 6). (Тез. докл. на 15-м междунар. конгр. МАКМАХ по антимикробной терапии. Москва, 22–24 мая 2013 г.).

REFERENCES

1. Gepp N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy U.L., Manerov F.K. Community-acquired pneumonia in children: epidemiology, diagnostics, treatment and profilaxis. Scientific-applied programme. Russian Respiratory Society, M. 2011., ZAO "IPC Pareto-Print", Tver", 63 p.

2. Harris M., Clarc J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (6): 548-569.

3. Tatchenko V.K. Clinical recommendations. Pediatrics (Pneumonia in children). Ed. by A.A. Baranov. M. : GEOTAR-Media, 2005: 28.

4. Kim S.S. The effective diagnostics and treatment methods of moderate community-acquired pneumonia in children. Thesis of med. science cand., M., 2012, 24 p.

5. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in pediatric emergency department. *Pediatrics* 2011; 128: 246-253.

6. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86 (5): 408-416.

7. Tatchenko V.K. For Pediatrician as every day use — 2012. Handbook of diagnostics and treatment. M. : Borges, 2012; 72: 145.

8. Esposito S., Principi N. Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 286-291.

9. Bradley J.S., Byington C.L., Shoh S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (7): 617-630.

10. Kozlov R.S., Chagaryan A.N., Kozlova L.V., Muravyev A.A. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Isolated in Children of 0–5 Years of Age in Some Regions of Russia. *Clin. microb. antimicrob. chemotherapy* 2011; 13 (2): 177-187.



11. Kim S.S., Spichak T.V., Yatsishina S.B., Katosova L.K. et al. The role of viruses in children with community-acquired pneumonia. *Voprosi diagnostiki v pediatrii* 2012; 4 (4): 21-25.
12. Mycoplasmae are causative agents of mycoplasma infections. Guidelines for medical microbiology. Particular medical microbiology and etiological diagnostics of infections. Ed. by A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova, S.M. Ivanova. M., BINOM, 2010: 964-993.
13. Guidelines for medical microbiology. Particular medical microbiology and etiological diagnostics of infections. Ed. by A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova, S.M. Ivanova. M., BINOM, 2010: 867-895.
14. Waris M.E., Toikka P., Saarinen T. et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 3155-3159.
15. Daxboeck F., Krause R., Wernisch C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 263-273.
16. Nilsson A.C., Bjorkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infections and reveals a high rate persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 8: 93.
17. Flood R.G., Badik J., Aronoff S.C. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from non bacterial pneumonia in children: meta-analysis of 1230 children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27: 95-99.
18. Burkhardt O., Ewig S., Haagen U. et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 601-607.
19. Almasri M., Diza E., Papa A. et al. Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infections among Greek children. *Hippokratia* 2011; 15 (2): 147-152.
20. Baer G., Engelcke G., Abele-Horn M. et al. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22 (12): 742-745.
21. Feklisova L.V., Hadisova M.K., Tzelipanova H.E. et al. Clinical peculiarities of respiratory nosological forms of Mycoplasma infection in inpatients. Proceedings of VI Russian scientific-applied conference "The infectious aspects of somatic pathology in children", Moscow, 2013, P. 103-107.
22. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. and Study Group "PEGASUS" Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia over 1999-2009: Results of Multicenter Prospective Study PEGASUS. *Clin. microb. antimicrob. chemotherapy* 2010; 12 (4): 1-13.
23. Alyabeva N.M., Lazareva A.V., Ponomarenko O.A. et al. Serotype spectrum and antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated in children with Acute Otitis Media. *Clin. microb. antimicrob. chemotherapy* Suppl. 1. 2013; 15 (2): 12 (6).

Поступила 18.09.2013

УДК 616.33-008.17-092-053.3

О. О. Старець, В. В. Трухальська,
Н. О. Малиновська

ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНОГО ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ, І ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ РОКІВ ЖИТТЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.33-008.17-092-053.3

Е. А. Старец, В. В. Трухальская, Н. А. Малиновская

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ГАСТРО- ЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА, И ОСОБЕННОСТИ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕ- ТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — заброс содержимого желудка в пищевод со срыгиванием и рвотой или без них. Патологический ГЭР — это патологическое состояние, которое характеризуется частыми и длительными эпизодами рефлюкса, возникающими на протяжении дня и ночью и вызывает симптомы, указывающие на поражение слизистых оболочек пищевода. Факторы, ассоциирующиеся с риском развития патологического ГЭР у детей, были выявлены путем проведения монофакторного анализа. Как статистически вероятные обнаружались такие из них: смешанное вскармливание (СШ — 6,2; 95 % ДИ — 2,12–18,10); естественные роды (СШ — 3; 95 % ДИ — 1,07–8,40) и внутриутробные инфекции — перинатальная экспозиция возбудителей (СШ — 4,93; 95 % ДИ 1,17–20,69).

Определение факторов риска в дальнейшем будет являться обоснованием для разработки лечебно-профилактической стратегии, направленной на снижение риска возникновения патологического ГЭР у детей.

Ключевые слова: патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, дети, факторы риска.



Introduction. Gastroesophageal reflux (GER) occurs when stomach contents flow back up into the esophagus — a muscular tube that carries food and liquids from the mouth to the stomach. GER is common in infants under 2 years of age. Pathological gastroesophageal reflux in infants is a pathological condition characterized by frequent and prolonged episodes of refluxes that arises during day and night and causes symptoms of the destruction of oesophagus mucous membrane.

Materials and methods. Untreated acid reflux can have serious long-term consequences. Both environmental and genetic factors contribute to disease susceptibility. The underlying susceptibility genes are currently unknown, with the exception of COL3A1. A case-control study was carried out in 28 cases and 40 control subjects with pathological gastroesophageal reflux.

Results. Clinical course and risk factors of the pathological gastroesophageal reflux were studied in cohort observational study. The aim of the study was to explore the factors, associated with the risk of pathologic GER and to study peculiarities of the clinical course in infants. Monofactorial analysis of risk factors associated with pathological gastroesophageal reflux in infants was done. Mixed feeding (OR 6.2, 95% CI 2.12–18.10), vaginal delivery (OR 3.00, 95% CI 1.07–8.40) and intrauterine exposition of perinatal infections (OR 4.93, 95% CI 1.17–20.69) were statistically clarified as risk factors of pathological gastroesophageal reflux in infants.

Key words: pathologic gastroesophageal reflux, infants, risk factors.

Як свідчать дані літератури, сьогодні спостерігається зростання частоти виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) у дітей раннього віку [1; 3].

Гастроєзофагеальний рефлюкс — це закидання вмісту шлунка в стравохід зі зригуванням або блюванням або без них. Про гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) можна говорити, коли ГЕР супроводжується болісними відчуттями або ускладненнями, а уточнити діагноз можна за допомогою даних клінічних й інструментальних досліджень.

В етіопатогенезі ГЕР відіграють роль безліч чинників. Фізіологічний ГЕР найчастіше виникає у дітей малюкового віку, найчастіше у періоді новонародженості. Виникнення ГЕР може бути пов'язане з епізодами транзиторного розслаблення нижнього стравохідного сфінктера; затримкою спорожнення шлунка та підвищенням внутрішньошлункового тиску; порушенням вегетативної регуляції діяльності стравоходу; вродженою грижею стравохідного відділу діафрагми; ушкодженням шийного відділу хребта (у зв'язку з пологовою травмою). Також важливу роль у розвитку цього захворювання відіграє генетичний компонент [4]. При морфологічному дослідженні змінених тканин страво-

ходу було виділено кілька видів колагенів, а також з'ясовано, що в геномі вони кодуються різними білками. Наприклад, ген COL3A1 кодує III тип колагену, який міститься у таких тканинах, як шкіра, легені, судини, разом з I типом колагену, і відповідає за міцність і гнучкість цих структур. Крім того, колаген III типу відіграє важливу роль у формуванні первинної ранової реакції, а його вироблення підвищується на ранніх етапах загоєння. Також існує патологічний гастроєзофагеальний рефлекс, який спостерігається при ГЕРХ. При цьому порушується фізіологічне переміщення хімусу, яке супроводжується надходженням у стравохід і далі — в ротоглотку вмісту, здатного спричинити ушкодження слизових оболонок. Для патологічного гастроєзофагеального рефлексу характерні часті та тривалі епізоди рефлюксів, що виникають і вдень, і вночі та зумовлюють появу симптомів, які свідчать про ураження слизової оболонки стравоходу й інших органів. Крім того, у стравохід потрапляє невласлива для нього мікробна флора, яка також може викликати запалення слизових оболонок [5; 9].

Припускають, що зміни у геномі колагену III типу призводять до порушення міцності структур стравоходу, а також

уповільнення загоєння ран на його слизовій оболонці при впливі соляної кислоти під час закидання шлункового вмісту. Таким чином, вивчення наявності мутацій гена колагену III типу у дітей з патологічним ГЕР й обтяженою спадковістю є актуальним завданням, спрямованим на оптимізацію ведення дітей раннього віку з патологічним ГЕР [5].

Патологічний ГЕР, або ГЕРХ, відрізняється від фізіологічного не тільки більш частими та тривалими епізодами зригувань, а і розвитком різних ускладнень: езофагіту, хронічних захворювань дихальних шляхів, затримки фізичного розвитку та ін.

Клінічні прояви ГЕРХ:

- періодична регургітація з блюванням або без нього;
- відрижка, часта гикавка;
- втрата маси тіла або відсутність збільшення;
- рясна слинотеча;
- неспокій, дратівливість після їжі;
- дисфагія, охриплість голосу;
- кашель у горизонтальному положенні [2; 10].

Прояви захворювання у дітей раннього віку неспецифічні, тому виявити їх досить складно, оскільки зригування у дітей можуть спостерігатися при різних інфекційних захворюваннях, вроджених вадах



розвитку шлунково-кишкового тракту, запальних захворювань кишечника, неврологічних розладах, інтоксикаціях різної етіології [7].

