
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Державне підприємство “Український науково-
дослідний інститут морської медицини”**

**Державний департамент морського і річного транспорту
України**

**Професійна спілка робітників морського транспорту
України**

Фонд морської медицини

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Бюлетень ВАК України від
9 червня 1997р. №4)

Зареєстрований в Міністерстві інформації України
Свідоцтво серія КВ № 2830

№ 2 (29)
(квітень - червень)

Одеса 2005

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А.О. Лобенко**

В.Г.Руденко(заступник головного редактора), Н.А. Мацегора (відповідальний секретар) О.Г. Андрієвський, О.К. Асмолов, Є. П. Белобров, В.Ю. Волянський, В.О.Васильєв, О.І.Верба, Ю.І.Гульченко, Б.С.Запорожченко, О.М.Ігнат'єв, В.О.Лісобеї, Т.П.Опаріна..

РЕДАКЦІЙНА РАДА

П.В.Волошин (Харків), М.І. Голубятников (Львівський), Є.М.Горбань (Київ), С.О.Гуляр (Київ), В.М.Запорожан (Одеса), М.Ф.Ізмеров (Москва), Н.К. Казимирко (Луганськ), М.О.Корж (Харків), Н.Н.Корпан (Австрія, Відень), В.Й.Кресюн (Одеса), Ю.І.Кундієв (Київ), М.В.Курик (Київ), І.І.Кутько (Харків), М.В.Лобода (Київ), В.В.Поворознюк (Київ), М.Д.Тронько (Київ), М.І.Хвисяк (Харків), Чайковський Ю.Б. (Київ), О.О.Шалімов (Київ), О.А.Шандра (Одеса).

Адреса редакції

65110, ДП “УкрНДІ морської медицини”
м. Одеса, вул. Маловського, 8
Телефон/факс : (0482) 721-62-23

Редактор Н.І. Єфременко

Здано до набору р.. Підписано до друку р.. Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам №

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут морської медицини” , 1999
©Державний департамент морського і річкового транспорту України, 1999
©Професійна спілка робітників морського транспорту України, 1999
©Фонд морської медицини, 1999

Шаповал М. В., Горячев П. І.
**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА РОЗВИТКОМ ДІТЕЙ, ЩО
НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З НАРКОМАНІЯМИ У ПІВДЕННОМУ
РЕГІОНІ УКРАЇНИ**

Одеський державний медичний університет.

Вступ. За думкою багатьох дослідників особливістю багатьох психічних захворювань у дітей раннього віку, що народилися від матерів з наркоманіями являється позачерговість, рудиментарність симптоматики в силу незрілості психіки, часте поєднання психопатологічних і неврологічних симптомів, тяжкість виділення головної патології [3,6,7,10,12]. Період від 0 до 3 років відноситься до етапу переважно сомато-вегетативного рівня реагування, коли на травмуючі фактори організму дитина відповідає частіше розладом вегетативних функцій (порушенням зміни сну і бадьорості, апетиту і функції травлення, підвищеної вегетативної і моторної збудливості), тісно пов'язаними з ними порушеннями інстинктивних проявів (зниженням або підвищенням потягів, страх перед новим, побоювання контактів з навколишнім середовищем) і обумовлені ними патологічними формами поведінки [2,4,5,8,9,11]. В зв'язку з викладеним, ми проводили діагностику психопатологічних розладів переважно на синдромальному рівні і лише в беззаперечних випадках ставили нозологічний діагноз.

Метою роботи було вивчення особливостей нервово-психічного розвитку дітей, народжених від матерів з наркоманіями.

Матеріали та методи дослідження. Нами було проведено порівняльне клініко-діагностичне дослідження 100 дітей віком від 0 до 3-х років, котрі народилися та виховувались в умовах дитячого будинку при Чорноморській виправній колонії (ЧВК)-74, (48 - дітей, від хворих наркоманіями матерів, 52 – дітей від матерів без ознак наркоманії).

Для визначення рівня психічного розвитку дітей використовувалась методика скрінінг-дослідження [6], яка дозволяє обчислити коефіцієнт психічного розвитку дитини (КПР), котрий окрім загальної кількісної характеристики власне інтелектуального рівня дитини від 0 до 3-х років включає і інші особливості його психічного розвитку, стан психомоторики, особливості поведінки, які залежать від початкового досвіду та певних індивідуальних рис (індивідуально-соціальна поведінка по Гезеллу, форми та особливості комунікабельності, характер діяльності дитини). Даний коефіцієнт дозволив оцінити не лише інтелектуальні але й власні особистості дитини, починаючи з перших місяців життя. КПР обчислювався по 100-бальній шкалі. Даний показник представляє відношення розумового віку дитини, обчисленого за результатами тестування, до його паспортного віку, що дозволяє робити висновки не лише про психічний розвиток дитини, але й порівнювати між собою дітей різного віку.

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток 12 (25,0±6,25%) дітей із основної і 40 (76,92±5,84%) із контрольної груп відбувався у відповідності з віковими нормами [3,4] (табл. 3). До року діти самостійно ходили, пили з чашки, виконували елементарні завдання, говорили біля 10 простих слів, проводили різноманітні копіювальні дії, розуміли значення слова "не можна". На другому році життя вільно ходили по горизонтальній і похилій поверхні, проводили цілеспрямовані дії з предметами), розрізняли предмети за розміром, запас слів збільшувався до декількох десятків, з'являлась фраза із 3-4 слів. Діти відповідали на прості запитання і самі задавали питання "Що це?". З'являлись початкові навички самообслуговування. Від 2 до 3 років діти в основному починали володіти навичками самообслуговування, вміли самостійно вдягатись, вміли мити і витирати руки, самостійно їсти, приймали

участь в колективних іграх однолітків, домовляючись про свою діяльність з другими дітьми, могли організувати сюжетну гру і гру з перевтіленням. Словник дітей до 3 років збільшувався до 1200-1500 слів, які включали всі частини мови, крім прикметника та дієприкметника, була досить розвернена фразова мова, діти задавали питання "навіщо?", "чому?". Були сформовані поняття кольорів (червоний, жовтий, зелений, синій) і кількість предметів (один, два, багато, більше, менше). Діти розуміли суть таких понять як "добре" і "погано". У здорових дітей вже на першому і другому році життя можна було виявити деякі рудиментарні особисті відмінності, такі як підвищене гальмування, черезмірна прив'язаність до певних людей, які їх доглядали, пасивне підкорення в незнайомому оточенні, тривожність і боязливність, експозивність. Однак ці прояви не виходили за рамки нормального реагування, мали психологічно зрозумілі зв'язки і були адекватні по відношенню до викликаной ними реакції. На відміну від нормативного розвитку з відмічаними у дітей 2-4 років "віковим кризом", ні у однієї дитини з обстежених в дитячому будинку при ЧВК не спостерігались ознаки першого "вікового кризу", такі як виділення особистого "я", розвитку самостійності. Діти майже не використовували займенника "я", говорили про себе в 3-й особі, не намагались до самостійного виконання яких-небудь дій. Це явище відповідає описаному в літературі деякому відставанні в розвитку дітей із дитячих будинків [5].

Таблиця 1

Частота виявлення патологічних синдромів у досліджених дітей у віці від 1 до 3 років (абс.ч., %)

Синдроми	Групи досліджених дітей				P
	Основна (n = 32)		Контрольна (n= 23)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Гіпердинамічний синдром	22	68,75 ± 8,19	7	30,04 ± 9,77	p < 0,05
Синдром невротатії	15	46,87 ± 8,82	9	39,13 ± 10,40	p > 0,05
Церебрастенічний синдром	11	34,37 ± 8,39	4	17,39 ± 8,08	p > 0,05
Гіпертензійно-гідроцефальний синдром	5	15,62 ± 6,42	3	13,04 ± 7,18	P >,05
Синдром афективних розладів	29	90,62 ± 5,15	13	56,52 ± 10,57	p < 0,05
Синдром порушення потягів	5	15,62 ± 6,42	-	-	p < 0,05
Синдром інтелектуальної недостатності	7	21,87 ± 7,31	3	13,04 ± 7,18	p > 0,05
Судомні синдроми	3	9,37 ± 5,15	-	-	p > 0,05
Синдроми рухових порушень	5	15,62 ± 6,42	3	13,04 ± 7,18	p > 0,05
Синдром порушення розвитку мови	11	34,37 ± 8,39	4	17,39 ± 8,08	p > 0,05

Неспецифічна затримка психічного розвитку зустрічалась у дітей основної групи у 2 рази частіше, ніж у дітей контрольної групи (18,75±5,63% та 9,61±4,08% відповідно). У дітей були відсутні будь-які патологічні синдроми. Затримка розвитку була обумовлена незрілістю, яка захоплювала всі сфери діяльності дитини. Діти проходили етапи вікового розвитку з деяким запізненням (в середньому 2,5 міс) в порівнянні з віковими нормами, що могло бути обумовлено як індивідуальними особливостями процесів розвитку, так і впливом фактору перебування в будинку дитини ("фактору госпіталізма"). У дітей відмічалась підвищена емоційна живість, нестійкість, переважання мотиву отримання задоволення, надмірна прив'язаність до певних людей, які доглядали за ними, боязливність всього нового. Діти відрізнялись

відсутністю ініціативи, пасивно виконували всі завдання, підкорялись більш активним дітям. Активна увага у таких дітей відрізнялась підвищеною нестійкістю. Ігрова діяльність носила примітивний характер з частою зміною іграшок і видів ігор із однотипністю ігрових сюжетів.

Частота окремих патологічних синдромів у досліджених дітей у віці від 1 до 3 років представлена в таблиці 1.

Достовірно частіше в основній групі представлені: гіпердинамічний синдром ($68,75 \pm 8,19\%$), синдроми афективних розладів ($90,62 \pm 5,15\%$), синдроми порушення потягів ($15,62 \pm 6,42\%$) і судомні синдроми ($9,37 \pm 5,15\%$).

Діти основної і контрольної груп хворіли соматичними захворюваннями однаково часто (табл.2).

Таблиця 2.

Розподілення дітей, які хворіли соматичними захворюваннями по рокам життя (абс.ч., %)

Рік життя	Кількість дітей, які хворіли соматичними захворюваннями				P
	Основна (n = 48)		Контрольна (n = 52)		
	абс.ч	%	абс.ч	%	
1-й	39	$81,25 \pm 5,63$	41	$78,85 \pm 5,66$	$p > 0,05$
2-й	42	$87,50 \pm 4,77$	45	$86,54 \pm 4,73$	$p > 0,05$
3-й	35	$72,92 \pm 6,41$	40	$76,92 \pm 5,84$	$p > 0,05$

Із таблиці видно, що більша кількість дітей перенесли соматичні захворювання тієї або іншої тяжкості за період динамічного спостереження. Так, у 11 ($34,37 \pm 8,39\%$) дітей із основної групи і 4 ($17,39 \pm 8,08\%$) дітей із контрольної групи після перенесених соматичних захворювань спостерігався церебрастенічний синдром різної тривалості та тяжкості.

Самим розповсюдженим серед психопатологічних синдромів у досліджених дітей були афективні розлади - у 29 ($90,62 \pm 5,15\%$) дітей із основної групи і 13 ($56,52 \pm 10,57\%$) дітей із контрольної групи. Досить рідко (у 3 дітей із основної групи і 1 дитини із контрольної групи) афективні розлади носили характер рудиментарної атипічної депресії і лише в 1 випадку у дитини із основної групи можна було передбачити наявність гіпоманіакального стану.

На другому місці за частотою серед дітей основної групи ($68,75 \pm 8,19\%$) і на третьому-серед дітей контрольної групи ($30,04 \pm 9,77\%$) знаходився гіпердинамічний синдром.

Однаково часто серед дітей основної ($15,62 \pm 8,82\%$) та контрольної ($9,37 \pm 10,40\%$) груп зустрічався синдром невротії або "врожденної дитячої нервозності".

Синдром невротії у досліджених дітей був пов'язаний з синдромом вегетативно-вісцеральних дисфункцій у цих же дітей до 1 року і являвся результатом його розвитку

Майже в рівній степені були представлені синдроми порушення розвитку мови ($34,37 \pm 8,39\%$ та $17,39 \pm 8,08\%$ відповідно). Найбільш тяжкі розлади мови спостерігались у дітей з вираженими враженнями ЦНС - мікроцефалією (1 дитина) та резидуальною епілепсією (1 дитина).

Деяка більша різниця, але не доходить до рівня достовірних відмінностей в розповсюдженості серед дітей основної та контрольної груп церебрастенічного синдрому ($34,37 \pm 8,39\%$ і $17,39 \pm 8,08\%$ відповідно). У всіх випадках церебрастенічний синдром являвся наслідком внутрішньоутробних, перинатальних і перенесених в більш ранньому, ніж період спостереження, ураження мозку різної природи (механічної, інфекційної, токсичної).

У 7 (21,87±7,31%) дітей із основної групи і 3 (13,04±7,18%) дитини із контрольної групи мали синдром інтелектуальної недостатності за шкалою КПП за методикою скринінг-дослідження для визначення психічного розвитку дітей раннього віку [6] і набрали від 66 до 88 балів, тобто входили в діапазон розумово відставших. [3,5,6]. У досліджених нами дітей недостатність мислення проявлялась в недорозвитку таких функцій, які являлись першими ступенями абстрактного пізнання. До 1 року у 2 із 7 дітей з синдромами інтелектуальної недостатності із основної групи вже були ознаки вродженого або рано набутого недоумства і діагностувалась тяжка ступінь тотальної специфічної затримки розвитку. У останніх дітей була визначена тотальна специфічна затримка розвитку середньої тяжкості. Від 1 до 3 років діти довго оволодівали навичками самообслуговування, не проявляли цікавості до навколишніх предметів та явищ, що були характерні здоровим дітям.

Суттєву роль в структурі синдрому інтелектуальної недостатності у дітей мали порушення розвитку мови. Мова була елементарна, фонетично зміненою і значно відставала в строках розвитку.

У 2 дітей з гіперкінетичною формою дитячого церебрального паралічу (діти із основної групи) в структурі інтелектуальні недостатності головне місце займали мовні і слухомовні розлади. Діти пізно почали говорити (перше слово біля 2 років, прості аграматичні фрази без присудка до 3 років).

Процесам навчання в значній ступені заважала характерна дітям з руховими порушеннями лякливність, підвищена загальмованість.

Власне синдроми рухових розладів зустрічались однаково часто у дітей основної та контрольної груп (15,62±6,42% та 13,04±7,18% відповідно).

Розлади потягів спостерігались тільки у дітей основної групи (15,62±6,42%) і в усіх випадках поєднувались з іншими патологічними синдромами.

Гіпертензивно-гідроцефальний синдром зустрічався у 3 (13,04±7,18%) дітей контрольної групи та 5 (15,62±6,42%) дітей основної групи. В порівнянні з розповсюдженістю цього синдрому у дітей до 1 року, від 1 до 3 років він мав тенденцію до зниження частоти виявлення.

Судомні синдроми спостерігались у 3 (9,37±5,15%) дітей основної групи, в контрольній групі діти з судомними синдромами не зустрічались. Перераховані патологічні синдроми в значному ступені впливали на розвиток дітей і обумовили затримку психічного розвитку і розумову відсталість. Характер психічного розвитку дітей відображений в таблиці 3.

Таблиця 3.

Характер психічного розвитку досліджених дітей (абс.ч.,%)

Варіант психічного розвитку	Групи досліджених дітей				P
	Основна (n=48)		Контрольна (n=52)		
	абс.ч	%	абс.ч	%	
Норма	12	25,0±6,25	40	76,92±5,84	p<0,001
Затримка психічного розвитку	30	62,5±6,99	11	21,15±5,66	p<0,001
Неспецифічна	9	18,75±5,63	5	9,61±4,08	p>0,05
Специфічна	21	43,75±7,16	7	13,46±4,73	p<0,001
Парціальна	8	16,66±5,38	5	9,61±4,08	p>0,05
а) з переважною затримкою моторного розвитку	2	4,16±2,88	1	1,92±1,90	p>0,05
б) з переважною затримкою психічного розвитку	7	14,58±5,09	4	7,69±3,69	p>0,05
Тотальна	13	27,08±6,41	2	3,85±2,67	p<0,001
Розумова відсталість	6	12,5±4,77	1	1,92±1,90	p<0,05

В групу "норма" віднесені діти, які набрали за методикою скринінг-дослідження для визначення психічного розвитку дітей раннього віку КПР між 91 та 111 балами. Групу "затримка психічного розвитку" складають діти з КПР від 81 до 90 балів (зона межі), групу "розумова відсталість" діти з КПР від 66 до 80 балів [6]. Як видно з таблиці 3 в основній групі було менше дітей, які б розвивались відповідно віковим нормам, більше дітей зі специфічною та неспецифічною (тотальною) затримками, а також з розумовою відсталістю. Відхилення в психічному розвитку дітей проявлялись у вигляді реакції активного і пасивного протесту, реакціях відмови та імітації (табл. 4).

Таблиця 4

Частота особистих реакцій у досліджених дітей (абс.ч.,%)

Вид реакції	Групи досліджених дітей				P
	Основна (n=48)		Контрольна (n=52)		
	абс.ч	%	абс.ч	%	
Активного протесту	19	39,58±7,06	6	11,53±4,43	p<0,001
Пасивного протесту	17	35,42±6,90	5	9,61±4,08	p<0,001
Відмови	11	22,92±6,06	4	7,69±3,69	p<0,05
Імітації	10	20,83±5,86	3	5,77±3,23	p<0,05

В групі дітей, матері яких хворі на наркоманію з високим ступенем достовірності всі види реакцій зустрічались частіше. З максимальною частотою і в тій і в іншій групі спостерігались реакції активного протесту. Вони виникали у дітей з підвищеною збудливістю, емоціональною лабільністю і проявлялись у вигляді неслухання, агресивності по відношенню до лиць, які викликали незадоволення дитини. Реакція виникала у відповідь на заборону, на конфлікт в дитячому колективі, на вимогу виконання режимних мір. У частини дітей із основної групи при великій силі афективного розряду реакції активного протесту періодично супроводжувались загальним руховим збудженням ("рухова буря").

Таким чином, реакція активного протесту у дітей із основної групи носила більш патологічний характер і в ряді випадків могла розглядатись як патохарактерологічна реакція. Цей прояв може бути пояснений великою розповсюдженістю серед дітей, матері яких хворі на наркоманію органічного ураження центральної нервової системи.

Деяко рідше зустрічались реакції пасивного протесту - у 17 (35,42±6,90%) дітей основної групи і 5 (9,61±4,08%) дітей контрольної групи. Подібними за проявами з реакціями пасивного протесту були реакції відмови. Вони спостерігались у 11 (22,92±6,06%) дітей основної групи і 4 (7,69±3,69%) дітей контрольної групи. Реакції імітації зустрічались в 10 (20,83±5,86%) дітей із основній групі і в 3 (5,77±3,23%) дітей в контрольній групі. Частіше це були мало ініціативні діти із затримкою психічного розвитку і легкою розумовою відсталістю.

Таким чином, викладені дані свідчать про наявність цілого ряду особливостей сомато-неврологічного і психічного розвитку у дітей, матері яких хворі на наркоманію.

Висновки:

Діти, що народжені від матерів з наркоманіями частіше ніж діти народжені від матерів без ознак наркоманії розвивались з затримкою розвитку психомоторних функцій, з переважною специфічною тотальною затримкою розвитку середньої та тяжкої ступенів важкості. Частіше у дітей в цей період зустрічались патологічні синдроми: гіперзбудливості, церебрастенічний та синдром вродженого або рано набутого недоумства, а також поліморфізм синдромів.

Віком від 1 до 3-х років у дітей від матерів хворих наркоманіями частіше ніж в контрольній групі виявлялась затримка психічного розвитку (62,5%) та недоумства

(12,5%), більш частими були синдроми афективних розладів, гіпердинамічний, синдром патологічного потягу та судомний синдром. Частіше зустрічалась реакція активного та пасивного протесту, відмова від імітації.

Ключові слова: діти, нервово-психічний розвиток, матері з наркоманіями

Література.

1. Аминзода Н. Х., Ахмедова Д. И., Гафуров Б. Г. Критерии компенсации гипертензионного синдрома у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС // Российский педиатрический журнал. -2003. -№4. -С. 15-19.
2. Анохина И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - Т.3. - №3. - С.56-60.
3. Баженова О. В. Диагностика психического развития у детей первого года жизни. - М.: Медицина, 1988. – 98 с.
4. Василенко Н. В. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися доношеними і з затримкою внутрішньоутробного розвитку: Автореф. дис... к.мед.н.: 14.01.10. – Донецьк, 2004. – 17 с.
5. Дубровина М. В., Лисина М. М. Особенности психического развития детей в семье и вне семьи. Возрастные особенности психического развития детей. - М.: Медицина, 1986. - С. 77 - 79.
6. Козловская Г. В., Кириченко Е. И., Кремиева Л. Ф. Клинико-психологические методы обследования нервно-психического состояния детей раннего возраста с пограничными нарушениями. - М.: Медицина, 1984. – 23 с.
7. Москаленко В. Д. Развитие детей, перенесших антенатальное воздействие наркотиков // Вопросы наркологии. - 1991. - № 4. - С. 42 - 44.
8. Block Sandra S., Scharre Janice E., Moore Bruce D. Visual anomalies in children exposed to cocaine // Optometry . - 1993. - Vol. 70, № 12 (Suppl.) - P. 86.
9. Chasnoff I. J. The usage cocaine by mothers and child disorders // Tenatology. - 1988. - Vol. 37, №3. - P. 201 - 204.
10. Dow-Edwards D. L. Long-term neurochemical and neurobehavioral consequences of cocaine use during pregnancy // Ann. N.Y. Acad. Sci. -1989. -Vol. 562. - P. 280 - 289.
11. Strabismus in infants of opiate-dependent mothers / Gill A. C., Oei J., Lewis N. L. et al. // Acta Paediatr. – 2003.- Vol. 92.- N 3. P. 379 - 385.
12. Sudden infant death syndrome in infants of substance-abusing mothers / Ward S. L. D., Bautista D., Chan L., et al. // Journal of Pediatrics . -1990. -No. 117 . - P. 876-879.

Summary.

M. V. Shapoval, P. I. Goryachev

THE DISTANT RESULTS OF THE OBSERVATION OF THE DEVELOPMENT OF THE CHILDREN FROM DRUG - ABUSED MOTHERS

The comparative clinical and diagnostic trials of 100 of children aged from 0 to 3 years old born and brought up at the orphanage of Tchernomorskay prison has been conducted. There were 74 persons under study, among them there were 48 children from drug-abused mothers and 52 children from mothers without symptoms of drug consumption. Retardation of the development of the psychomotoric functions and excessive anxiousness were diagnosed in children from drug-abused mothers. Cerebrastenic syndrome, retardation of psychical development, imbecility, affective disorders, hyperdynamic syndrome of pathological impulse, convulsive syndrome and polymorphism of syndromes were observed in this group.

В.В. Бугерук, Т.А. Єксарьова., Ю.В. Хазов
**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

Одеський державний медичний університет,
411 центральний військовий клінічний госпіталь ПОК, м. Одеса.

Ефективне лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) похилого віку має реальні складності, що пов'язано з інволютивними змінами бронхолегеневої системи та наявністю супутніх нелегених захворювань, які мають тенденцію до декомпенсації на фоні загострення ХОЗЛ. Урахування таких патогенетичних факторів, як зменшення мукоциліарного кліренсу, деструкція еластичного каркасу легеневої тканини, пригнічення імунних механізмів захисту, дозволяють оптимізувати тактику ведення таких хворих.

Тривала терапія із застосуванням кортикостероїдів спричинює зменшення маси та сили дихальної мускулатури, зменшує антибактеріальну та протівірусну активність бронхоальвеолярних макрофагів та нейтрофілів, ще глибше порушує мукоциліарний кліренс. Навіть помірні дози кортикостероїдів можуть потенціювати декомпенсацію супутнього цукрового діабету, серцевої недостатності, ерозивно-виразкових уражень шлунку [1]. Неприятливий вплив еуфіліну та салбутамолу на частоту серцевих скорочень обмежує їх застосування у пацієнтів похилого віку.