Метою дослідження було вивчення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку патологічного ГЕР та дослідження особливостей клінічного перебігу цього захворювання у дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 28 дітей із ГЕР віком від 3 тиж. до 3 років, мешканців Одеси й Одеської області, що знаходилися на лікуванні в Одеській міській лікарні № 3 в період з червня по листопад 2012 р. Під опікою батьків перебували 20 дітей, під опікою держави — 8. Усім дітям проводили загальноклінічні та біохімічні дослідження крові; рентгенологічне дослідження стравоходу та шлунка за допомогою барію для виявлення анатомічних порушень; рН-моніторингу стравоходу; ендоскопічне дослідження стравоходу [6; 8].

Контрольну групу утворили 40 практично здорових дітей віком від 3 тиж. до 2,8 року в період з червня по листопад 2012 р., мешканців Одеси й Одеської області. Критеріями включення у дослідження були відсутність запальної патології, супровідної соматичної патології, народження у термін з нормальною масою тіла.

Результати дослідження та їх обговорення

У розподілі за статтю в групі дітей з ГЕР і в контрольній групі відмінностей не було (16 хлопчиків і 12 дівчаток, $p > 0,05$; 22 хлопчики і 18 дівчаток, $p > 0,05$ відповідно). Середня маса тіла при народженні у групі дітей з ГЕР становила (3007 ± 790) г, у контрольній групі — (3186 ± 497) г ($p > 0,05$). В основній групі з нормальною масою тіла у термін народилися 24 $((85,7 \pm 6,6) \%)$ дитини, з

низькою — 2 дітей (1800 і 1900 г, термін гестації 32 та 33 тиж. відповідно), з екстремально низькою — 2 дітей (890 і 870 г, термін гестації 31 тиж.). За шкалою Апгар на першій хвилині життя 7–10 балів було у 18 дітей, 0–3 — у 4. На п'ятій хвилині 7–10 балів було у 18 дітей, 4–6 — у 2, 0–3 — у 2. У контрольній групі за шкалою Апгар на першій хвилині життя 7–10 балів було у 32 дітей, 4–6 — у 8. На п'ятій хвилині 7–10 балів було у 36 дітей, 4–6 — у 4. У групі дітей з ГЕР захворювання центральної нервової системи спостерігалися у 10 $((35,7 \pm 9,1) \%)$ дітей. На грудному вигодовуванні в основній групі до місячного віку знаходилися 12 $((42,9 \pm 9,4) \%)$ дітей, до 3 міс. — 4 $((14,3 \pm 6,6) \%)$. На змішаному вигодовуванні з народження — 2 $((7,1 \pm 4,9) \%)$ дитини, на штучному з народження — 14 $((50,0 \pm 9,4) \%)$ дітей, з 3 міс. — 12 $((85,7 \pm 9,4) \%)$. У групі дітей з ГЕР середній вік матері становив $(26,1 \pm 4,3)$ року (21–30 років), вік батька — $(30,3 \pm 6,8)$ року (22–47 років), у контрольній групі відповідно $(24,5 \pm 4,1)$ року (20–33 років), $(31,3 \pm 6,4)$ року (21–44 роки); $p > 0,05$. Палили до вагітності 8 $((28,6 \pm 8,5) \%)$ матерів, під час вагітності — 2 $((7,1 \pm 4,9) \%)$, а в групі контролю відповідно 12 $((30,0 \pm 7,2) \%)$ і 2 $((5,0 \pm 3,4) \%)$; $p > 0,05$. Усі жінки алкоголю під час вагітності не вживали.

Характеризуючи спадкову схильність у 10 дітей, що знаходяться під опікою батьків, слід зазначити, що у 5 $((50,0 \pm 15,8) \%)$ матерів була патологія органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ): у матері однієї дитини був езофагіт, у 4 — гастрит (асоційований з НР в 1 жінки), захворювання жовчовивідних шляхів — у 2. У контрольній групі тільки у 6 $((15,0 \pm 5,6) \%)$ матерів спостерігалася патологія органів ШКТ ($p < 0,05$). Патологія ШКТ виявлена у 4 $((40,0 \pm 15,5) \%)$ батьків: в 1 — езофагіт, в 1 — вираз-

кова хвороба шлунка, в 1 — захворювання жовчовивідних шляхів, у 1 — діафрагмальна грижа, в 1 — хронічний панкреатит. У групі контролю у 10 $((25,0 \pm 6,8) \%)$ батьків відзначалася патологія органів ШКТ ($p > 0,05$). Інших близьких родичів з патологією органів ШКТ мали 6 $((60,0 \pm 15,5) \%)$ дітей з ГЕР. У контрольній групі цей показник сягав 14 $((35,0 \pm 7,5) \%)$; $p > 0,05$.

Із захворювань, що передаються статевим шляхом, в основній групі у 2 жінок спостерігався бактерійний вагініт, у 6 — грибовий вагініт. У 8 матерів у крові відзначався високий титр IgG до цитомегаловірусної інфекції, в контрольній групі — у 3.

У перебігу вагітності звертає на себе увагу той факт, що у 14 $((50 \pm 9,4) \%)$ жінок основної групи відзначався ранній гестоз, пізнього гестозу не зареєстровано. У контрольній групі ці показники становили відповідно 22 $((55,0 \pm 7,9) \%)$; $p > 0,05$ та 4 $((10,0 \pm 4,7) \%)$; $p > 0,05$. Хронічна фетоплацентарна недостатність діагностована у 4 жінок, які народили дітей із ГЕР; кровотечі у III триместрі — у 4; ізосенсибілізація за системою АВ0 — у 6; за Rh-фактором — у 6; багатоводдя — у 6; маловоддя — у 6; загроза переривання вагітності — у 6; анемія — у 14. Головне передлежання плода було у 18 жінок; тазове — у 2. Розродження природним шляхом відбулося у 14 жінок; елективний кесарів розтин — у 4; терміновий — у 2. Епізіотомія була виконана 12 жінкам. Гнійно-септичні ускладнення післяпологового періоду трапилися у 2 жінок, кровотечі — у 2.

Аналізуючи стравохідні симптоми у дітей з ГЕР, слід відмітити, що задовільний стан визначався у 2 $((7,1 \pm 4,9) \%)$, середньої тяжкості — у 6 $((21,4 \pm 7,8) \%)$, тяжкий — у 20 $((71,4 \pm 8,5) \%)$. Регургітація з блюванням трапилася у 6 $((21,4 \pm 7,8) \%)$ випадках, без блю-



**Результати монофакторного аналізу ознак,
що асоціюються з патологічним гастроєзофагеальним
рефлюксом у дітей**

Ознака	СШ	95 % ДІ
Вигодовування змішане	6,2*	2,12–18,10
Вигодовування штучне	0,40	0,14–1,08
Розродження природним шляхом	3*	1,07–8,40
Оцінка за шкалою Апгар ≥ 3	2,45	0,62–9,67
Патологія ШКТ у матері	0,5	0,13–1,79
Патології ШКТ у близьких родичів	0,5	0,16–1,54
Ранній гестоз	0,81	0,31–2,15
Паління до вагітності	0,93	0,32–2,70
Паління під час вагітності	1,46	0,19–11,04
Внутрішньоутробне інфікування (перинатальна експозиція збудників)	4,93*	1,17–20,69

Примітка. * — дана ознака є статистично вірогідною.

вання — у 20 ((71,4 \pm 8,5) %). Симптом «мокрої подушки» спостерігався — у 14 ((50,0 \pm 9,4) %), відрижка — у 20 ((71,4 \pm 8,5) %), гикавка — у 16 ((57,1 \pm 9,4) %), втрата або відсутність збільшення маси тіла — у 20 ((71,4 \pm 8,5) %), рясна слинотеча — у 8 ((28,6 \pm 8,5) %), неспокій, дратівливість після їжі — у 12 ((42,9 \pm 9,4) %) дітей.

Серед позастравохідних симптомів дистонія й охриплість голосу виявлені у 12 ((42,9 \pm 9,4) %) малюків, кашель у горизонтальному положенні — у 6 ((21,4 \pm 7,8) %), рецидивні пневмонії — у 4 ((14,3 \pm 6,6) %), ураження м'яких тканин ротової порожнини (стоматити) — у 2 (7,1 \pm 4,9) %, рецидивних отитів і порушення серцевого ритму та провідності (за даними ЕКГ) не спостерігалось.

За даними лабораторного дослідження у дітей з ГЕР анемія I ступеня виявлена у 10 ((35,7 \pm 9,1) %) дітей. За даними копрологічного дослідження, у 18 ((64,3 \pm 9,1) %) досліджуваних у випорожненнях відзначалася наявність жирних кислот і у 16 ((57,1 \pm 9,4) %) — неперетравленої клітковини. У контрольній групі ці показники становили відповідно 16 ((40,0 \pm 7,7) %), $p > 0,05$ і 8 ((20,0 \pm 6,3) %), $p > 0,05$.

Фактори, що можуть підвищувати ризик розвитку патологічного ГЕР, було обрано емпіричним шляхом і проаналізовано за допомогою монофакторного аналізу, результати якого наведені у табл. 1.

Висновки

Фактори, що асоціюються з ризиком розвитку патологічного ГЕР у дітей, було виявлено шляхом проведення монофакторного аналізу. Статистично вірогідними виявилися такі показники: змішане вигодовування (СШ — 6,2; 95 % ДІ — 2,12–18,10); розродження природним шляхом (СШ — 3; 95 % ДІ — 1,07–8,40), та внутрішньоутробне інфікування — перинатальна експозиція збудників

(СШ — 4,93, 95 % ДІ 1,17–20,69).

Таким чином, визначення факторів ризику в подальшому стане підґрунтям для розробки лікувально-профілактичної стратегії, спрямованої на зниження ризику виникнення патологічного ГЕР у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Захарова И. Н. Синдром срыгивания и рвоты у детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Е. Н. Андрухина // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7, № 4. — С. 106–112.
- Al-Adnani M. Gastroesophageal reflux disease and sudden infant death: mechanisms behind an under-recognized association / M. Al-Adnani, M. C. Cohen, I. Scheimberg // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2011. — Vol. 14, N 1. — P. 53–56.
- Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group / D. Pilic, T. Fröhlich, F. Nöh [et al.] // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 158, N 4. — P. 650–654.
- Does an upper gastrointestinal study change operative management for gastroesophageal reflux? / P. A. Valusek, S. D. St. Peter, S. J. Keckler [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2010. — Vol. 45, N 6. — P. 1169–1172.
- Molecular abnormalities in pediatric barrett esophagus: can we test for potential of neoplastic progression? / E. L. Maltby, M. J. Dyson, M. R. Wheeler [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2010. — Vol. 13, N 4. — P. 310–317.