Перспективним є вивчення можливостей використання в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ нестероїдних протизапальних засобів. Сучасним пульмотропним препаратом є фенспірид, який через антагонізм до гістамінових H_1 -гістамінорецепторів та α_1 -адренорецепторів і опосередкований вплив на обмін мембранних фосфоліпідів призводить до зменшення синтезу простагландинів, лейкотрієнів, деяких прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α . Це забезпечує супресію судинної та клітинної фаз запалення в бронхах, папавериноподібний бронхолітичний ефект та поліпшує мукоциліарний транспорт [2,3]. Більшість сучасних досліджень ефективності застосування фенспіриду проведені у хворих середнього віку, когорта пацієнтів похилого віку цілеспрямовано не вивчалась, хворі спостерігались в фазі стабільного перебігу захворювання [4,5].

Ціллю проведеного дослідження була оцінка клініко-функціональної ефективності та безпеки комплексного лікування хворих похилого віку починаючи з фази інфекційного загострення ХОЗЛ з подальшим довготривалим застосуванням фенспіриду.

Матеріали і методи дослідження. Спостерігались 27 хворих на ХОЗЛ, всі чоловіки, віком 60-85 років (середній вік – $68,2 \pm 3,4$ роки). 20 з них (74,07%) продовжували палити, 7 (25,93%) – припинили паління протягом попередніх 11 років. Професійний контакт з аероіритантами в анамнезі мали 9 (33,33%) пацієнтів. Середня тривалість захворювання складала $18,4 \pm 9,2$ роки. Критеріями включення до дослідження були: 1) вік старше 60 років; 2) щоденний кашель з виділенням харкотиння протягом 3 місяців і більше протягом року, що триває не менш ніж 2 роки; 3) відсутність клінічних та лабораторних ознак атопії; 4) інфекційне загострення ХОЗЛ; 5) відсутність інших захворювань, що спричинюють кашель та задишку; 6) $ОФВ_1$ 50-80% від нормальних показників, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$; 7) добова варіабельність $ОФВ_1 < 10\%$; 8) легенева недостатність не вище I ступеню.

Лікування починали в умовах пульмонологічного відділення стаціонару. Хворі отримували комплексну терапію з використанням антибактеріальних препаратів протягом 7-10 днів. Антибіотики добирались згідно сучасних рекомендацій щодо лікування інфекційно зумовлених загострень ХОЗЛ [6,7]. Також

призначались комбіновані інгаляційні бронходилататори (М-холінолітики та β_2 -агоністи), 15 (55,5%) хворих отримували теофіліни пролонгованої дії. Фенспірид (ереспал, "Servier") призначався в дозі 240 мг на добу протягом 14 днів під час прийому їжі. В подальшому доза зменшувалась до 160 мг на добу і вживалась хворими до 3-х місяців.

Хворі були обстежені до початку лікування, після припинення загострення (через 14 днів від початку терапії) та через 3 місяці від початку лікування. Прояви основних клінічних ознак ХОЗЛ оцінювали за бальною системою з підрахуванням кумулятивного індексу.

Оцінка вираженості симптомів в балах:

Задишка: 0 балів – відсутність симптому; 1 бал – мінімальні прояви, що не обмежують активність; 2 бали – виражені прояви, які обмежують активність; 3 бали – симптом різко обмежує активність.

Хрипи: 0 балів – відсутність симптому; 1 бал – поодинокі, які зникають при покашлюванні; 2 бали – поодинокі, постійні; 3 бали – численні, постійні.

Кашель: 0 балів – відсутність симптому; 1 бал – тільки вранці; 2 бали – рідкі епізоди протягом дня; 3 бали - часті епізоди (більше 3 разів на день) протягом дня.

Кількість виділеного харкотиння: 0 балів – відсутнє; 1 бал – мізерна кількість, непостійний симптом; 2 бали – мізерна кількість, постійно; 3 бали – помірна кількість (до 50 мл протягом доби); 4 бали – більше 50 мл за добу.

Нічна задуха: 0 балів – відсутність симптому; 1 бал – рідше 1 разу на тиждень; 2 бали – частіше або 1 раз на тиждень; 3 бали – щодня.

Спірометричне вивчення функції зовнішнього дихання проводилось за умови припинення за 8 годин до дослідження терапії симпатоміметиками і антихолінергічними препаратами; метилксантини відміняли не менш, ніж за добу. Бронходилатаційний тест проводили після інгаляції іпратропіуму броміду в дозі 80 мкг, бронходилатаційну реакцію оцінювали через 30 хвилин. Зворотність бронхіальної обструкції ($\Delta\text{ОФВ}_1$) обраховувалась як співвідношення абсолютного приросту показника ОФВ_1 до належного показника ОФВ_1 і виражалась у відсотках. Тест толерантності до фізичного навантаження (ТТФН) (6-хвилинна крокова проба) проводився за стандартним протоколом 6MWT [8] лише після припинення загострення захворювання та через 3 місяці спостереження.

Результати опрацьовані за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. При первинному обстеженні клінічні та функціональні показники хворих відповідали критеріям II стадії ХОЗЛ за класифікацією GOLD [9] та згідно наказу МОЗ України № 499. Проведена комплексна терапія дозволила отримати позитивну клінічну динаміку контрольованих показників і припинити загострення захворювання у всіх хворих протягом 14 днів (таблиця 1).

Таблиця 1

Клінічна динаміка респіраторних симптомів у хворих на ХОЗЛ (в балах)

Симптом	До лікування	Через 14 днів	Через 3 місяці
Кашель	2,84±0,14	2,1±0,2*	0,94±0,19*°
Виділення харкотиння	2,46±0,18	1,98±0,26	0,92±0,24*°
Хрипи	1,92±0,25	1,42±0,19	0,61±0,28*°
Задишка	2,2±0,19	1,95±0,17	1,43±0,2*
Нічна задуха	1,38±0,21	0,24±0,2*	0,2±0,10*
Кумулятивний індекс	2,16±0,18	1,54±0,22*	0,82±0,13*°

Примітка: * - показники достовірно ($p<0,05$) відрізняються від показників до лікування;

° - показники достовірно ($p<0,05$) відрізняються від показників через 14 днів.

Достовірно зменшилась вираженість кашлю та порідшали нічні епізоди задухи; в 1,4 рази зменшився загальний кумулятивний індекс. Подальша терапія із застосування фенспіриду дозволила ще більше стабілізувати і поліпшити клінічний стан хворих. Найбільш суттєво (в 3,02 рази) зменшились прояви кашлю. Зміни аускультативної симптоматики були аналогічними змінам інтенсивності кашлю, кількість сухих хрипів над легенями зменшилась в 3,14 рази. Достовірно нижчим, ніж до лікування та після припинення загострення було виділення харкотиння. В той же час найбільш сталим клінічним показником була задишка. Достовірна динаміка зменшення спостерігалась лише після 3-місячного курсу лікування, кратність зменшення цього показника була найнижчою (1,54 рази). Кумулятивний індекс зменшився в 2,63 рази протягом 3-х місяців спостереження та в 1,88 рази порівняно з періодом припинення загострення, ($p < 0,05$).

Оцінка впливу комбінованої протизапальної терапії на функціональний стан дихальної системи проведена в динамічному контролі за показниками функції зовнішнього дихання (таблиця 2).

Таблиця 2

Динаміка функціональних показників дихання у хворих на ХОЗЛ (у відсотках до належних показників)

Показники	До лікування	Через 14 днів	Через 3 місяці
ФЖЄЛ	75,29±4,12	77,88±3,77	79,14±4,08
ОФВ ₁	52,2±2,0	58,28±2,73	59,9±2,2
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	68,76±3,82	73,1±3,16	74,96±3,76
ΔОФВ ₁	6,32±1,8	6,98±1,4	11,4±1,2*
ТТФН, м	-	345±19,87	369,3±18,31

Примітка: * - показники достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від показників до лікування.

Спостерігалась тенденція до зменшення бронхіальної обструкції. Модифікований індекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЄЛ) збільшився протягом 3-місячного строку спостереження на 9,02 % ($p > 0,05$), що для хворих з прогресуючим перебігом бронхообструктивного захворювання є показником стабілізації процесу. Статистично достовірним був лише приріст зворотності бронхіальної обструкції на 5,08 %. Виконане навантаження в ТТФН збільшилось на 7,22 %, ($p > 0,05$).

Протягом лікування зменшилась потреба в застосуванні інгаляційних бронхолітиків з 6,4±1,1 дози на початку лікування до 3,6±1,05 дози через 3 місяці ($p > 0,05$).

Небажані ефекти при призначенні фенспіриду спостерігались у 7 (22,2%) хворих. Диспепсичні скарги, сухість в роті, сонливість були помірно вираженими і не потребували відміни лікування. Сонливість зникала на другому тижні прийому препарату, а диспепсичні прояви суттєво зменшувались після більш жорсткого виконання рекомендації щодо прийому фенспіриду під час їжі. Негативного впливу тривалої протизапальної терапії фенспіридом в рекомендованих дозах на супутні захворювання серцево-судинної системи у хворих не спостерігались.

Висновки.

Комбінована терапія із включенням фенспіриду у хворих ХОЗЛ похилого віку помірної ступені важкості протягом 3 місяців забезпечує достовірне покращення респіраторної симптоматики (зменшення інтенсивності кашлю, виділення харкотиння, поліпшення аускультативної картини).

Прогностично сприятливим є тенденція до зменшення прогресування функціональних показників бронхообструктивного синдрому (ОФВ₁/ФЖЄЛ та ΔОФВ₁).

Тривалий прийом фенспіриду в комплексній терапії пацієнтів з ХОЗЛ похилого віку добре переноситься хворими, не погіршує перебіг коморбідних станів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, протизапальна терапія, фенспірид.

Література.

1. Дворецкий Л. И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2001. - Т. 11. - № 1. – С. 105 - 118.
2. Жданов В. Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов // Пульмонология. - 2002. - Т.12. - № 5. – С.102 - 107.
3. Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les repinses induites par l’histamin dans cellulaire epitheliale pulmonaire // Eur.J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 348 . - P. 297 - 304.
4. Яшина Л. А., Фещенко Ю. И., Полянская М. А. и др. Эффективность фенспирида (эrespала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита // Український пульмонологічний журнал. - 2003. - №3. - С.30 - 37.
5. Безлепко А. В. Опыт длительного применения фенспирида (эrespала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. - 2002. - N.12. - № 3. - С. 76 - 82.
6. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // Thorax.- 2004.-Vol.59. - Suppl. 1.- P.1 - 232.
7. Niederman M. S. Antibiotic therapy of exacerbation of chronic bronchitis // Seminars Respir Infections. - 2000. - Vol.15. – N1. - P. 59 - 70.
8. ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 111 - 117.
9. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Краткое изложение. Публикация Национального института здоровья. (GOLD) США – Калифорния, 2001. – 132 с.

Summary

V.V. Bugeruk, T.A. Eksareva, Yu.V. Khazov

COMPLEX ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN GERIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

They have learnt the efficiency and safety of long-term use of fenspiride in 27 geriatric patients with COPD. The patients under study had infection exacerbation of COPD and received antimicrobial, bronchodilating therapy. The therapy of fenspiride was performed during 14 days in the daily dose of 240 mg up to 3 months in the daily dose of 160 mg. After the end of the research the significant improvement in the clinical parameters and stabilization in the functional parameters have been observed. Side effects of fenspiride (xerostomia, dyspepsia, sleepiness) were observed in 7 (22,2%) patients and did not require the drug cancellation. None of the patients had the comorbid diseases exacerbation.

УДК 616.98:578.832

В.Р.Гайдей, А.І. Савчук, С.Я. Лаврюкова, Е.В. Сичова

ОЦІНКА СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ПОЧАТКОВОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ ЗА ДАНИМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ

Міська інфекційна лікарня, м. Одеса.

Кардіоінтервалографія надає практичну допомогу при оцінці адаптаційних можливостей та початкового вегетативного тонусу (ПВТ) організму. Динаміка показників кардіоінтервалографії випереджає зміни інших клініко-інструментальних

та біохімічних показників та дозволяє прогнозувати перебіг та наслідки захворювання [1,2]. Метод кардіоінтервалографії об'єктивно відображає стан тону вегетативної нервової системи. З фізіологічної точки зору амплітуда моди (АМо) і варіаційний розмах (ΔX) відображає відповідно активність симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, а мода (Мо) характеризує гуморальний канал регуляції ритму серця. Ступінь централізації управління контуром автономної регуляції ритма серця визначає індекс напруги (ІН). Варіаційні пульсограми є графічним відображенням групових значень кардіоциклів, коли на осі абсцис відкладаються тимчасові значення, а на осі ординат-кількісні [3,4,5].

Метою даного дослідження була оцінка ступеня напруженості адаптаційно-компенсаторних механізмів у 120 часто хворюючих дітей гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) в період загострення патологічного процесу.

Матеріали та методи досліджень. Оцінка адаптаційно-компенсаторних механізмів проводилась методом кардіоінтервалографії. Метод включав реєстрацію та математичний аналіз кардіоінтервалограм (КІГ), які представляють собою масив із 100 послідовних кардіоциклів, які записані у другому стандартному відведенні ЕКГ. Реєстрація проводилась на одноканальному електрокардіографі при швидкості руху паперу 50 мм/с. В масиві кардіоциклів підраховували наступні статистичні показники: Мо – значення інтервалу R-R (в сек.), які найбільш часто зустрічаються, - характеризує гуморальний канал регуляції серцевого ритму та рівень функціонування системи.

АМо – частота зустрічаємості моди в даному масиві кардіоциклів (у %) - визначає стан активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС).

ΔX – різниця між максимальним та мінімальним значеннями тривалості зареєстрованих інтервалів R-R (в сек.). Відображає рівень активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

ІН – інтегральний показник КІГ, характеризує центральний контур регуляції серцевого ритму.

Оцінка ПВТ проводилась методом кардіоінтервалографії, завдяки використанню ІН [6].

Результати досліджень та їх обговорення. Під нашим спостереженням знаходилось 120 часто та тривало хворюючих дітей у віці від 6 до 10 років в період загострення ГРВІ. Контрольну групу становили 50 здорових дітей того ж віку, які протягом останніх 6 місяців не хворіли на ГРВІ та інші інфекційні захворювання. Дослідження проводилися двічі: у гострому періоді при надходженні хворого до стаціонару (1-3 день хвороби) і перед випискою. У всіх досліджуваних ГРВІ перебігала із синдромом стенозуючого ларинготрахеїту. Як представлено в таблиці 1, судячи по інтегральному показнику кардіоінтервалограми – ІН, симпатикотонічний тип ПВТ в гострому періоді захворювання частіше реєструвався при середньоважкому перебігу захворювання ($n=50$), ніж при легкому ($n=70$) ($52,00 \pm 7,06\%$ та $32,86 \pm 5,61\%$, $p < 0,05$, відповідно).

Ваготонічний тип ПВТ спостерігався в гострому періоді достовірно рідше, ніж у здорових обстежуваних ($p < 0,05$) незалежно від перебігу хвороби, а ейтонічний при середньоважкому перебігу хвороби спостерігався вірогідно рідше, ніж у контролі ($36,00 \pm 6,78\%$ проти $56,00 \pm 7,02\%$, $p < 0,05$).

Переважаання симпатикотонічного типу ПВТ в гострому періоді супроводжувалось однотиповою реакцією, яка заключалась у збільшенні ІН, із зменшенням показників Мо і ΔX . Показники АМо змінювались в меншій мірі, переважно при середньоважкій формі захворювання. В гострому періоді спостерігалось зміщення варіаційних пульсограм вліво по осі абсцис, вони складалися з меншої кількості варіант, ставали більш звуженими та однорідними. Зміни, описані вище, свідчать про підвищення симпатичного та зниження парасимпатичного впливу, що вказує на переважання екстракардіальної регуляції серцевого ритму та напруги механізмів адаптації. Аналіз кореляційних зв'язків між величинами ІН та Мо, а також ІН і ΔX у здорових дітей виявив статистично значимий

зворотній зв'язок ($r = -0,84$ і $r = -0,60$ відповідно, $p < 0,001$). Слід відмітити, що у 10 (20,0%) дітей із середньоважким перебігом захворювання ускладнилось пневмонією. В гострому періоді захворювання інтенсивність зв'язку між величинами ІН і Мо, ІН і ΔX була дещо меншою ($r = -0,62$ і $r = -0,45$, $p < 0,01$ відповідно). Між ІН та АМо у здорових обстежуваних був виявлений сильний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,79$, $p < 0,001$). В розпал захворювання дана залежність ще більше збільшувалась ($r = -0,93$, $p < 0,001$).

Таблиця 1
Частота початого вегетативного тону у дітей 6-10 років, хворих на ГРВІ, за даними кардіоінтервалографії (у %)

Початковий вегетативний тонус	Легкий перебіг, n=70		Середньоважкий перебіг, n=50		Контрольна група, n=50
	Гострий період	Період одужання	Гострий період	Період одужання	
Ейтонічний	54,29±5,95	62,86±5,77*	36,00±6,78 ^Δ *	40,00±6,92 ^Δ	56,00±7,02
Ваготонічний	12,85±3,99*	37,14±5,77 ^o	12,00±4,59*	30,00±6,48 ^o	30,00±6,48
Симпатикотонічний	32,86±5,61*	-	52,00±7,06 ^Δ *	30,00±6,48 ^o *	14,00±4,91

Примітка:

* - різниця показників вірогідна в порівнянні з контрольною групою;

Δ - різниця показників вірогідна в залежності від важкості перебігу ;

o – різниця показників вірогідна в порівнянні з гострим періодом ($p < 0,05$ і менше).

Таким чином, взаємовідношення складових ІН в гострому періоді захворювання вказує на переважання вегетативного каналу регуляції в порівнянні з гуморальним при відносному домінуванні значення його симпатичного відділу, та напругу адаптаційно-приспосувальних механізмів.

В періоді одужання у обстежуваних з легким перебігом захворювання частота реєстрації ейтонічного та ваготонічного типів вегетативного тону збільшувалась в порівнянні з гострим періодом і становила 62,86±5,77% і 37,14±5,77% ($p < 0,05$) відповідно. Симпатикотонічний тип ПВТ не реєструвався. У обстежуваних із середньоважким перебігом захворювання в періоді одужання частота реєстрації ваготонічного типу ПВТ була вірогідно вищою в порівнянні з гострим періодом і досягала показників контрольної групи (30,00±6,48, $p < 0,05$). Частота симпатикотонії склала 30,00±6,48%, вона реєструвалася переважно у хворих з ускладненим перебігом хвороби.

В періоді одужання інтенсивність зв'язку між ІН і Мо, ІН і АМо суттєво не змінювалась ($r = -0,63$ і $r = -0,97$, $p < 0,001$ відповідно), але спостерігалась тенденція до збільшення залежності між ІН і ΔX ($r = -0,54$, $p < 0,01$). Виходячи з цього, можна констатувати, що в періоді видужання провідну роль відіграє парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи, що свідчить про розвиток відновних процесів в організмі.

Таким чином, в гострому періоді ГРВІ із синдромом стенозуючого ларинготрахеїту виявлено напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів незалежно від віку та перебігу захворювання, що у частини пацієнтів супроводжувалось розвитком ускладнень. При цьому автономний контур регуляції не здатний був забезпечити управління системою кровообігу, тому регуляторні функції частково брала на себе ЦНС, що спостерігалось у зниженні показників Мо і ΔX , збільшенні АМо і ІН. В періоді одужання спостерігається переважання парасимпатичного впливу, який слід вважати компенсаторним, що свідчить про розвиток відновних процесів в організмі після перенесеної інфекції. Рання зміна симпатико тонічного типу ПВТ на ейтонічний або ваготонічний вказувало на сприятливий перебіг захворювання, в той час як зберігання симпатикотонії на протязі

тривалого періоду можна використовувати в якості прогностичного критерію розвитку ускладнень, зокрема пневмонії.

Ключові слова: адаптаційний механізм, початковий вегетативний тонус, гостра респіраторна вірусна інфекція, кардіоінтервалографія.

Література.

1. Белоусов Ю. В., Батырев М. И. Кардиоинтервалография (вариационная пульсометрия) в детской гастроэнтерологии. - М.: Медицина, 1995. - 125 с.
2. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. - М.: Медицина, 1995. - 126 с.
3. Максимов В. А. Миокардиты. - М.: Медицина, 1995. - 240 с.
4. Тузанкина И. А. Часто болеющие дети. - М.: Медицина, 1993. - 134 с.
5. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. - Саратов. - 1996. - 126 с.
6. Белоконь Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. - М., Медицина, 1987. - Т. 1. - 448 с.

Summary

V.R. Gaydey, A.I. Savchuk, S.Ya. Lavryucova, E.V. Sychova

ESTIMATION OF ADAPTATION MECHANISMS AND INITIAL VEGETATIVE TONUS CONDITION IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS BY CARDIOINTERVALOGRAPHY

The purpose of the work presented is to estimate the adaptation mechanisms condition in 120 children who often suffered with acute respiratory viral infection. It was established that there was a tension of adaptation mechanisms in acute period of the disease, and may result in complications, especially, pneumonia. At recovery they have observed parasympathetic influence predominance that pointed out the disease favourable course and development of the processes reconstruction in the body.

УДК [616.33/.34-005.1:616.61-008.64]-08-039.35

І.О. Галінський, П.М. Чуєв, О.О. Буднюк

ПРОГНОЗ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПРЕРЕНАЛЬНОЇ ОЛІГУРІЇ У ХВОРИХ З ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

Одеський державний медичний університет

Вступ. Загальновідомо, що виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки є причиною кровотеч різної ступені інтенсивності. Шлунково-кишкова кровотеча часто супроводжується розвитком гіповолемічного шоку, як результат цього післяопераційна летальність сягає від 12,5 до 28% [1]. Велика крововтрата призводить до порушень транспорту кисню внаслідок сполучення гемічної та циркуляторної гіпоксії, розладів мікроциркуляції. Подальше прогресування цієї патології сприяє розвитку олігуричної преренальної ниркової недостатності, та поліорганної дисфункції. За даними деяких авторів преренальна форма гострої ниркової недостатності виникає у 50% випадків [2].

При тривалості критичної артеріальної гіпотензії близько 1 години помирає 19,1% хворих, 1-3 годин – летальність досягає 35,4%, а при збереженні низького артеріального тиску довше 3 годин – помирає 88,9% хворих [3]. Тому в основі лікування крововтрати лежить інфузійно-трансфузійна терапія, що знайшла раціональне втілення в програмах Брюсова П.Г., Чернія В.І., Усенко Л.В. і Шифрина Г.А. [4,5]. Основою якісної інфузійної терапії є поєднання об'ємокоректорів і ізотонічних розчинів. За даними Кравець О.В. (2000) використання декстранів, які

мають значний нефротоксичний вплив, обумовлює збудження лімітуючої стрес дофамінергічної ланки симпато-адреналової системи, а використання гідроксигетилкрохмалю сприяє переважному впливу лімітуючої стрес серотонінергічної системи та формує гіпердинамічний тип кровообігу енергозберігаючими механізмами [6]. За даними цього автора використання стабізолу дозволяє знизити показники летальності на 4,7%, а післяопераційних ускладнень на 32, 5%. Вплив декстранів обумовлює високі цифри летальності (7,2%) та післяопераційних ускладнень (81,0%). Використання для корекції дефіциту об'єма циркулюючої крові при підгострій важкій крововтраті декстранів не усуває дисфункції печінки і олігуричної преренальної недостатності.

Слід зазначити, що питання прогнозування, профілактики та інтенсивної терапії ниркових ускладнень в післяопераційному періоді висвітлено недостатньо.

Мета роботи – покращання результатів лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч шляхом обґрунтування методів прогнозування та інтенсивної терапії преренальної олігоурії.

Матеріали та методи дослідження. У роботі піддано аналізу результати обстеження й лікування 47 хворих, оперованих з приводу кровоточивих гастродуоденальних виразок у хірургічному та реанімаційному відділенні Одеської міської клінічної лікарні №11 та №1 у 1997 – 2003 роках.

Тяжкість крововтрати визначали по класифікації П.Г. Брюсова, дефіцит об'єму циркулюючої крові визначали за допомогою шокового індексу Альговера, величини центрального венозного тиску та гематокриту. В залежності від інфузійної терапії хворих було поділено на дві групи з високим ризиком ниркових ускладнень. До першої групи (n=24) було віднесено хворих, яким проводилась інфузійна терапія на основі поліглюкіну, альбуміну, ізотонічних кристалоїдів і препаратів крові. До другої групи (n=23) ввійшли хворі, яким профілактика та інтенсивна терапія геморагічного шоку включала в себе два етапи: 1-й етап – до гемостазу, включав застосування малооб'ємної інфузійної терапії (внутрішньовенне струминне ведення тензитуна 3-4 мл/кг/добу); 2-й етап – після надійного гемостазу, включав в себе інфузійну терапію (10% розчин рефортану плюс не більше 15 мл/кг/добу, ізотонічні розчини кристалоїдів, гемотрансфузійну терапію).