6. *Pediatric gastroenterology reflux clinical practice guidelines* / Y. Vandeplass, C. D. Rudolph, C. Di Lorenzo [et al.] // *JPGN.* — 2009. — Vol. 49. — P. 498–547.

7. Poets C. F. Myth: gastroesophageal reflux is a pathological entity in the preterm infant / C. F. Poets, P. E. Brockmann // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2011. — Vol. 16, N 5. — P. 259–563.

8. Semeniuk J. Endoscopic picture of esophagitis in children with primary and secondary acid gastroesophageal reflux / J. Semeniuk, M. Kaczmarek, M. Uścińowicz // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2008. — Vol. 24, N 141. — P. 212–218.

9. Significance of gastroesophageal refluxate in relation to physical, chemical and spatiotemporal characteristics in symptomatic intensive care unit neonates / S. R. Jadcherla, J. Peng, C. Y. Chan [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — Vol. 70, N 2. — P. 192–198.

10. The frequency of apneas in very preterm infants is increased after non-acid gastroesophageal reflux / L. Corvaglia, D. Zama, M. Spizzichino [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23, N 4. — P. 303–307.

REFERENCES

- Zakcharova I.N., Andrukhhina E.N. Syndrom vomiting and regurgitation in infants. *Pediatr. pharmacology* 2010; 7 (4): 106–112.
- Al-Adnani M., Cohen M.C., Scheimberg I. Gastroesophageal reflux disease and sudden infant death: mechanisms behind an under-recognized association. *Pediatr. Dev. Pathol* 2011; 14 (1): 53–56.
- Pilic D., Fröhlich T., Nöh F. et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel



intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J. Pediatr* 2011; 158 (4): 650-654.

4. Valusek P.A., St. Peter S.D., Keckler S.J. et al. Does an upper gastrointestinal study change operative management for gastroesophageal reflux? *J. Pediatr. Surg* 2010; 45 (6): 1169-1172.

5. Maltby E.L., Dyson M.J., Wheeler M.R. et al. Molecular abnormalities in pediatric Barrett esophagus: can we test for potential of neoplastic progres-

sion? *Pediatr. Dev. Pathol.* 2010; 13 (4): 310-317.

6. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroenterology reflux clinical practice guidelines. *JPGN* 2009; 49: 498-547.

7. Poets C.F., Brockmann P.E. Myth: gastroesophageal reflux is a pathological entity in the preterm infant. *Semin. Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (5): 259-563.

8. Semeniuk J., Kaczmarek M., Uscinowicz M. Endoscopic picture of esophagitis in children with primary and secondary acid gastroesophageal re-

flux. *Pol. Merkur. Lekarski* 2008; 24 (141): 212-218.

9. Jadcherla S.R., Peng J., Chan C.Y. et al. Significance of gastroesophageal refluxate in relation to physical, chemical and spatiotemporal characteristics in symptomatic intensive care unit neonates. *Pediatr. Res* 2011; 70 (2): 192-198.

10. Corvaglia L., Zama D., Spizzichino M. et al. The frequency of apneas in very preterm infants is increased after non-acid gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol. Motil* 2011; 23 (4): 303-307.

Надійшла 22.10.2013

УДК 616.12-009.72-06:616.127-008]-074

А. А. Меликов, Р. Ф. Абдуллаев, А. Б. Бахшалиев

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

НИИ кардиологии им. Д. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

УДК 616.12-009.72-06:616.127-008]-074

А. А. Меликов, Р. Ф. Абдуллаев, А. Б. Бахшалиев

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

НИИ кардиологии им. Д. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение уровня NT-proBNP и параметров систолической и диастолической функции миокарда у больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) с сохраненной систолической функцией (ССФ) левого желудочка (ЛЖ) в процессе физических нагрузочных тестов. Всем 52 больным (мужчины, средний возраст $(52,5 \pm 1,5)$ года) проведена двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ), доплер ЭхоКГ и тредмил-тест, определена концентрация NT-proBNP в плазме крови. Установлено, что на высоте нагрузочного теста в группе больных с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, по сравнению с группой с нормальным уровнем NT-proBNP, происходит более выраженное снижение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ и значительное повышение уровня NT-proBNP. Из общего числа обследованных в 30,7 % случаев выявлены систолическая дисфункция (ФВ $(47,5 \pm 4,0)$ %) с уровнем NT-proBNP $(241,5 \pm 22,0)$ пг/мл и в 38,5 % случаев диастолическая дисфункция ЛЖ (Е/А $0,76 \pm 0,01$) с уровнем NT-proBNP (280 ± 20) пг/мл. Больным со ССН с ССФ ЛЖ и нормальным уровнем NT-proBNP в покое целесообразно определение уровня NT-proBNP и показателей функционального состояния сердца в процессе физической нагрузки в целях ранней диагностики дисфункции миокарда.

Ключевые слова: NT-proBNP, стабильная стенокардия напряжения.

UDC 616.12-009.72-06:616.127-008]-074

A. A. Melikov, R. F. Abdullayev, A. B. Bakshaliyev

RESEARCH OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL AND FUNCTIONAL CONDITION OF MYOCARDIUM OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Scientific Research Institute of Cardiology, Baku, Azerbaijan

The purpose of the study was to examine BNP Nt-pro level and parameters of systolic and diastolic functions of myocardium of patients with stable angina (SA) with saved systolic function (SSF) of the left ventricle LV during physical load tests.

Materials and methods. 52 patients (men at average age (52.4 ± 1.5) years) with SA of II-III class were included into the study. All 52 patients had two dimensional echocardiography, Doppler and treadmill test, NT-proBNP concentration of blood plasma was defined.

Results. It was defined that at height of load tests in groups of patients with NT-proBNP level more than 125 pg/ml in comparison with group of patients with normal level of NT-proBNP, we can observe



more definite decrease of systolic and diastolic functions of LV and definite increase of BNP NT-pro level. Among all cases under analyses in 30.7% of cases systolic dysfunction (FV (47.5±4.0) %) with NT-proBNP level of (241,5±22) pg/ml and in 38.5% of cases diastolic dysfunction of LV (E/A 0.76±0.01) with NT-proBNP level of (280±20) pg/ml were found out. For patients with SA and SSF of LV with normal NT-proBNP level is appropriate to define NT-proBNP level at rest condition, however markers of functional condition of heart should be defined during physical load for early diagnosis of dysfunctions of myocardium.

Key worlds: NT-pro BNP, stable angina.

В настоящее время пристальное внимание уделяется определению в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-терминального фрагмента (NT-proBNP) при хронической сердечной недостаточности как раннего и высокоинформативного маркера дисфункции миокарда у больных ишемической болезнью сердца [1; 3].

Повышение секреции BNP в сыворотке крови в большой степени связано с напряжением и растяжением миокарда левого желудочка (ЛЖ) [9]. Обладая системным действием, BNP способствует вазодилатации, диуретическому и натрийуретическому эффекту, ингибирует симпатико-адреналовую и ренин-ангиотензиновую систему [6; 12]. Доказано, что BNP показали себя сильными предикторами заболеваемости и летального исхода у больных как с сердечной недостаточностью [4], так и при остром коронарном синдроме [8], гипертонической болезни [11] и хронической ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Однако диагностическая значимость и место BNP в комплексном обследовании больных стабильной стенокардией напряжения с сохраненной систолической функцией ЛЖ до сих пор не определены. Сведения о потенциальной диагностической ценности этого маркера в выявлении скрытой дисфункции миокарда практически отсутствуют.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня NT-proBNP и параметров систолической и диастолической функции миокарда у больных со стабильной стено-

кардией напряжения с сохраненной систолической функцией ЛЖ в процессе физических нагрузочных проб.

Материалы и методы исследования

Обследованы 52 больных (все мужчины, средний возраст (52,5±1,5) года со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Давность проявлений приступов стенокардии составила от 1 до 12 лет. Всем больным была проведена селективная коронароангиография и во всех случаях выявлено стенозирование на 75 % и более по меньшей мере одной основной коронарной артерии.

Нагрузочную пробу на тредмиле по стандартному протоколу Bruce выполняли на компьютеризированной системе "Carello Stress Test Cardioline" RHC 500. Записывали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. У всех обследованных был положительный нагрузочный тест.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате Vivid I (General electric, США) с последующей записью на фотобумагу. Изменения параметров систолической функции ЛЖ исследовали в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в М и В модальных режимах. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли по методу Симпсона. Диастолическую функцию ЛЖ определяли с помощью импульсной доплерографии из верхушечной четырехкамерной позиции. При этом оценивались максимальная скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е), максимальная скорость кровотока

в фазу позднего наполнения (А) и их отношение (Е/А).

Концентрацию NT-proBNP определяли методом иммуноферментного анализа на приборе "Immulite 2000" NT-proBNP (США). При этом за нормальный уровень NT-proBNP принималась величина не более 125 пг/мл.

Давность заболевания стенокардией существенно не влияла на уровень NT-proBNP у обследованных нами больных.

В зависимости от уровня NT-proBNP больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 34 больных с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл, а 2-ю группу составили 18 пациентов с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл. Все обследованные нами пациенты (обе группы) получали стандартную базисную антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины и по показаниям нитраты) и были рандомизированы по возрасту, уровню холестерина, индексу массы тела. Из исследования исключались больные с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса ЛЖ менее 55 %, мерцательной аритмией, крупноочаговым инфарктом миокарда в анамнезе, артериальной гипертензией II–III степени, заболеваниями органов дыхания и почек.

Забор крови для определения уровня NT-proBNP и эхокардиографическое исследование выполнялись дважды — непосредственно перед началом и сразу после окончания нагрузочного тредмил-теста.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Статистика 6.0». Исполь-



зовали t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна — Уитни и χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние показатели изучаемых показателей ЭхоКГ обеих групп больных отображены в табл. 1.

Согласно результатам нашего исследования, в обеих группах средние показатели систолической функции ЛЖ в покое достоверно между собой не различались. Однако, по данным импульсной доплерографии, уже в покое в группе больных с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл, по сравнению с пациентами с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл, отмечено статистически значимое увеличение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ — (68,1 ± 2,4) против (61,5 ± 2,6) см/с ($p < 0,01$) и уменьшение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ — (55,2 ± 1,5) против (63,2 ± 1,9) см/с ($p < 0,01$) с увеличением пиковой скорости (E/A) (1,23 ± 0,02 против 0,97 ± 0,02; $p < 0,001$). Это свидетельствовало о том, что уже в покое у больных с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл при отсутствии систолической дисфункции имелись признаки нарушения диастолической функции ЛЖ. Индивидуаль-

ный анализ показал, что среди пациентов 2-й группы (NT-proBNP > 125 пг/мл) из 18 обследованных у 10 (55,5 %) отмечались доплерографические признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ по типу замедленной релаксации. У этих же больных уровень NT-proBNP в крови был наибольшим и составил в среднем (185,5 ± 32,0) пг/мл. Полученные нами данные, как и результаты других исследований [1; 3], свидетельствуют о достоверной взаимосвязи между увеличением уровня NT-proBNP и наличием диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Наибольший интерес для нас представляли изменения показателей систолической и диастолической функции ЛЖ и прироста концентрации NT-proBNP на высоте физической нагрузки.

Как видно из табл. 1, по данным ЭхоКГ в группе больных стабильной стенокардией напряжения с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл после нагрузочного теста отмечено статистически достоверное увеличение КДО на 3,8 % ($p < 0,01$), КСО на 7,9 % ($p < 0,01$) и уменьшение ФВ на 4,4 % ($p < 0,01$). Такая же тенденция изменений сохранялась и для диастолической функции сердца. Так, максимальная скорость

раннего диастолического наполнения уменьшилась на 2,3 % ($p < 0,05$), а скорость позднего диастолического наполнения увеличилась на 8,5 % ($p < 0,001$). В связи с этим наблюдалось снижение их отношения (E/A) на 9,8 % ($p < 0,001$). Следует отметить, что эти изменения показателей ЭхоКГ после нагрузочного теста сопровождались статистически достоверным приростом среднего значения уровня NT-proBNP от (114,5 ± 26,0) до (230,4 ± 40,0) пг/мл ($p < 0,01$).

Во 2-й группе больных, где уровень NT-proBNP был > 125 пг/мл, также наблюдалось более значимое ухудшение показателей как систолической, так и диастолической функций ЛЖ. Так, после тредмил-теста конечный систолический размер и КСО увеличились на 8,1 и 14,5 % соответственно ($p < 0,01$), а ФВ ЛЖ снизилась на 21 % ($p < 0,01$). При доплерографии наблюдалось уменьшение максимальной скорости раннего наполнения на 4,8 % ($p < 0,001$), увеличение скорости позднего наполнения ЛЖ на 14,5 % ($p < 0,001$) и снижение отношения E/A на 17,5 % ($p < 0,001$). В этой группе больных средний показатель уровня NT-proBNP после нагрузочного теста увеличился значительно больше, чем в 1-й группе, — от (148,5 ± 25,0) до (294,5 ± 28,0) пг/мл ($p < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка и уровня NT-proBNP до и после тредмил-теста

Показатели ЭхоКГ	1-я группа NT-proBNP < 125 пг/мл		2-я группа NT-proBNP > 125 пг/мл		Достоверность		
	Покой (p_1)	Нагрузка (p_2)	Покой (p_3)	Нагрузка (p_4)	p_{1-2}	p_{3-4}	p_{2-4}
КСО, см	4,70 ± 0,21	4,89 ± 0,23	4,82 ± 0,26	5,21 ± 0,22	<0,01	<0,001	<0,001
КДО, см	3,15 ± 0,17	3,40 ± 0,15	3,24 ± 0,28	3,71 ± 0,11	<0,01	<0,01	<0,01
ФВ, %	63,5 ± 3,5	60,7 ± 3,8	62,4 ± 3,5	56,2 ± 2,7	<0,01	<0,001	<0,01
E, см/с	68,1 ± 2,4	66,5 ± 2,5	61,5 ± 2,6	58,5 ± 2,5	<0,05	<0,001	<0,001
A, см/с	55,2 ± 1,5	59,8 ± 1,8	63,2 ± 1,9	72,4 ± 3,0	<0,01	<0,001	<0,001
E/A	1,23 ± 0,02	1,11 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,80 ± 0,02	<0,001	<0,001	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	114,5 ± 26,0	230,4 ± 30,0	148,5 ± 25,0	294,5 ± 28,0	<0,01	<0,01	<0,05

Примечание. КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем.



При сравнительном анализе полученных данных между группами сразу после проведения нагрузочных тестов установлены статистически достоверные различия как показателей ЭхоКГ, так и уровня NT-proBNP. Как видно из табл. 1, в группе больных с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл, по сравнению с больными с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл, отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ на 6,7 % — (56,2±2,7) против (60,7±3,8) % (p < 0,01), а отношения E/A — на 28 % (0,80±0,02 против 1,11±0,03; p < 0,001) соответственно. Снижение показателей систолической и диастолической функций у пациентов с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл сопровождалось значительным повышением уровня этого пептида в крови — (294,5±28,0) против (230,4±30,0) пг/мл (p < 0,05).

При индивидуальном анализе абсолютного значения ФВ ЛЖ выявлено, что на высоте нагрузочного теста из 34 больных у 10 (29,4 %) 1-й группы и у 6 (33,3 %) пациентов из 18 2-й группы отмечалось заметное снижение ФВ ЛЖ ниже 55 %, которая в среднем составила (45,7±4,0) %. В целом из 52 обследованных лиц со стенокардией напряжения после тредмил-теста у 16, т. е. в 30,8 % случаев, была выявлена систолическая дисфункция миокарда ЛЖ. При этом уровень NT-proBNP составил в среднем (241,5±22,0) пг/мл.

Из 34 больных у 6 (17,6 %) пациентов 1-й группы и дополнительно у 4 лиц из 18 2-й группы, а в целом у 14 (77,8 %) человек после нагрузочного теста наблюдалось статистически значимое снижение показателей диастолической функции ЛЖ. Это нашло свое отражение в снижении отношения E/A менее 1,0 у 20 (38,5 %) из 52 больных и сопровождалось повышением уровня NT-proBNP в среднем до (280±20) пг/мл.

К. Т. Yeо и соавт. (2003), анализируя уровень BNP и NT-proBNP после физической нагрузки у 74 больных с подтвержденной ИБС и 21 здорового человека выявили, что средний уровень прироста NT-proBNP у больных ишемической группы был значимо выше, чем у здоровых лиц [10]. Авторы высказали гипотезу, что транзиторная ишемия миокарда индуцированная физической нагрузкой, может стать пусковым фактором для высвобождения BNP и NT-proBNP как непосредственно, так и вызывая локальные нарушения сократимости [13].

Похожую работу выполнили С. Н. Борисов и соавт. (2012), которые обнаружили, что на высоте физической нагрузки прирост NT-proBNP в группе больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией ЛЖ был в 3,2 раза больше, чем у здоровых лиц.

Таким образом, с учетом результатов вышеуказанных исследований мы также считаем, что значительное повышение уровня NT-proBNP в крови в процессе проведения нагрузочных проб может быть обусловлено как физическим, так и ишемическим стрессом миокарда.

Выводы

1. Физическая нагрузочная проба вызывает клинически значимый прирост уровня NT-proBNP у больных стенокардией напряжения с сохраненной систолической функцией левого желудочка независимо от исходной концентрации этого пептида в крови.

2. На высоте нагрузочного теста из общего числа обследованных в 30,7 % случаев выявляется систолическая дисфункция и в 38,5 % случаев — диастолическая дисфункция ЛЖ.

3. У больных стабильной стенокардией напряжения с

сохраненной систолической функцией левого желудочка нагрузочная доплерэхокардиография с определением уровня NT-proBNP может служить надежным диагностическим тестом для ранней диагностики систолической и диастолической дисфункции миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е. Б. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Е. Б. Александрова, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2012. — № 11. — С. 27–32.

2. Борисов С. Н. Применение мозгового натрийуретического пептида для диагностики хронической сердечной недостаточности / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // Российский медицинский журнал. — 2012. — № 1. — С. 6–11.

3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). — 2009 // Сердечная недостаточность. — 2011. — № 1. — С. 362.

4. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study / V. Cheng, R. Kazanegra, A. Garcia [et al.] // Am Coll Cardiol. — 2001. — N 37. — P. 386–391.

5. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study / R. Schnabel, E. Lubos, H. Rupprecht [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. — 2006. — N 47. — P. 552–558.

6. D'Souza S. P. B-Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? / S. P. D'Souza, G. F. Baxter // Heart. — 2003. — N 89 (7). — P. 707–709.

7. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // Lancet. — 2003. — N 362. — P. 777–781.

8. Galvani M. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes / M. Galvani, D. Ferrini, F. Ottani // Eur. J. Heart Fail. — 2004. — N 6. — P. 327–333.

9. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP / C. Hall // Eur. J. of Heart. Fail. — 2004. — N 3. — P. 257–260.

10. Multicenter evaluation of the Roche NT-pro BNP assay and compari-



son to the Biosite Triage BNP assay / K. T. Yeo, A. H. Wu, F. S. Apple [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2003. – N 338. – P. 107–115.

11. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events* / F. Pedersen, I. Raymond, C. Kistorp [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – N 11 (5). – P. 70–75.

12. *Vanderheyden M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects* / M. Vanderheyden, J. Bartunec // *Eur. J. of Heart. Fail.* – 2004. – N 3. – P. 261–267.

13. *Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy* / H. Yamaguchi, J. Yoshida, K. Yamamoto [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2004 Jan. – Vol. 7, N 43 (1). – P. 55–60.

REFERENCES

1. Alexandrova E.B., Sidorenko B.A. Brain natriuretic peptide in early diagnostics of CHF in patients with the normal left ventricular ejection fraction. *Kardiologia* 2012; 11: 27-32.

2. Borisov S.N., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Application of brain

natrium-uretic peptide for diagnostics of chronic cardiac insufficiency. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal* 2012; 1: 6-11.