Всі хворі досліджені з використанням оцінки анамнезу, загальноприйнятих лабораторних, біохімічних, ендоскопічних, рентгенологічних досліджень, а також досліджень показників гемодинаміки (систолический артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, центральний венозний тиск, шоківий індекс, ударний об'єм серця). Статистичне опрацювання матеріалу в певній мірі умовно підрозділялося на два етапи. На першому з них вивчався вплив кожного з факторів ризику на частоту виникнення конкретного ускладнення, визначалася статистична вірогідність взаємозв'язку між ними. На другому етапі вираховувалася частота ускладнень в залежності від того чи іншого фактора та його градацій серед обстежених нами хворих. Для об'єктивної оцінки ступені вірогідності результатів вимірювання різних показників на основі критерію χ^2 визначали величину ймовірності – p, також визначали ступінь кореляції вибраних параметрів (r). Надалі, за формулою Вальда, розраховувалася прогностична цінність ознаки (маркера) у вигляді прогностичного коефіцієнту (ПК). Після цього підраховувалась сума прогностичних коефіцієнтів (СПК), яка була інтегративним показником важкості стану для кожного хворого. Надалі підраховувалась частота ускладнень при різній СПК на всій групі хворих. Для визначення об'єктивності оцінки результатів по даній методиці статистичної обробки була проведена порівнювальна оцінка цих даних з контрольною групою, яка не включалася у попередню статистичну обробку. Таким чином рандомізація матеріалу по методиці Вальда дала можливість виділити однорідні групи з однаковими величинами, тобто з однаковою важкістю стану хворих і об'єктивно оцінити для кожної з них ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Для об'єктивної оцінки ступеню вірогідності результатів дослідження

використовували критерій χ^2 Пірсона, прогностичний коефіцієнт розраховували за формулою Вальда.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи дані порівняльного аналізу безпосередніх результатів та виявлення вірогідних чинників розвитку преренальної олігурії було встановлено наступне. В похилому та старечому віці ниркові ускладнення зустрічались вірогідно ($\chi^2 = 20,80$; $p = 0,00$) частіше (ПК відповідно -5,02 та 0,19). Мала значення також важкість вихідного стану хворих. Якщо він був важким або вкрай важким, ПК було -1,28 ($\chi^2 = 0,90$). Ниркові ускладнення частіше виникали при тривалій (> 10 діб) кровотечі (ПК = -3,12; $\chi^2 = 2,30$). Серед анатомо-морфологічних факторів значним був вплив локалізації, розмірів та наявності, окрім гастродуоденальної виразкової кровотечі, пенетрації виразки або стенозу пілоричного відділу. Так, при розташуванні виразки у різних відділах шлунку ниркові розлади ускладнювали післяопераційний період в 25 разів частіше у порівнянні з дуоденальною локалізацією (ПК = -2,65 та 1,22). Вірогідним був і вплив розмірів виразки: якщо вона була менше 2 см, то частота ниркових розладів спостерігалась 17,4%, а якщо > 2 см, то у 47,1% (ПК збільшувався від -4,38 до 6,67; $p = 0,00$).

В тих випадках, де спостерігалась лише виразкова кровотеча, ПК були позитивними та незначними (0,74), а коли вона поєднувалась з пенетрацією, величини ПК були від'ємними (-4,09). Різниця у частоті ниркових ускладнень при пенетрації та стенозі була не вірогідною. Приймаючи до уваги той факт, що розлади функції нирок були обумовлені порушеннями центральної гемодинаміки, ниркові ускладнення вірогідно частіше розвивались при наявності доопераційного геморагічного шоку.

Значний вплив на післяопераційні ниркові ускладнення мали супутні захворювання підшлункової залози і печінки. В тих випадках, коли у пацієнтів до операції мали місце хронічний панкреатит, цироз печінки, оліго-анурія мала місце у 52,0% хворих, а коли цих захворювань не було, то вона була у 15,8% хворих. Відповідно і ПК коливався від -6,29 до 1,32 ($p = 0,00$). Це пояснюється загальновідомими фактами про тісний зв'язок між функцією нирок і печінки. Як і на серцево-судинні ускладнення, на ниркові відповідно впливали операційні фактори (характер операції, її тривалість, інтраопераційна кровотеча). Однак при найбільш травматичній і тривалій операції (резекція шлунку) частота ниркових ускладнень була незначно більшою (на 5,9%), ніж при менш тривалій (висічення виразки). Це можна пов'язати з тим, що при більш важкому вихідному стані хворих починали виконувати зберігаючі операції. Безумовно при лапароскопічній ваготомії, як і при інших факторах, ниркові ускладнення зустрічались рідко (6,9%) (ПК = -1,13). З характером операції тісно пов'язана її тривалість, яка безумовно була самою значною при резекції шлунку. Якщо вона перевищувала 2 години, то ниркові ускладнення виникали в 2 рази частіше, ніж в тих випадках, коли вона не перевищувала 1 години. ПК відповідно коливався від -2,26 до 2,70 ($p = 0,00$). Крововтрата також впливала на частоту ниркових ускладнень і була більш значною при втраті більше 500мл (ПК = -2,26; $p = 0,01$), а при втраті 250 мл ПК було 2,70 ($p = 0,00$).

За даними клініко-інструментальних обстежень значний вплив на частоту ниркових ускладнень мали гемодинамічні порушення. В першу чергу це відноситься до частоти серцевих скорочень. В тих випадках, коли частота серцевих скорочень була менш 100 за хвилину, ниркові ускладнення мали місце у 16,1% (ПК = 1,27; $p = 0,00$), а при більш значній частоті серцевих скорочень – у 41,2% (ПК = -4,33). Менш закономірними були зміни артеріального тиску, що обумовлено не однаковими його вихідними величинами. В той же час зміни ударного об'єму серця, які відображають вираженість серцево-судинної недостатності, корелювали з частотою преренальної і ренальної оліго-анурії, якщо ударного об'єму серця був менш 40мл (ПК = -6,3; $p = 0,000$), а коли ударного об'єму серця був більшим 50мл, то ПК було 2,2 ($p = 0,04$).

Хоча і менш значний вплив на ці ускладнення мав показник гематокриту. Це свідчить про те, що визначальним в серцево-судинній недостатності був не глобулярний, а плазматичний об'єм.

Об'єктивним показником ризику розвитку ниркових ускладнень був шоківий індекс і якщо його величина була $>1,0$, то оліго-анурія мала місце у 31,0% (ПК = -2,28), а коли ШІ був $<1,0$ – відповідно у 16,8% (ПК = 1,20).

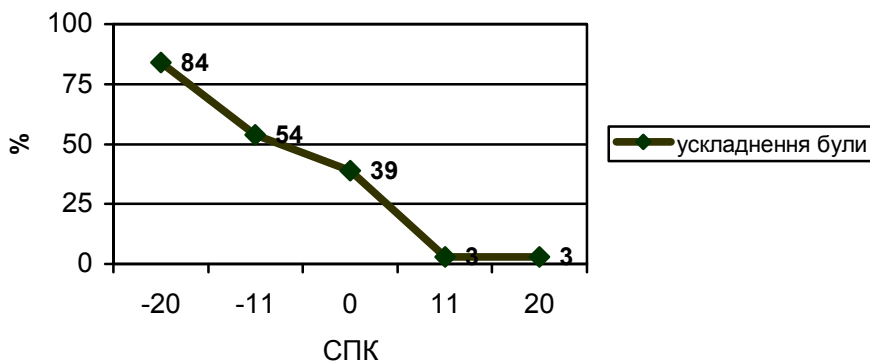
При підрахунку СПК у всіх хворих було встановлено, що при від'ємних величинах СПК частота ниркових ускладнень була вірогідно вищою ($p < 0,04$) ніж при позитивних. Зі зниженням СПК від 0 до -10 частка хворих з нирковими ускладненнями досягала 47,0%, а при СПК від 1 до 10 вона становила всього 10%. Якщо СПК була <-20 , ниркові ускладнення досягали 86,0%, а якщо СПК було більшим 20, то тільки у 3% (табл. 1; мал. 1).

Таблиця 1

Залежність частоти ниркових ускладнень від величин СПК

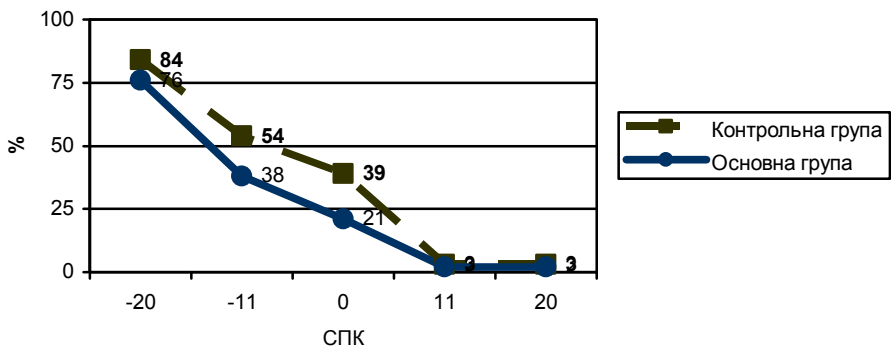
СПК	ниркові ускладнення			
	Не були n (%)	Були n (%)	χ^2	P
<-20	3 (16%)	16 (84)	χ^2_1 0,04	0,64
-20- -11	6 (46)	7 (54)		
-10- 0	19 (61)	12 (39)	χ^2_2 2,8	0,9
1-10	40 (90)	4 (10)	χ^2_3 0,004	0,004
11-20	59 (97)	2 (3)	χ^2_4 1,6	0,2
>20	30 (97)	1 (3)	χ^2_5 1,0	0,3
ВСЬОГО	157	41		

Високий ризик при СПК <-10 ; середній ризик при СПК 0 - -10; мінімальний ризик при СПК >0 .



Мал. 1. Частота ниркових ускладнень

Як видно з мал. 2, при однаковій сумі балів ниркових ускладнень у контрольній групі вірогідно було більше в тих випадках коли величини СПК були від'ємними. Якщо ці величини були позитивними то різниця була незначною.



Примітка: * - $P < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою.

Мал. 2. Частота ниркових ускладнень в контрольній і основній групі

Вищенаведені дані статистичної обробки матеріалу підтверджувались даними кореляційної залежності між основними чинниками ризику розвитку ниркових ускладнень (табл.2).

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок між окремими чинниками при ниркових ускладненнях*

Чинники	Ниркові ускладнення (r)
Вік	0,28
Розмір виразки	0,33
Виразка шлунку	0,30
Тривалість операції	0,20
Характер операції	0,30
Супутні захворювання серцево-судинної системи	0,29

Примітка: * - 0,10-0,20 – слабкий кореляційний зв'язок;

- 0,21-0,40 – помірний кореляційний зв'язок;

Зниження частоти ниркових ускладнень в основній групі можна пояснити тим, що в цій групі використовувались прогнозування та малооб'ємна інфузійна терапія на основі розчину тензитону і розчину 10% розчин рефортану плюс, які при сполученому застосуванні викликають ефект сумачії, збільшення волемічного ефекту і тривалості дії, що є основою профілактики і інтенсивної терапії преренальної олігурії.

Висновки

1. Для профілактики та лікування преренальної олігурії, необхідно проводити своєчасну корекцію об'єму циркулюючої крові. Для цього необхідно використовувати малооб'ємну інфузійно-трансфузійну терапію: тензитон (4-5 мл/кг/добу), 10% розчин рефортану плюс (8-15 мл/кг/добу), ізотонічний розчин натрію хлориду (8-20 мл/кг/добу), еритроцитарну масу 8-15 мл/кг/добу.
2. При сумі прогностичних коефіцієнтів (< -20) розроблені нами лікувально-профілактичні заходи дозволили достовірно знизити частоту преренальної олігурії - на 8%,

Ключові слова: олігурія, кровотеча, інфузія

Література

1. Ткаченко Р. А., Ярославская С. Н., Бульч П. В. Влияние препаратов гидроксипроцетилкрахмала на показатели гемодинамики в комплексной инфузионно-

- трансфузионной терапии у больных с желудочно-кишечным кровотечением // Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2001. - №1. – С. 43 – 44.
2. Колесник М. О., Лапчинська І. І. Невідкладні стани в нефрології // Лікування та діагностика. – 2001. - №2. – С. 42 - 48.
 3. Лазаренко В. А. Лікувальний ефект антагоністів оплатних рецепторів при гострій шокогенній крововтраті: Автореф. дис... мед. наук: 14.03.04 / Терноп. держ.мед. акад.. – Тернопіль, 2001. – 19 с.
 4. Усенко Л. В. Новые возможности и старые опасности инфузионно-трансфузионной терапии // Лікування і діагностика . - 1998. - №4. – С. 42 – 45.
 5. Клигуненко Е. Н., Кравец О. В. Интенсивная терапия кровопотери: Учебно-методическое пособие. – Днепропетровск: Пороги, 2004. – 145 с.
 6. Кравець О. В. Оптимізація методів лікування у хворих з підгострою за темпом та величиною за об'ємом крововтратою: Автореф. дис... мед. наук: 14.01.30 / ДДМА. – Дніпропетровськ, 2000. – 20 с.

Summary.

Galinsky I. A., Tchuev P. N., Budnuk A. A.

PROGNOSIS AND INTENSIVE THERAPY OF PRERENAL OLIGURIA IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE

The aim of the work presented is to improve the treatment results of peptic ulcers bleeding on the basis of revealing the reasons and frequency of renal complications, their forecast and development of algorithm of preventive maintenance. For detection of the authentic factors of probability of the development of early complications in 47 patients has been studied. The computer programs and marking formulas, with eliminating of groups of low and high probability, were developed for both prognostic systems.

УДК 615.82-08+616.71-018.3-002+616.711

С.Г. Машенко, С.С. Машенко

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВКЛЮЧАЮЩЕГО ГЛУБОКОГО РЕФЛЕКТОРНО-МЫШЕЧНОГО МАССАЖА

411 центральный военный клинический госпиталь ЮОК, г. Одесса

Актуальность. Проблема остеохондроза позвоночника (ОП) занимает ведущее место среди неврологических заболеваний [1, 6]. Согласно статистических данных, число больных, страдающих этой патологией, достигает 70-75 % среди нозоформ периферической нервной системы [7, 8]. Медицинская и социальная значимость вертеброгенной патологии определяется огромными трудопотерями и значительной инвалидизацией [2, 4, 5], что определяет актуальность рассматриваемой проблемы.

В последние годы несмотря на использование современных медикаментозных средств, разработку и внедрение новых лечебных технологий, существенных успехов в терапии и профилактике ОП добиться не удалось. Заболеваемость не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту [3, 6]. Следовательно, остается актуальной и проблема разработки новых методов лечения данной патологии. В этой связи интересно использование глубокого рефлекторно-мышечного массажа (ГРММ), который основан на использовании наиболее адекватных, физиологически обоснованных путей мобилизации собственных сил организма для ликвидации патологического процесса.

Цель настоящей работы заключалась в изучении эффективности применения ГРММ в комплексном лечении больных поясничным остеохондрозом в стадии нестойкой ремиссии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 36 больных ОП в возрасте 20-60 лет. Из них женщин 20 (55,6 %) мужчин - 16 (44,4 %). Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 5 лет, количество обострений от 1 до 8 в год, в среднем 1 - 4. Для изучения состояния больных применялись стандартные неврологические, рентгенологические и обще-клинические методы диагностики. Больные были разделены на 2 группы по 18 человек в каждой. Пациентам 1 группы назначалось традиционное лечение, включающее медикаментозную терапию и физиотерапию. Пациентам 2 группы проводилось комплексное лечение, которое включало физиотерапию, медикаментозное лечение и ГРММ. После окончания курса лечения проведено повторное обследование больных обеих групп.

Медикаментозное лечение включало применение нестероидных противовоспалительных препаратов (мовалис, месулид, диклофенак натрия); препаратов, улучшающих периферическое кровообращение (трентал, никотиновая кислота, актовегин, пирогетам, витамины группы В, аскорбиновая кислота). В качестве физиотерапевтических факторов использованы УВЧ, вакуумные банки, магнитотерапия. ГРММ проводили 3 раза в неделю, через день. Длительность процедуры составляла 30 - 60 минут по 10-12 процедур на курс, в зависимости от тяжести заболевания.

Результат лечения оценивался по клиническим проявлениям болезни: регрессу болевого синдрома, расширению объема движений в сегментах позвоночника, восстановлению опорно-статической функции позвоночника, чувствительности в зонах иннервации, восстановлению рефлексов. Результат оценивался как хороший – при полном регрессе неврологических проявлений ОП и восстановлении его функции; удовлетворительный – при значительном уменьшении боли и восстановлении опорно-статической функции позвоночника; неудовлетворительный – при сохраняющемся стойком болевом корешковом синдроме, расстройстве чувствительности и опорно-статической функции позвоночника. Интенсивность боли в покое и при движении определялась по шкале ВАШ. Результаты исследований обрабатывали с помощью пакета статистических программ «Microsoft Excel-98», при этом соблюдали общие рекомендации для медицинских и биологических исследований [9]. Для определения достоверности различий сопоставляемых средних величин применяли критерий t Стьюдента – Фишера. Разницу средних величин считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Основными клиническими симптомами больных до лечения была постоянная боль в пояснично-крестцовом отделе, усиливающаяся при нагрузке, скованность при движении, особенно по утрам, плохой сон, раздражительность, повышенная потливость. При осмотре у больных отмечался плавный вертеброгенный синдром: незначительное ограничение движений в пояснице (коэффициент сгибания, разгибания, наклон позвоночника в пределах 1-1,5), коэффициент симптома Лассега I-II ст. [5, 6] Из анамнеза установлено, что возможными причинами обострений ОП был тяжелый физический труд у 14 (38,9 %) больных, переохлаждение у 15 (41,7 %) больных, травма у 4 (11,1 %) больных, ожирение у 3 (8,3 %) больных. В таблице 1 показано распределение больных в зависимости от степени выраженности клинических проявлений и возраста с использованием классификации по Антонову И.А. [10].

Из данных, представленных в таблице 1 следует, что у 38,9 % лиц в возрасте 20 - 40 лет отмечается люмбалгический синдром различной степени выраженности, компрессионно - корешковый у 16,7 % больных, в то же время у лиц в возрасте 41 - 60 лет люмбалгический синдром выявлен у 33,3 % больных, а компрессионно - корешковый у 11,1 % больных.

Таблица 1

Распределение больных по степени выраженности клинических проявлений в зависимости от возраста (n=36).

Клинические проявления	Группа, возраст (лет)							
	1 группа (n=18)				2 группа (n=18)			
	20-30	31-40	41-50	51-60	20-30	31-40	41-50	51-60
Люмбалгия	2	4	1	2	3	5	2	1
Компрессионно-корешковый синдром	2	5	1	1	2	3	1	1

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что под влиянием ГРММ на фоне традиционного лечения (2 группа) отмечается более эффективное клиническое течение патологического процесса у больных ОП. Так, динамика индекса Лассега была на 17,6 % ниже аналогичного показателя больных 1 группы, где применяли только традиционное лечение. По сравнению с 1 группой больных значение болевого индекса уменьшилось на 33,3 %, показатель оценки выраженности боли по ВАШ уменьшился на 24,1 %, длительность скованности уменьшился на 21,5 %. В процессе лечения нами была установлена следующая закономерность. У пациентов 1 группы (традиционное лечение) отмечалось улучшение состояния на 5 день, затем часто следовал период обострения (1-2 дня), постепенное улучшение наблюдалось к 8 - 10 дню. У пациентов 2 группы (традиционное лечение с включением ГРММ) за весь период лечения наблюдалось равномерное улучшение состояния, без заметных периодов обострения заболевания. При комплексном лечении, включающем ГРММ, лечебный эффект возникал на 2-4 дня раньше.

Таблица 2

Динамика клинических показателей у больных остеохондрозом на фоне комплексного лечения

Показатель	1 группа (традиционное лечение), n=18		2 группа (традиционное лечение + глубокий рефлекторно-мышечный массаж) n=18	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс Лассега, баллы	13,8±1,1	8,5±1,3*	14,2±1,3	7,0±0,9*
Болевой индекс, баллы	2,9±0,4	0,6±0,05*	2,5±0,3	0,4±0,01*
Выраженность боли по ВАШ, см	6,8±1,2	2,9±0,8*	6,3±1,0	2,2±0,7*
Длительность скованности, мин	76,82±13,82	41,34±10,62*	82,31±15,81	32,43±12,0*

Примечание. * - статистически достоверное различие показателей.

Вывод: Использование ГРММ в лечении ОП патогенетически обосновано, на что указывает нормализация неврологических и обще-клинических показателей. Включение в комплексное лечение больных ОП ГРММ приводит к ускорению клинически выраженной ремиссии, нивелированию неврологических симптомов на 2-4 дня раньше по сравнению с традиционным лечением.

Ключевые слова: остеохондроз, физиотерапия, глубокий рефлекторно-мышечный массаж.

Литература.

1. Краснов А. Ф., Чернов А. П., Лосев И. И., Мельченко С. С. Нейромышечные заболевания: проблемы оказания специализированной помощи // Международный медицинский журнал. – 2003. - № 4. – Т. 9. – С. 79 - 82.
2. Грунтовський Г. Х., Колесніченко В. А. Диференційна діагностика клінічних проявів остеохондропатії хребта й ювенільного остеохондрозу // Одеський медичний журнал. – 2000. - № 1. – С. 75 - 77.
3. Юрик О. Є. Показники кардіоваскулярних проб у пацієнтів з неврологічними проявами остеохондрозу хребта // Український медичний часопис. – 1999. - № 5 (13). – С.35 - 37.
4. Князева М. В. О возможных биологических механизмах взаимосвязи остеохондроза с острым инфарктом миокарда // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. - № 2. – С. 114 - 115.
5. Антонов И. П., Баранова Е. В. Профилактика неврологических проявлений поясничного остеохондроза: промежуточные итоги, нерешенные вопросы и некоторые методологические аспекты // Журнал невропатологии и психиатрии им. И. С. Корсакова. – 1998. - № 12. - С. 4 - 9.
6. Антонов И. П., Латышева В. Я., Улащик В. С., Борткевич Л. Г. Некоторые итоги и перспективы в изучении иммунологии остеохондроза позвоночника с неврологическими нарушениями // Журнал невропатологии и психиатрии им. И. С. Корсакова. – 1982. – Т. 82, вып. 12. – С. 8.
7. Лиманский Ю. П., Мачерет Е. Л., Ващенко Е. А. и др. Неврологические синдромы остеохондроза. – К.: Здоров'я, 1988. – 160 с.
8. Попелянский Я. Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Йошкар-Ола: Марийское кн. изд-во, 1983. - Т. 2. – 370 с.
9. Поляков И. В., Соколова И. С. Практическое пособие по медицинской статистике.- Л.: Медицина, 1995. – 180 с.
10. Антонов И. А. Классификация заболеваний периферической нервной системы и формулировка диагноза // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1985. – Т. 85, № 4. – С. 481 - 487.

Summary.

S. G. Maschenko, S. S. Maschenko

THE DYNAMICS OF THE CLINICO-FUNCTIONAL PARAMETERS AT THE PATIENTS WITH SPINAL OSTEOCHONDROSIS UNDER INFLUENCE OF THE COMPLEX TREATMENT WITH INCLUSION OF DEEP REFLEX-MUSCULAR MASSAGE

They have compared the result of treatment of two groups of spinal osteochondrosis patients. The advantage of the complex treatment of osteochondrosis has been revealed. The best results were achieved under influence of the deep reflex-muscular massage on a background of the traditional treatment which included ultrasound and magnetic therapy, vacuum and medicamental treatment.

Г.С. Попик, Л.И. Колотвина, О.Р. Дукова, Е.Б. Волошина
**КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И
АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА**
Одесский государственный медицинский университет

Введение. В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Повышенный уровень артериального давления отмечается у 15-30% взрослого населения [1, 2]. Согласно данным ВОЗ, в Европе частота артериальной гипертензии среди женщин в возрасте от 35 до 64 лет возросла с 13,1 до 36,2% [2].