3. National recommendations of VNOK and OCCN for diagnostics and treatment of CHF (the third revision), 2009. *Serdechnaya nedostatochnost* 2010; 1: 362.

4. Cheng V., Kazanegra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *Am. Coil. Cardiol.* 2001; 37: 386-391.

5. Schnabel R., Lubos E., Rupprecht H. et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study *J Am Coil Cardiol* 2006; 47: 552-558.

6. D'Souza S.P., Baxter G.F. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003; 89 (7): 707-709.

7. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection frac-

tion: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.

8. Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 327-333.

9. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro BNP. *Eur. J. of Heart. Fail* 2004; 3: 257-260.

10. Yeo K.T., Wu A.H., Apple F.S. et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay *Clin Chim acta* 2003; 338: 107-115.

11. Pedersen F., Raymond I., Kistorp C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. *J. Card. Fail* 2005; 11 (5): 70-75.

12. Vanderheyden M., Bartunec J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. of Heart. Fail* 2004; 3: 261-267.

13. Yamaguchi H., Yoshida J., Yamamoto K. et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coil Cardiol.* 2004 Jan; 7; 43 (1): 55-60.

Поступила 22.10.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616.71-007.151-053.2-02

И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования
Минздрава РФ», Москва, Российская Федерация

УДК 616.71-007.151-053.2-02

И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАХИТА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ»,
Москва, Российская Федерация

Изложена история поиска причин возникновения и методов лечения рахита, указаны определенные факторы, определяющие эффективность профилактики заболевания.

Данные, полученные авторами статьи, продемонстрировали, что в современных условиях развитие рахита у ребенка обусловлено комплексным влиянием как экзогенных, так и эндогенных неблагоприятных факторов риска, наиболее значимыми из которых являются факторы эндогенного происхождения (наличие сопутствующих заболеваний у ребенка и ускоренные темпы роста и прибавки в массе тела), удельный вес которых увеличился за прошедшие 26 лет, что, очевидно, и определяет сохраняющуюся высокую частоту рахита в настоящее время.

Ключевые слова: рахит, дети, эндогенные и экзогенные факторы, лечение, профилактика.

UDC 616.71-007.151-053.2-02

I. N. Zakharova, Yu. A. Dmitriyeva

RISK FACTORS FOR RICKETS DEVELOPMENT IN CHILDREN UNDER PRESENT CONDITIONS

The Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The problem of rickets attracted the interest of pediatricians for a long time. From the first descriptions of the disease by Glisson and Whistler scientists were looking for etiological factors and ways of its treatment. In the first part of XX century it was established that hypovitaminosis D played the main role in the pathogenesis of rickets. That finding was followed by the recommendations of regular use of vitamin D in the disease prevention.

Recent studies of vitamin D metabolism established the presence of some factors that can influence the effectiveness of preventive measures. In addition to geographical conditions and the lack of cholecalciferol in breast milk there are special risk factors that can damage its metabolism in child's organism.

Adverse social and ecological conditions as well as recurrent infectious diseases can be important factors in rickets development in child. Complicated pregnancy, intrauterine growth retardation can lead to late maturing of enzyme systems that can be followed by damaged vitamin D and Ca-P metabolism and rickets formation even in cases of adequate cholecalciferol supplementation. Liver and kidney diseases can also influence adequate formation of active metabolites of vitamin D. Moreover it is well known that infants who gain fast in weight are more predisposed to the disease. All these risk factors can cause endogenous hypovitaminosis D in child's organism even in cases of its additional supplementation.

The main risk factors were established by A. I. Ryvkin in 1985. Afterwards there were no trials to describe the structure of risk factors according to social-economical changes, women's health, children's development and feeding practices. The recent trial with the aim to study the modern clinical and laboratory features of rickets in infants was carried out in 2008–2011 on the pediatric faculty of Russian medical academy of postgraduate education. 179 infants aged from 2 to 30 months were included into the study. The results demonstrated that endogenous factors such as accelerated growth and weight gain and liver and kidney diseases are the most important risk factors that predispose the child to rickets formation even in cases of additional vitamin D supplementation.

Key words: rickets, children, endogenous and exogenous factors, treatment, prevention.



Описание рахита можно встретить в трудах врачей глубокой древности. Соран Эфесский (98–138 гг.) наблюдал в Риме детей с деформацией ног и позвоночника и объяснял их ранним началом ходьбы. Гален (131–201 гг.) в работах по анатомии впервые дал описание рахитических изменений со стороны костной системы, включая деформацию грудной клетки [1]. Начиная с XVII в., интерес к рахиту стал проявляться особенно живо. В эпоху промышленной революции, когда люди начали активно переселяться из сельской местности в переполненные города, у большинства детей развивалось заболевание, проявляющееся слабостью мышц и деформацией костного скелета в виде увеличения эпифизов длинных трубчатых костей и ребер, искривления нижних конечностей и позвоночника.

Длительное время считалось, что первое описание рахита принадлежит Fransis Glisson, однако недавно стало известно, что фактически заболевание было впервые описано английским врачом Daniel Whistler, который в 1645 г. защитил диссертацию на звание доктора медицины, в которой было представлено превосходное описание рахита. Диссертация была издана под названием “De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets” и стала первым систематическим описанием данного заболевания. Daniel Whistler описывал рахит как «синдром из созданных признаков, объединенных в одно патогномичное целое» [2]. Несколько позже, в 1650 г., Fransis Glisson издал трактат, посвященный рахиту у детей — “Tractatus de rachitide sive morbo puerile”, в котором указывал, что «...это абсолютно новая болезнь, которая никогда не была описана любыми древними или современными авторами в их

практических книгах...». По мнению ученого, основными факторами риска рахита являлись отягощенная наследственность и нерациональное питание матери. Большое значение автор придавал нервной или неустойчивой конституции одного или обоих родителей, ведению праздного образа жизни, отсутствию физического труда, «приверженности к разнеживающим искусствам и наукам, каковыми являются музыка, поэзия, ежедневное посещение комедий, а также усердное чтение романов». Некоторое время рахит называли «английской болезнью», так как в Англии отмечалась высокая частота распространения его тяжелых форм. Английское название rickets произошло от древнеанглийского “wrickken”, что означает «искривлять», а Fransis Glisson изменил его на греческое “rachitis” (болезнь спинного хребта), так как при рахите значительно деформируется позвоночник [1].

В отечественной литературе первые сведения о рахите относятся к началу XIX в. В 1830 г. опубликована работа Г. Тихомирова «Правила о способе врачевания английской болезни». В 1847 г. проф. С. Ф. Хотовицкий в своем руководстве «Педиатрика» представил определение рахита как «особенного страдания уподобительной деятельности, обнаруживающегося преимущественно распуханием и размягчением костей, и наконец, искривлением их». Автор подчеркивал, что при лечении рахита главное внимание следует уделять не лекарствам, а гигиеническим мероприятиям и организации правильного питания. С. Ф. Хотовицкий указывал на вред мучного питания, перекорма, неопрятности, сытости, недостатка движений и солнечного света, о которых принято говорить и в настоящее время. Кроме того, автор обратил внимание, что «к рас-

полагающим причинам относятся особенная склонность к английской болезни, врожденная, или даже наследственная...». Тем самым С. Ф. Хотовицкий намного предвосхитил свое время, предвидя ведущую роль наследственных факторов в развитии некоторых форм рахита [3]. Огромное значение рахиту как одной из причин высокой детской смертности придавал Н. Ф. Филатов. В своем письме к С. П. Боткину в 1888 г. он писал: «Я склонен думать, что из детей, начиная со второго года жизни, умирают почти исключительно только настоящие или бывшие рахитики, а потому устранять причины рахитизма не менее важно, чем бороться с детскими поносами» (Международная клиника, 1888).

История поиска причин и методов лечения рахита продолжалась практически 270 лет, начиная с первых описаний клиники заболевания. В 1822 г. J. Sniadecki отмечал, что дети, родившиеся в Варшаве, чаще болеют рахитом, нежели младенцы, родившиеся в сельской местности [4]. Основываясь на этом наблюдении, он сделал предположение о том, что солнечный свет, возможно, играет определенную роль в предупреждении данной патологии. В 1890 г. T. Palm опубликовал результаты крупного эпидемиологического исследования, продемонстрировавшего, что рахит редко встречался в бедных городах Китая, Японии и Индии, где люди плохо питались и жили в нищете, тогда как у детей, проживающих в индустриальных городах Британских островов, заболеваемость рахитом была высока. Эти наблюдения привели ученого к выводу о необходимости систематического использования солнечных ванн как меры профилактики и лечения заболевания [5].

К сожалению, этим исследованиям не уделялось долж-



ного внимания вплоть до начала XX в., когда в 1919 г. К. Huldschinsky впервые показал, что заболевание у детей излечивается под влиянием лучей «искусственного горного солнца» (кварцевая лампа) [6]. Он поместил одну руку ребенка, больного рахитом, под воздействие ультрафиолетового излучения и обнаружил, что рахитические изменения в другой руке регрессировали в той же степени. Практически одновременно с этим Т. Mellanby в экспериментах на собаках доказал, что тяжелый рахит, вызванный рахитогенной диетой, излечивается рыбьим жиром, предположив, что подобный эффект обусловлен наличием в нем какого-то витамина [7]. Часть исследователей полагала, что антирахитическое действие рыбьего жира обусловлено наличием в нем витамина А. Однако в 1922 г. Е. McCollum указал на наличие в рыбьем жире иного витамина, поскольку, пропуская струю кислорода через тресковый жир и инактивируя витамин А, он обнаружил, что антирахитическое действие жира сохранялось [8]. В дальнейшем в неомыляемой части трескового жира был найден другой витамин, обладавший сильным антирахитическим действием — витамин D. В 1924 г. А. Hess впервые получил витамин D из растительных масел после их облучения ультрафиолетовыми лучами с длиной волны 280–310 нм [9]. Позднее, в 1937 г., А. Windaus из 7-дегидрохолестерола впервые синтезировал витамин D₃. В 60–80-х годах XX в. группа исследователей под руководством Н. F. De Luca детально изучила метаболизм витамина D и описала все его активные формы.