АГ является основным фактором риска в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Экономические потери вследствие временной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти от артериальной гипертензии и ее осложнений превышают 2 млрд. гривен в год. Именно сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в заболеваемости и смертности у женщин [3].

Актуальность проблемы состоит в сопряженности различных форм соматической и аффективной патологии, рост которой отмечается в последние годы. Коморбидные аффективные расстройства ухудшают прогноз и утяжеляют течение основного заболевания. Особенно тесной является связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессивными расстройствами, которые рассматриваются как один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Коморбидность депрессии и артериальной гипертензии составляет около 30%, что, безусловно, осложняет течение артериальной гипертензии, в связи с чем резко возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому в комплексное лечение больных данной категории целесообразно на раннем этапе включать кроме базовых гипотензивных препаратов также и антидепрессанты. Особый интерес представляют антидепрессанты группы ингибиторов обратного захвата серотонина, отличающиеся избирательной селективностью, что позволяет уменьшить риск возникновения побочных эффектов. В качестве антидепрессанта нами был выбран коаксил (тианептин) – антидепрессант, обладающий достаточно выраженным анксиолитическим (противотревожным) действием. Влияя на гипоталамо-гипофизарную систему, снижает реактивность организма на стресс, способствует быстрому восстановлению и возвращению к повседневной деятельности, а отсутствие снотворного эффекта у данного лекарственного препарата позволяет назначать его работающим женщинам.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и обоснованности комплексного применения гипотензивного препарата престариума (периндоприла) и антидепрессанта коаксила (тианептина) у женщин, страдающих артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 25 женщин в возрасте 45-65 лет (средний возраст $52,3 \pm 0,43$) с АГ 2 стадии. Всем пациенткам наряду с тщательным клиническим осмотром проводили такие обследования: ЭКГ, эхокардиоскопию, реоэнцефалографию (РЕГ), изучали биохимические показатели крови. Основанием для проведения суточного мониторинга артериального давления явилось то, что нарушение суточного профиля артериального давления, а именно недостаточное снижение в ночное время, свидетельствует о прогрессировании артериальной гипертонии, более быстрому и выраженному поражению органов-мишеней, а чрезмерные колебания артериального давления свидетельствуют о снижении адаптационных возможностей системы кровообращения к физическим нагрузкам.

У всех обследованных женщин на первый план выступали жалобы на постоянное чувство усталости, общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, внутреннее напряжение и тревогу, нарушение сна, аппетита, стойкий дискомфорт, связанный с различными вегетативными симптомами.

Проявления болезни, позволяющие говорить о депрессивных расстройствах, у пациентов были следующими:

Многочисленность, противоречивость, изменчивость жалоб, которые не соответствовали картине конкретного соматического заболевания

Несоответствие жалоб, предъявляемых обследуемыми, объективным данным, полученным при клиническом осмотре и проведении функциональных методов исследования.

Ранние утренние пробуждения на 2-3 часа раньше обычного

Суточное распределение проявлений болезни с пиком плохого самочувствия в утренние часы и некоторое улучшение его утром к вечеру.

Чувство выраженной усталости, не следующее за какой-либо деятельностью и возникающее независимо от нее.

Обследованные женщины получали гипотензивный препарат престариум, доза которого зависела от уровня артериального давления (в среднем $6,7 \pm 0,21$ для достижения целевого давления) в сочетании с антидепрессантом коаксилон по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Для диагностики артериальной гипертензии использовали рекомендации ВОЗ и Украинского общества кардиологов (2000г.)

Результаты исследования и их обсуждение. После проведенного комплексного лечения улучшение состояния наблюдалось уже через 16-20 дней, что выражалось в существенном улучшении субъективных ощущений, снижении астенической, тревожной симптоматики, нормализации фона настроения и сна, повышении стресс устойчивости. Кроме того, имел место регресс хронических болевых феноменов и улучшение функционального состояния нервной системы. Также, отмечалось улучшение показателей РЭГ, что выражалось в тенденции к нормализации эластотонических свойств сосудов и улучшении венозной составляющей показателей РЭГ. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов, получавших комплексную медикаментозную терапию, удалось достичь целевого уровня артериального давления при меньшей дозе престариума (периндоприла). Так, через один месяц терапии целевой уровень артериального давления (до 140/90 мм.рт.ст.) достигался при средней суточной дозе престариума (периндоприла) $7,8 \pm 0,12$ мг, а в группе комплексной терапии – $5,2 \pm 0,20$ мг ($P < 0,001$), через три месяца – при дозе соответственно $7,2 \pm 0,14$ мг и $5,1 \pm 0,18$ мг ($P < 0,001$). На фоне проводимого лечения отмечалось не только достоверное ($P < 0,001$) снижение уровня офисного артериального давления, но и позитивные изменения циркадного профиля артериального давления, уменьшение вариабельности как систолического, так и диастолического артериального давления на протяжении суток. Так, после проведенного лечения коэффициент вариации систолического артериального давления снизился в дневное время с $14,7 \pm 0,6\%$ до $8,4 \pm 0,8\%$ ($P < 0,01$), в ночные часы с $12,4 \pm 1,0\%$ до $8,1 \pm 0,3\%$ ($P < 0,01$). Динамика коэффициента вариации диастолического артериального давления была аналогичной. Наши наблюдения также свидетельствуют о повышении показателя ночного снижения артериального давления, как систолического, так и диастолического, соответственно с $8,5 \pm 1,1\%$ до $12,9 \pm 1,2\%$ и $8,3 \pm 1,1\%$ до $13,1 \pm 0,9\%$.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что, несмотря на постоянный прием престариума (периндоприла), у пациентов с депрессивными состояниями отмечались периоды повышенного артериального давления, как в весенне-летний и осенне-зимний периоды, так и под воздействием психо-эмоциональных стрессов. Колебания артериального давления, превышающие 30 мм.рт.ст. и протекающие клинически как неосложненные гипертензивные кризы в группе пациентов, получавших монотерапию престариумом за год зарегистрировано

в среднем $8,2 \pm 0,33$ раза, а в группе, получавших комплексную терапию – лишь $3,2 \pm 0,19$ раза ($P < 0,001$). Вероятно это может быть обусловлено повышением стрессустойчивости пациентов, принимавших наряду с антигипертензивным препаратом антидепрессант, так как известно, что одной из частых причин, запускающих кризы является активация симпат-адреналовой системы, как результат неадекватной реакции на стресс.

Выводы

1. Комплексное применение престариума (периндоприла) с антидепрессантом коаксилем (тианептином) улучшает не только клиническое состояние больных в целом, но и положительно влияет на течение гипертонической болезни.
2. При комплексной терапии достижение целевого уровня артериального давления отмечается при более низкой суточной дозе престариума (периндоприла). Данное комплексное применения престариума (периндоприла) и коаксила (тианептина) сопровождается уменьшением колебаний артериального давления как в течении суток, так и уменьшением гипертензивных кризов в течении года, что позволяет рекомендовать не только для лечения, но и с профилактической целью для предупреждения обострений гипертонической болезни у пациентов с депрессивными состояниями..

Ключевіє слова: артериальная гипертония, гипотензивний препарат, антидепрессант, женская популяция.

Литература.

1. Сиренко Ю. М., Горбась И. М., Смирнова И. П. Динамика статистико-эпидемиологических показателей реализации Программы профилактики и лечения артериальной гипертонии в Украине // Укр. кардиол. журнал. - 2003. - №1. - С. 3 - 9.
2. Маличенко С. Б. , Лазебник Л. Б. Особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Возможности применения фемостона при поздних заболеваниях климактерия // Клини. медицина. - 2000. - №7.- 50 - 55.
- 3 .Бобров В. О., Давыдова И. В., Венцовский Б. М., Жаринов О.Й. Артериальная гипертония у женщин в период менопаузы: особенности диагностики, дифференцированное лечение: Метод. рекоменд.- Киев, 2000.-26 с.

Summary.

G. S. Popik.,L. I. Kolotvina, O. R. Dykova, E. B.Voloshina.

THE COMPLEX USE OF HYPOTENSIVE PREPARATIONS AND ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF HYPERTONIC DISEASE WOMEN: THE FAMILY DOCTOR'S PRACTICE

Hypertonic disease is a serious medical and social problem and the combination of heart diseases and depressive disorders makes the total prognosis worse. The complex use of the hypotensive preparation *prestarium* with the antidepressant *koaxil* improves the general condition of the patients, the clinical course of hypertension and allows to reduce *prestarium* daily dose.

А.Н.Пузырев, Е.Д.Бабов, В.В.Балыков
**АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИЕЙ
ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ПРИМЕНЕНИЕМ
КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ**
Одесский государственный медицинский университет

Успешный исход оперативного вмешательства, в том числе при заболеваниях зубочелюстной системы, в значительной степени зависит от функционального состояния иммунологической реактивности пациента. Данный фактор особенно важен для женского организма в период инволютивных возрастных изменений, а также формирования адаптационно- компенсаторного фона в период реабилитации после оперативных вмешательств [1, 2, 7].

Целью настоящей работы было исследование динамики гуморальных и клеточных показателей иммунитета у женщин климактерического возраста, в период реабилитации после хирургических вмешательств по поводу заболеваний зубочелюстной системы.

Материал и методы исследования. С целью верификации имеющих место изменений, в качестве возрастных инволютивных изменений, осуществляли исследования в двух возрастных группах женщин, которые в последующем были подвергнуты хирургическим вмешательствам в связи с заболеваниями зубочелюстной системы.

Контрольные группы составили женщины, которым проводились аналогичные хирургические вмешательства: Контроль №1- 15 женщин практически здоровых с сохранной репродуктивной функцией (средний возраст $36,5 \pm 2,6$ лет). Контроль №2- 12 женщин "доклимактерического" возраста (средний возраст $47,8 \pm 3,2$ года).

Основную группу составили женщины с проявлениями климактерического синдрома, которым применялась традиционная схема хирургического вмешательства (20 женщин, средний возраст $51,0 \pm 4,9$ лет) и хирургическое вмешательство в сочетании с применением криоконсервированной ткани плаценты (КТП; $n = 17$, средний возраст $52,7 \pm 4,3$ года).

Женщинам всех групп в послеоперационном периоде проводилась 10-суточная антибиотикотерапия. Все пациенты выписаны в сроки до двух недель в удовлетворительном состоянии.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу [9]. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по числу клеток, способных восстанавливать нитросиний тетразолий, определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) [10]. Функциональное состояние лимфоцитов определяли по пролиферативному ответу *in vitro* на фитогемагглютинин (ФГА) в реакции бласттрансформации (РБТЛ) [3]. Фенотипирование лимфоцитов осуществляли с помощью прибора "FACScalibr" (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител фирмы "Bioprobe BW" (Голландия) в соответствии с инструкцией изготовителя. Уровень фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1-бета (ИЛ-1- β) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с применением специфических антител ("Biotrak" система, "Amersham Pharmacia Biotech", Великобритания). Точность измерения составила 4,0 пг/мл.

Все результаты исследований обрабатывали статистически с применением критерия ANOVA+ Newmann- Keuls.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ состояния гуморального звена иммунологической реактивности показал, что в условиях формирования климактерических изменений у женщин имеет место снижение содержания

отдельных иммуноглобулинов. В частности, уровень IgA, IgM, IgG уменьшался в сравнении с соответствующими показателями в группе практически здоровых (контроль №1) на 53,0%, 19,1% и 29,6% соответственно ($P < 0,05$) (Табл. 1). При этом уровень IgA также был меньше, чем в группе женщин доклимактерического возраста (контроль №2), которые также в последующем были подвергнуты хирургическому вмешательству (на 42,6%, ($P < 0,05$)). Также в группе женщин с климактерическим синдромом регистрировалось достоверное снижение CD16- на 27,4% и ФЧ- на 31,1% ($P < 0,05$) в сравнении с группой контроля №1. В этих условиях регистрировались выраженные тенденции к снижению уровня ЦИК (на 17,4%), РБТЛ с ФГА- на 23,5%, а также ФИ- на 31,1% ($P > 0,05$).