С момента открытия витамина D и установления его роли в регуляции фосфорно-кальциевого обмена гиповитаминоз D был признан основным этиологическим факто-

ром развития рахита у детей. С учетом двух основных путей поступления холекальциферола в организм, его дефицит может возникнуть либо в условиях неадекватного синтеза в коже под влиянием солнечных лучей, либо при недостаточном поступлении с продуктами питания или витаминными препаратами.

Имеются данные, что в зоне 55° северной широты, куда попадает Москва и ряд других крупных городов России, Беларуси и стран Прибалтики, солнечное излучение способно обеспечить образование витамина D₃ в коже на протяжении лишь 4 мес. в году (с середины апреля до середины августа). Следовательно, большая часть детского населения России может испытывать дефицит солнечного излучения вследствие особенностей географического положения [10].

Единственным дополнительным источником витамина D у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, является молоко матери. Однако содержание холекальциферола в женском молоке невелико и составляет от 15 до 100 МЕ/л, что не может удовлетворять потребность в нем растущего ребенка [11; 12]. Кроме того, содержание витамина D в молоке матери зависит от обеспеченности им женщины во время беременности. Так, эпидемиологические исследования, проведенные в странах Европы и Северной Америки, показали, что активная витаминизация продуктов питания привела к значительному снижению частоты рахита у детей [13]. Однако заболевание продолжает регистрироваться среди детей эмигрантов из стран Ближнего Востока, Индии, Пакистана, а также афроамериканских младенцев. Основными факторами, определяющими высокую частоту рахита в данных популяционных группах, являются пигментация кожи, недостаточ-

ное пребывание матерей на солнце в виду национальных особенностей одежды и поведения, а также продолжительное естественное вскармливание, при котором ребенок испытывает дефицит витамина D в силу его низкого содержания в молоке матери [14].

В условиях дефицита витамина D уменьшается синтез кальцитриола, вследствие чего снижается абсорбция кальция в кишечнике. Развивающаяся при этом гипокальциемия активирует синтез паратиреоидного гормона. В условиях вторичного гиперпаратиреоза усиливается резорбция костной ткани, а также увеличивается реабсорбция кальция в почках и экскреция фосфатов. Усиление всасывания кальция в кишечнике носит временный характер, так как этот процесс осуществляется посредством активации паратгормоном синтеза 1,25(OH)₂D₃ в почках, однако в условиях дефицита исходного субстрата (25(OH)D₃) процесс образования кальцитриола будет также нарушаться [15]. Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреоза — ключевые патогенетические звенья формирования типичных для рахита костных изменений. В дистальных отделах зон роста при рахите отмечаются значительные изменения, выражающиеся в неспособности новообразованного остеоида адекватно минерализоваться. Пролиферация и гипертрофия хрящевых клеток приводят к разрастанию метафизарных пластинок, что проявляется в виде типичных для рахита деформаций костей черепа, появления «рахитических четок». В условиях длительно сохраняющегося дефицита витамина D нарушается костный метаболизм с преобладанием процессов резорбции над новообразованием костной ткани, что приводит к нарушению минерализации. Кости скелета



теряют свою прочность и подвергаются деформации за счет тяжести собственного тела.

Клинические проявления витамин D-дефицитного рахита обычно сочетаются с характерными биохимическими изменениями в виде гипокальциемии, гипофосфатемии, повышения активности щелочной фосфатазы, а также выраженного снижения уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ вплоть до его полного отсутствия в крови [11; 16].

Учитывая роль гиповитаминоза D в патогенезе рахита, детям раннего возраста рекомендовано проведение специфической профилактики заболевания препаратами витамина D в дозе 500 МЕ ежедневно на протяжении осенне-зимне-весеннего периода [17]. При этом, несмотря на практически повсеместно проводимую профилактику, частота рахита в России остается высокой, достигая 51 % [18]. Наряду с этим, в последнее время появляются данные о том, что симптоматика рахита у детей раннего возраста не всегда коррелирует с содержанием витамина D в организме, а в ряде случаев заболевание развивается и при нормальном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови [19; 20]. Это требует активного поиска дополнительных факторов, участвующих в развитии рахитического процесса с целью оптимизации профилактики и лечения заболевания у детей.

Высокая напряженность процессов остеогенеза в раннем возрасте ставит костную ткань ребенка в критическое положение по отношению к любым неблагоприятным воздействиям внешней среды и, в первую очередь, к дефициту различных макро- и микронутриентов в составе рациона питания. В настоящее время в патогенезе рахита большое значение уделяется дефициту кальция. Результаты современных исследований позволяют предположить, что

при дефиците кальция в рационе ребенка потребность в витамине D существенно возрастает, что предрасполагает к развитию заболевания у детей с нормальным уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ [14]. Исследования, проведенные в странах Африки и Ближнего Востока, выявили высокую частоту рахита у детей, у которых уровень 25 -гидроксиолекальциферола в сыворотке крови был выше 25 нмоль/л. Было высказано предположение, что основным патогенетическим фактором развития заболевания в исследуемых группах явился дефицит кальция, что весьма характерно для традиционного рациона питания в данных регионах [14; 21]. Клиническое улучшение достигалось при дополнительном назначении пациентам препаратов кальция, даже в отсутствие терапии витамином D.

В основе патогенеза рахита при дефиците кальция в рационе питания может лежать ускорение метаболизма 25 -гидроксиолекальциферола в целях повышения уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [22; 23]. В данной ситуации резко возрастает потребность в витамине D и, в случае отсутствия дополнительного поступления олекальциферола в организм, содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ снижается до уровня, соответствующего гиповитаминозу. Таким образом, нарушение минерализации кости в растущем организме может возникнуть как при дефиците витамина D и адекватном поступлении кальция, так и при дефиците кальция в условиях достаточной обеспеченности организма олекальциферолом.

Существенную роль в возникновении рахита играет дефицит или несбалансированность белкового компонента питания. Имеются данные, что качественная и количественная белковая недостаточность, дефицит незаменимых аминокислот и гиповитаминоз D при-

водят к однонаправленным изменениям в метаболизме кальция и фосфора, а также в структуре костной ткани. На фоне данных состояний отмечается уменьшение содержания витамин D-зависимого кальций-связывающего белка в слизистой оболочке тонкой кишки, снижение скорости всасывания макро- и микроэлементов в пищеварительном тракте и минерализации костной ткани [24].

Помимо гиповитаминоза D, большую роль в нарушении костного метаболизма играет дефицит ряда витаминов и микроэлементов, в частности аскорбиновой кислоты, ретинола, витаминов группы B, магния, марганца, цинка, кремния. Данные микронутриенты принимают активное участие в механизмах ремоделирования кости, образования костной матрицы, влияют на активность синтеза паратгормона, определяют структуру ядерных рецепторов к кальцитриолу [24; 25].

Большинство отечественных исследователей свидетельствуют о существовании определенных факторов риска, наличие которых может предрасполагать к развитию рахитического процесса [11; 15; 26] (табл. 1).

Значимый компонент в патогенезе заболевания — неблагоприятные социально-экономические условия проживания матери, недостаточное пребывание беременной женщины и ребенка на свежем воздухе, ухудшение экологических условий в крупных городах. Немаловажную роль в развитии рахита играют перенесенные ребенком частые инфекционные заболевания, способствующие возникновению пищевых дефицитов на фоне снижения аппетита и повышенных эндогенных затрат. Кроме того, возникновение метаболического ацидоза на фоне заболевания повышает растворимость фосфорно-кальцие-



Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к рахиту

Со стороны матери	Со стороны ребенка
1. Возраст матери младше 17 и старше 35 лет.	1. Время рождения ребенка.
2. Наличие экстрагенитальной патологии (патология обмена веществ, желудочно-кишечного тракта, почек).	2. Недоношенность, морфофункциональная незрелость.
3. Повторные беременности с малым временным интервалом между ними.	3. Большая масса при рождении (более 4 кг).
4. Патологическое течение беременности.	4. «Бурная» прибавка в массе (более 1 кг в месяц) в течение первых 3 мес. жизни.
5. Дефекты питания во время беременности (отказ от употребления молочных продуктов как основного источника кальция).	5. Раннее искусственное вскармливание.
6. Неблагополучные социально-экономические условия.	6. Недостаточная инсоляция.
7. Вредные привычки матери.	7. Заболевания кожи, желудочно-кишечного тракта, почек.
	8. Прием противосудорожных препаратов.
	9. Частые острые инфекционные заболевания.

вых солей и препятствует нормальной минерализации костной ткани [27].

Неблагополучное течение беременности у матери, задержка внутриутробного развития плода, недоношенность, морфофункциональная незрелость могут явиться причинами замедления созревания ферментативных систем, что, в конечном счете, приведет к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма витамина D и развитию клиники рахита даже в условиях адекватной специфической профилактики. Способствовать развитию рахита может патология со стороны органов, участвующих в обмене холекальциферола в организме младенца (желчевыводящие пути, печень, почки, кишечник, кожа). Известно, что предрасположенность к рахиту выше у младенцев, имеющих высокие темпы роста и прибавки в массе в первые месяцы жизни. В такой ситуации высокая потребность в кальции может быть обеспечена только при адекватном уровне кальцитриола в сыворотке крови, повышение образования которого требует ускорения метабо-

лизма исходного субстрата — $25(\text{OH})\text{D}_3$, что, в свою очередь, приводит к быстрому истощению метаболита в тканевых депо и сыворотке крови [15; 19; 26]. Указанные факторы риска могут способствовать развитию эндогенного гиповитаминоза D, даже при достаточном поступлении холекальциферола в организм ребенка.

Таким образом, не вызывает сомнений, что рахит является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют не только экзогенный дефицит витамина D, но и определенные эндогенные механизмы, влияющие на метаболизм холекальциферола, фосфорно-кальциевый обмен и процессы минерализации костной ткани [28]. В настоящее время рахит, согласно классификации МКБ-X, относится не к разделу гипо- и авитаминозов, а к разделу болезней эндокринной системы и обмена веществ (E 55.0). Не вызывает сомнений, что рахит — это многофакторное заболевание, в патогенезе которого значение дефицита витамина D следует рассматривать не столько с

позиции его недостаточного поступления в организм ребенка, сколько с учетом особенностей его метаболизма под влиянием совокупности экзо- и эндогенных факторов, способствующих развитию нарушений различных видов обмена и патологических изменений различных органов и систем.

Основные факторы, предрасполагающие к развитию рахита, были детально описаны А. И. Рывкиным (1985) [27]. В последующем в течение более чем 20 лет исследований, направленных на уточнение их структуры с учетом изменения социально-экономических условий жизни, состояния здоровья женщин репродуктивного возраста, особенностей физического развития и характера вскармливания младенцев, практически не проводилось. Открытым в течение долгого времени оставался вопрос относительно того, при каком уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ возможно развитие заболевания у ребенка при сочетании ряда экзогенных и эндогенных факторов риска, и как при этом коррелируют клинические проявления рахита с биохимическими показателями фосфорно-кальциевого обмена. В свете спорных вопросов патогенеза заболевания на кафедре педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России (зав. кафедрой д. мед. н., профессор, заслуженный врач РФ И. Н. Захарова) в период с 2008 по 2011 гг. было проведено исследование, целью которого явилось установление особенностей клинических и лабораторных маркеров рахита у детей в современных условиях для оптимизации профилактики и лечения заболевания [29].

В исследование было включено 179 детей в возрасте от 2 до 30 мес. Критериями включения явилось наличие у пациентов в анамнезе или при кли-



ническом обследовании симптомов рахита. Сбор анамнеза осуществлялся путем опроса родителей и анализа амбулаторных карт детей с занесением полученных данных в специально разработанные индивидуальные карты пациентов. На основании полученной информации проводилась оценка соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, условий жизни семьи, особенностей течения беременности, родов и раннего неонатального периода, характера вскармливания, сроков введения прикорма, состояния специфической профилактики рахита витамином D. Фиксировались динамика массо-ростовых показателей ребенка и перенесенные им заболевания. При сборе анамнеза особое внимание уделялось выявлению возможных факторов риска, предрасполагающих к развитию рахита, как со стороны матери, так и со стороны ребенка.

В ходе анализа анамнестических данных пациентов, включенных в настоящее исследование, установлено, что у всех исследуемых детей имелись факторы риска, предрасполагающие к развитию рахитического процесса. Несмотря на то, что мы не установили достоверного влияния особенностей материнского анамнеза на возможность развития рахита у младенца, нами было обращено внимание на большую заболеваемость рахитом детей, родившихся от матерей с экстрагенитальной патологией (21,4 %), имеющих вредные привычки (23,1 %) или проживающих в неблагоприятных социально-экономических условиях (25,6 %).

Нами было установлено, что рахиту более подвержены младенцы, родившиеся маловесными: доля детей, рожденных с весом менее 3000 кг, в исследуемой группе была достоверно ($p < 0,01$) ниже. В 12,8 % случаев пациенты с рахитом

были рождены с массой менее 2500 г, в то время как в группе сравнения такие младенцы отсутствовали.

В качестве ведущих факторов риска развития рахита на современном этапе мы определили высокие темпы прибавки в массе и росте на первом году жизни (67,5 %) и сопутствующие заболевания со стороны органов, участвующих в метаболизме витамина D в организме ребенка (патология желудочно-кишечного тракта и почек) (53,8 %). Патология со стороны желудочно-кишечного тракта была представлена в основном нарушением процессов всасывания в кишечнике с соответствующими изменениями в копрограмме. Заболевания мочевой системы включали инфекцию мочевой системы, первичный и вторичный пиелонефрит на фоне аномалий развития мочевой системы (гидронефроза), пузырно-мочеточникового рефлюкса, диагностированных с помощью лабораторно-инструментальных методов обследования. Указанные факторы риска среди детей с рахитом встречались достоверно чаще ($p < 0,05$), нежели в группе здоровых детей.

Нами не было установлено зависимости заболеваемости рахитом от характера вскармливания детей. Как в исследуемой группе, так и в группе сравнения около половины младенцев вскармливались исключительно или преимущественно грудью в первые 6 мес. жизни, остальная часть получала в первом полугодии современные адаптированные молочные смеси. Полученные данные, вероятно, обусловлены значительным усовершенствованием детских молочных смесей, которые в настоящее время обогащены кальцием и фосфором в оптимальном соотношении, содержат дополнительно холекальциферол, а также имеют механизмы, способствующие адекватному ус-

воению кальция из желудочно-кишечного тракта (отсутствие в составе пальмового масла, введение бета-пальмитата).

Регулярная специфическая профилактика рахита препаратами витамина D проводилась у 47,9 % детей с рахитом и у 67,7 % младенцев группы сравнения ($p > 0,05$).

В настоящее время рядом авторов [11; 28] предложено разделение факторов риска развития рахита на экзогенные и эндогенные, учитывая современные представления о рахите как о заболевании, в этиологии которого может играть роль не только экзогенный дефицит витамина D, но и особенности образования его активных метаболитов в организме ребенка. К факторам риска рахита экзогенного происхождения, способным влиять на поступление витамина D и кальция в организм младенца, принято относить следующие: рождение ребенка в период с июня по ноябрь, проживание матери и ребенка в неблагоприятных социально-экономических условиях или недостаточной инсоляции, малый интервал между родами у матери. Эндогенными факторами риска, способными влиять на метаболизм витамина D и фосфорно-кальциевый обмен в организме ребенка, считаются патологическое течение беременности, возраст матери, недоношенность, внутриутробная гипотрофия, патология раннего неонатального периода, ускоренные темпы роста и прибавки массы тела на первом году жизни, сопутствующая патология и частые острые респираторные заболевания у ребенка. В ходе настоящего исследования экзогенные факторы риска были выявлены у 82,1 % пациентов с рахитом, эндогенные факторы — в 100 % случаев. Лишь 12 ((10,2±2,8) %) детей с рахитом имели по одному эндогенному фактору риска, в то время как подавляющее большинство



младенцев исследуемой группы — $(89,8 \pm 2,8)$ % — имели сочетание различных эндогенных факторов между собой. Полученные данные соответствуют мнению ряда исследователей относительно того, что в патогенезе рахита в современных условиях ведущую роль играет не столько недостаточное поступление витамина D в организм ребенка, сколько особенности его метаболизма при определенных условиях.

В ходе настоящего исследования нами была проанализирована структура факторов риска рахита в зависимости от степени тяжести заболевания.

В структуре факторов риска рахита, по мере нарастания степени тяжести рахитического процесса, отмечалось увеличение удельного веса факторов экзогенного происхождения (проживание матери и ребенка в неблагоприятных социально-экономических условиях или условиях недостаточной инсоляции, малый интервал между родами у матери). Среди эндогенных факторов риска рахита у детей со среднетяжелой формой заболевания преобладали отягощенный соматический анамнез матери, патология раннего неонатального периода, внутриутробная гипотрофия и перенесенные частые острые инфекционные заболевания (рис. 1).

При анализе степени тяжести рахита в зависимости от характера вскармливания нами было обращено внимание, что среди пациентов со среднетяжелыми формами заболевания была выше доля младенцев, находящихся на искусственном вскармливании (рис. 2).

Основные факторы, predisposing к развитию рахита, были детально описаны А. И. Рывкиным (1985) [27]. В ходе настоящего исследования с целью изучения динамики факторов риска на фоне изменения социально-экономи-

Частота выявления, %



Рис. 1. Влияние факторов риска развития рахита на тяжесть заболевания: 1 — соматическая патология у матери; 2 — малый интервал между родами; 3 — неблагоприятные санитарно-экономические условия; 4 — патология настоящей беременности; 5 — недоношенность; 6 — внутриутробная гипотрофия; 7 — патология раннего неонатального периода; 8 — затяжное течение желтухи; 9 — избыточная прибавка в весе; 10 — ускоренные темпы роста; 11 — гипотрофия; 12 — интеркуррентные заболевания; 13 — недостаточная инсоляция; 14 — частые острые респираторные заболевания

ческих условий жизни, состояния здоровья женщин репродуктивного возраста, особенностей физического развития и характера вскармливания младенцев был проведен сравнительный анализ собственных данных с результатами исследования А. И. Рывкина (1985). Нами было установлено, что за прошедшие 26 лет отмечен достоверный ($p < 0,01$) рост числа детей с рахитом, рожденных от женщин старше 25 лет (29,1 и 42,7 % соответственно). При этом доля младенцев с рахитом, рожденных от молодых матерей, достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась (45,6 и 27,4 % соответственно). Мы отметили достоверное ($p < 0,05$) увеличение частоты патологического течения беременности у женщин (42,8 и 55,5 %). Среди детей с рахитом в настоящее время достоверно ($p < 0,01$) увеличилась доля младенцев, имеющих ускоренные темпы прибавки в массе и росте на первом году жизни (53,9 и 67,5 %).

В ходе проведенного исследования мы выявили су-

щественные изменения в характере вскармливания младенцев, страдающих рахитом. Так, за прошедшие 26 лет отмечено достоверное снижение частоты рахита среди младен-

Доля детей, %

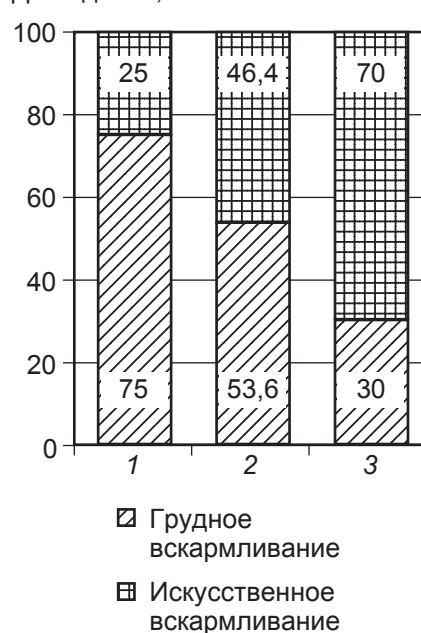


Рис. 2. Тяжесть рахита в зависимости от характера вскармливания: 1 — начальные проявления; 2 — рахит легкой степени; 3 — рахит среднетяжелой степени



цев, находящихся на раннем искусственном (60,1 и 46,2 %; $p < 0,01$) или смешанном (13,3 и 1,7 %; $p < 0,001$) вскармливании, что может быть связано с усовершенствованием рецептуры детских смесей.

Обращало на себя внимание, что в современных условиях достоверно увеличилась частота рахита среди младенцев, которым регулярно проводилась специфическая профилактика заболевания витамином D (31,3 и 47,9 % соответственно; $p < 0,001$) (рис. 3).

Полученные нами данные указывают на то, что в современных условиях развитие рахита у ребенка обусловлено комплексным влиянием как экзогенных, так и эндогенных неблагоприятных факторов риска, наиболее значимые из которых — факторы эндогенного происхождения (наличие сопутствующих заболеваний у ребенка и ускоренные темпы роста и прибавки в массе тела), удельный вес которых увеличился за прошедшие 26 лет, что, очевидно, и определяет сохраняющуюся высокую частоту рахита в настоящее время. Специфическая профилактика заболевания в современных условиях должна проводиться обязательно с учетом указанных факторов риска, при наличии которых доза витамина D должна быть увеличена до 1000 МЕ независимо от характера вскармливания младенцев.

В настоящее время для профилактики и лечения рахита используют водный раствор витамина D Аквадетрим. Следует отметить, что водные формы, в отличие от масляных, лучше всасываются при наличии у ребенка сопутствующей патологии в виде синдрома нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке, синдрома холестаза, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тур А. Ф. Рахит / А. Ф. Тур. — Л.: Медицина, 1966. — 172 с.



Рис. 3. Динамика основных факторов риска рахита у детей за период 1985–2011 гг., %

2. Dunn P. M. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets / P. M. Dunn // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 1998. — Vol. 78 (2). — P. 154–155.

3. Хотовицкий С. Ф. Педиатрика / С. Ф. Хотовицкий. — СПб.: Типография Эдуарда Праца, 1847. — 590 с.

4. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki (1768–1838) on the cure of rickets / W. Mozolowski // Nature. — 1939. — Vol. 143. — P. 121–124.

5. Palm T. A. The geographical distribution and etiology of rickets / T. A. Palm // Practitioner. — 1890. — Vol. 45. — P. 270–342.

6. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch kunstliche Hohensonne / K. Huldshinsky // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1919. — Vol. 45. — P. 712–713.

7. Mellanby T. The part played by an “accessory factor” in the production of experimental rickets / T. Mellanby // J. Physiol. — 1918. — Vol. 52. — P. 11–14.

8. Studies on experimental rickets and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition / E. F. McCollum, N. Simmonds, J. E. Becker, P. G. Shipley // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 53. — P. 293–312.

9. Hess A. F. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation / A. F. Hess, M. Weinstock // J. Biol. Chem. — 1924. — Vol. 62. — P. 301–313.

10. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение и профилактика: на-

учно-практическая программа. — М., 2006. — 48 с.

11. Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков. — М.: Триада-Х, 2006. — 336 с.

12. Vitamin D metabolites in human milk / Y. Weisman, J. C. Bawnik, Z. Eisenberg, Z. Sprier // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 100 (5). — P. 745–748.

13. Nutritional rickets around the world: causes and future directions / T. D. Thacher, P. R. Fisher, M. A. Strand, J. M. Pettifor // Ann Trop Paediatr. — 2006. — Vol. 26. — P. 1–16.

14. Pettifor J. M. Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a global perspective / J. M. Pettifor // Indian J Med Res. — 2008, Mar. — Vol. 127. — P. 245–249.

15. Рахит и гиповитаминоз D — новый взгляд на давно существующую проблему: рук. для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. — М., 2010. — 80 с.

16. Спиричев В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей / В. Б. Спиричев // Вопросы детской диетологии. — 2003. — № 1. — С. 40–49.

17. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста: метод. рекомендации МЗ СССР / под ред. Е. М. Лукьяновой. — М., 1990. — 34 с.

18. Национальная программа оптимизации вскармливания детей



первого года жизни в Российской Федерации. – М., 2010. – 6 с.

19. Демин В. Ф. К вопросу о рахите (по поводу статьи Е. В. Неудачина и В. А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей») / В. Ф. Демин // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 104–107.

20. DeLucia M. C. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants / M. C. DeLucia, M. E. Mitnick, T. O. Carpenter // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3539–3545.

21. Rickets in Nigerian children: a consequence of calcium malnutrition / F. Okonofua, D. S. Gill, Z. O. Alabi [et al.] // *Metabolism.* – 1991. – Vol. 40. – P. – 209–213.

22. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency / M. R. Clements, M. Davies, M. E. Hayes [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 1992. – Vol. 37. – P. 17–27.

23. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children / T. D. Thacher, P. R. Fischer, J. M. Pettifor [et al.] // *J Pediatr.* – 2000. – Vol. 137. – P. 367–373.

24. Струков В. И. Рахит и остеопороз / В. И. Струков. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2004. – 172 с.

25. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон / Г. Я. Шварц. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.

26. Майданник В. Г. Рахит у детей: современные аспекты / В. Г. Майданник. – Нежин: ООО «Видавництво «Аспект-Поліграф»», 2006. – 116 с.

27. Рывкин А. И. Клинико-функциональная оценка современных методов диагностики, профилактики и лечения рахита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук // А. И. Рывкин. – М., 1985. – 33 с.

28. Мальцев С. В. Диагностика, профилактика и лечение рахита у детей: метод. рекомендации для врачей-педиатров / С. В. Мальцев, Э. М. Шакирова, Н. Н. Архипова. – Казань, 1997. – 13 с.

29. Дмитриева Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста на современном этапе: дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Ю. А. Дмитриева. – М., 2011. – 118 с.

REFERENCES

1. Tur A.F., Rachitis L. *Medicine*, 1966. 172 p.

2. Dunn P.M. Francis Glisson (1597-1677) and the “discovery” of rickets. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78 (2): 154-155.

3. Khotovitskiy S.F. *Pediatrics*. SPb, Edvard Prats printing-house, 1847, 590 p.

4. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki (1768-1838) on the cure of rickets. *Nature* 1939; 143: 121-124.

5. Palm T.A. The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner* 1890; 45: 270-342.

6. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. Med. Wochenschr* 1919; 45: 712-713.

7. Mellanby T. The part played by an “accessory factor” in the production of experimental rickets. *J. Physiol* 1918; 52: 11-14.

8. McCollum E.F., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. Studies on experimental rickets and experimental demonstration of the existence of and vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem* 1922; 53: 293-312.

9. Hess A.F., Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. *J. Biol. Chem* 1924; 62: 301-313.

10. Deficit of calcium and osteopenic conditions in children: diagnostics, medical treatment and prevention. Research program. Moscow, 2006. 48 p.

11. Novikov P.V. Rachitis and inherited rachitis-like diseases at children. Moscow, Triada-X, 2006. 336 p.

12. Weisman Y., Bawnik J.C., Eisenberg Z., Sprier Z. Vitamin D metabolites in human milk. *J. Pediatr* 1982; 100 (5): 745-748.

13. Thacher T.D., Fisher P.R., Strand M.A., Pettifor J.M. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 1-16.

14. Pettifor J.M. Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: and global perspective. *Indian J Med Res* 127, March 2008, 245-249.

15. Zakharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.Ye., Dmitriyeva Yu.A. Rachitis and the vitamin D deficiency — a new look on the a long ago existent problem. Guidance for doctors. M., 2010. – 80 p.

16. Spirichev V.B. Role of vitamins and mineral matters in ontogenesis and prophylaxis of osteopathies in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2003; 1: 40-49.

17. Prophylaxis and medical treatment of rachitis in children of early age. *Metodicheskie rekom. MZ USSR*. ed. by E.M. Lukyanova. M., 1990. 34 p.

18. National program of optimization of feeding children of the first year of life in the Russian Federation. M., 2010. 6 p.

19. Dyomin V.F. To the question about rachitis (concerning the articles of Ye.V. Neudakhin, V.A. Ageikin. Debatable theoretical and practical questions of rachitis at children). *Paediatrics* 2003; 4: 104-107.

20. DeLucia M.C., Mitnick M.E., Carpenter T.O. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: and call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3539-3545.

21. Okonofua F., Gill D.S., Alabi Z.O. et al. Rickets in Nigerian children: and consequence of calcium malnutrition. *Metabolism* 1991; 40: 209-213.

22. Clements M.R., Davies M., Hayes M.E. et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 17-27.

23. Thacher T.D., Fischer P.R., Pettifor J.M. et al. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000; 137: 367-373.

24. Strukov V.I. Rachitis and osteoporosis. Penza: Izdat. Penzensk. Gos. Univ-ta, 2004. – 172 p.

25. Shvartz G.Ya. Vitamin D and D-hormone. Anakharsis, 2005. – 152 p.

26. Maidannik V.G. Rachitis in children: modern aspects. Nezhin: OOO Izdat. Aspect-Poligraf LTD, 2006. – 116 p.

27. Rvkin A.I. Clinical and functional estimation of modern methods of diagnostics, prophylaxis and medical treatment of rachitis at children. Abstract of medical doctor thesis. M., 1985. 33 p.

28. Maltsev S.V., Shakirova Ye.M., Arkhipova Ye.N. Diagnostics, prophylaxis and medical treatment of rachitis in children. Methodical recommendations for paediatricians. Kazan, 1997. 13 p.

29. Dmitrieva Yu.A. Factors of risk and rachitis course feature in children of early age at the modern stage. Dis. for candidate of medical doctor degree. M., 2011. 118 p.

Поступила 20.08.2013





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Рековізиту для перерахування коштів за публікацію:

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті у журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

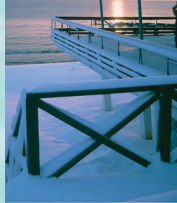
M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov — D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko — State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya — A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov — M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini — University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin — V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg — George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley — Aberdeen University (Great Britain), R. Huss — University of Munich (Germany), V. Ciupina — Ovidius University of Constanta (Romania)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (135) 2013



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (133) 2012



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (138) 2013



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (134) 2012



ISSN 2226-2008

2014

Січень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

Лютий

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23

Березень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Квітень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Травень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

Червень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Липень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Серпень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

Вересень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Жовтень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

Листопад

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Грудень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