Под влиянием традиционного лечения у пациенток во все сроки последующего наблюдения (6 и 12 месяцев) сохранялись более низкие, чем в контроле №1 показатели содержания отдельных иммуноглобулинов (Табл. 1). При этом через 12 месяцев регистрировалось достоверное снижение уровня IgA и IgM в сравнении с контролем №2 (соответственно на 41,3% и 15,8%, $P < 0,05$). Следует отметить, что уровень IgG к 6-му месяцу наблюдения в данной группе был выше, чем до начала лечения на 19,1% ($P < 0,05$). Содержание ЦИК через 12 месяцев с момента осуществления лечения также было выше в сравнении таковым до начала лечения (на 42,8%, $P < 0,05$).

Со стороны цитокинов регистрировалось возрастание ФНО- α , уровень которого через 6 месяцев был выше, чем в группе контроля №1 на 49,4%, а в сравнении с его содержанием до оперативного лечения- в 2,12 раза (Табл. 1). Причем, различия в сравнении с дооперационным содержанием ФНО- α сохранялись и через 12 месяцев с момента осуществления лечебных мероприятий ($P < 0,05$).

Содержание интерлейкина-1- β через 6 месяцев с момента оперативного вмешательства было выше, чем до начала лечения на 64,8% ($P < 0,05$) и различия нивелировались к 12-му месяцу наблюдения.

Анализ лимфоцитарного звена иммунокомпетентной системы показал, что содержание CD4 через 6 месяцев с момента операции было выше, чем в группе контроля №1 на 40,9% ($P < 0,05$). Следует также подчеркнуть, что уровень CD16, в послеоперационном периоде несколько увеличивался и не отличался от соответствующих показателей в обеих группах контроля.

Показатель РБТЛ с ФГА в послеоперационном периоде существенно увеличивался в сравнении с таковым в дооперационном периоде (соответственно через 6 и 12 месяцев на 67,6% и 49,7%, $P < 0,05$). Также возрастали показатели функциональной активности нейтрофилов: ФЧ увеличивалось соответственно на 11,0% и на 19,7% ($P < 0,05$). При этом, однако, сохранялись различия в сравнении с показателями в обеих группах контроля (Табл. 1).

Таким образом, полученные результаты показали, что в условиях развития климактерического синдрома имеет место существенное изменение функциональной активности иммунокомпетентной системы, которое выражалось в снижении содержания гуморальных факторов иммунитета, уменьшении фагоцитарной активности нейтрофилов, развитии заметных тенденций к снижению функции лимфоцитарной и цитокиновой систем иммунологической реактивности. Под влиянием традиционного лечения у пациенток регистрировалась благоприятная динамика IgG, отдельных типов лимфоцитов, их способности к бласттрансформации, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. При этом также имела место выраженная активация цитокиновой системы с продолжительным возрастанием продукции ФНО- α . В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что традиционное лечение не задерживает развитие естественных инволютивных изменений со стороны иммунокомпетентной системы организма женщин.

Задачей следующей серии наблюдений было определение параметров иммунологической реактивности у пациенток, которым в комплекс лечебных мероприятий вводили КТП. При таком лечении определялась благоприятная динамика со стороны большинства исследованных показателей. Так, в частности,

через 6 месяцев уровень всех иммуноглобулинов был выше, чем до начала лечения, а также превышал соответствующий уровень иммуноглобулинов в группе женщин доклимактерического возраста. В последующие 6 месяцев происходило некоторое снижение уровня IgM и IgG, причем содержание последнего достигало уровня, который был меньше, чем у практически здоровых женщин (на 22,7%, $P < 0,05$). Остальные показатели, за исключением ФЧ не отличались от таковых в контрольных группах наблюдений ($P > 0,05$). ФЧ при этом был выше, чем у практически здоровых и женщин доклимактерического возраста.

Следует подчеркнуть, что под влиянием КТП некоторые из исследованных показателей превышали таковые, отмечавшиеся в соответствующие сроки у женщин в условиях традиционного хирургического вмешательства. Так, в частности, имело место достоверное увеличение уровня иммуноглобулинов в сравнении с таковым в группе пациентов с традиционным лечением, отмечавшимся через 6 месяцев с момента его осуществления (Рис. 1). Кроме того, регистрировалось снижение содержания ФНО- α ($P < 0,05$) и возрастание показателя ФЧ ($P < 0,05$) (Рис. 1,Б).

Примененные в настоящем исследовании контрольные группы (практически здоровые женщины с сохранной репродуктивной функцией, а также группа женщин, которая рассматривалась в качестве пограничной в отношении формирования климактерического синдрома) позволила в динамике рассмотреть функциональное состояние иммунологической реактивности пациентов. При этом выявляется, что в связи с формированием климактерического синдрома у женщин имеет место угнетение исследованных показателей- постепенное снижение уровня иммуноглобулинов, функции клеточного звена иммунитета, что согласуется с результатами других авторов [2, 5]. Содержание натуральных киллеров (CD16) претерпело некоторое снижение, что, наряду с уменьшением показателя РБТЛ можно рассматривать в качестве возрастного инволютивного признака иммунореактивной системы [4]. Данные изменения не претерпевали обратного развития в условиях традиционного лечения пациентов. Более того, под влиянием хирургического вмешательства у женщин с климактерическим синдромом в течение продолжительного времени выявлялся эффект высокого уровня цитокинов, в частности, содержание ФНО- α было повышено в течение года с момента оперативного вмешательства. Данный момент представляется весьма важным, учитывая высокую провоспалительную активность данного цитокина, способность оказывать центральные эффекты и вызывать стресс- подобные эффекты изменения гормонального фона [5, 6, 8].

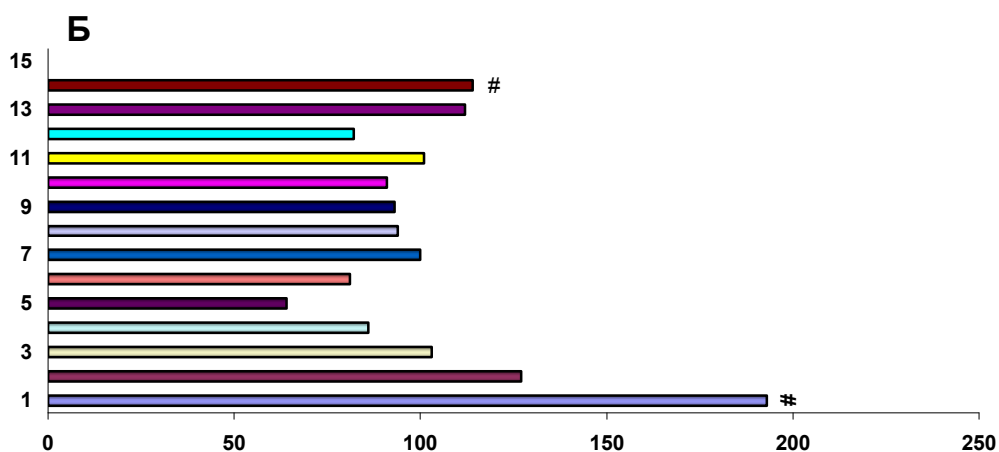
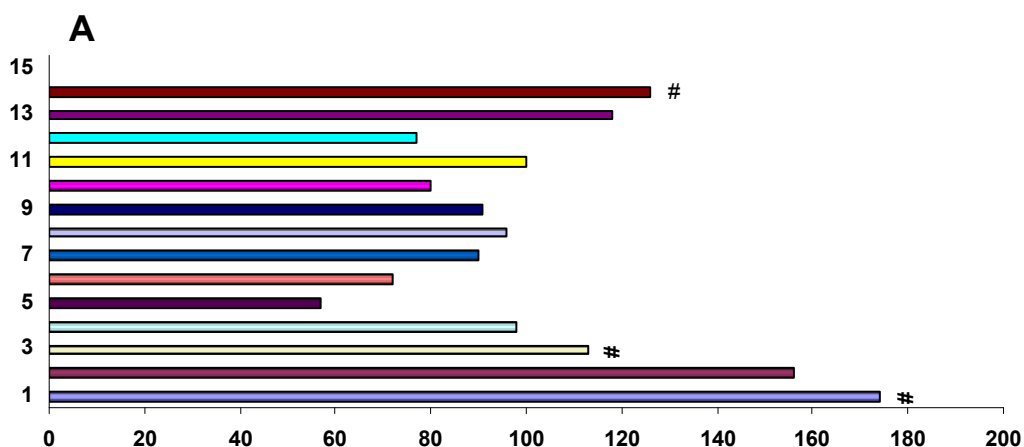


Рис. 1. Сравнительная эффективность хирургического лечения пациентов с применением криоконсервированной ткани плаценты в отношении показателей иммунологической реактивности.

А- и Б- соответственно 6 и 12 месяцев с момента осуществления лечебных мероприятий.

О б о з н а ч е н и я: по оси абсцисс- исследуемые показатели в % к таковым, отмечавшимся в соответствующие сроки в группе пациентов с традиционным лечением (100%).

По оси ординат: 1- IgA; 2- IgM; 3- IgG; 4- ЦИК; 5- ФНО- α ; 6- ИЛ-1- β ; 7- CD-19; 8- CD-3; 9- CD-4; 10- CD-8; 11- CD-16; 12- РБТЛ с ФГА; 13- ФИ и 14- ФЧ.

#- $P < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе с традиционным лечением пациентов.

Таблица 1.

Показатели иммунологической реактивности у женщин, перенесших оперативные вмешательства на зубо- челюстной системе (M± m).

Исследуемые показатели	Контроль №1 (практически здоровые) (n=15)	Контроль №2 (доклимактерический возраст) (n=12)	До начала лечения (климактерические изменения) (n=30)	Традиционное лечение (6 месяцев) (n=20)	Традиционное лечение (12 месяцев) (n=20)
IgA (Г/л)	2,38± 0,08	1,95± 0,06*	1,12± 0,10*#	1,22± 0,11*#	1,14± 0,08*#
IgM (Г/л)	4,03± 0,15	3,41± 0,09*	3,26± 0,12*	3,05± 0,10*	2,87± 0,08*#
IgG (Г/л)	14,52± 0,29	11,64± 0,35*	10,22± 0,43*	12,17± 0,54 @*	10,95± 0,41*
ЦИК, ед.опт.плотн.	53,5± 4,8	47,5± 3,9	44,2± 3,0	49,7± 5,1	63,1± 5,9@
ФНО-альфа, пг/мл	32,6± 3,6	26,5± 2,7	23,1± 3,1	48,7± 4,9 *#@	40,6± 4,2@
ИЛ-1-бета, пг/мл	27,1± 3,3	25,7± 2,6	21,0± 2,3	34,6± 3,8@	28,4± 3,5
CD19, %	9,2± 1,4	8,5± 1,1	7,7± 0,9	9,9± 1,4	8,3± 1,0
CD3, %	61,5± 2,3	66,3± 3,8	70,5± 4,8	68,3± 4,2	72,2± 5,6
CD4, %	35,7± 0,8	43,1± 2,1	48,4± 3,8	50,3± 3,6*	45,1± 3,2
CD8, %	26,3± 2,2	28,4± 2,9	24,1± 2,7	30,6± 2,4	27,3± 2,6
CD16, %	12,8± 0,7	10,5± 0,8	9,3± 0,6*	11,6± 1,0	10,8± 0,9
РБТЛ на ФГА, %	52,0± 3,5	44,7± 4,9	39,8± 4,2	66,7± 7,0@	59,6± 5,5@
ФИ	40,56± 2,13	33,2± 3,05	30,71± 4,12	37,1± 3,22	36,11± 3,75
ФЧ	2,51± 0,05	1,86± 0,07*	1,73± 0,04*	1,92± 0,05* @	2,07± 0,06 *#@&

Примечание: *-P<0,05 в сравнении с группой практически здоровых (контроль 1); #-P<0,05- в сравнении с группой женщин доклимактерического возраста; @-P<0,05- в сравнении с исходным (дооперационным) уровнем &-P<0,05- в сравнении с показателями в группе с традиционным лечением (6 месяцев с момента его осуществления).

Полученные результаты показали, что в условиях применения КТП у женщин имеет место благоприятная динамика со стороны всех исследованных показателей иммунограммы, включая гуморальные, клеточные звенья иммуногенеза, систему цитокинов и фагоцитов. Так, CD19, которые представляют собой В-лимфоциты и отвечают за формирование гуморальной фазы иммунного ответа, не отличались в группе женщин, которым осуществляли традиционное лечение, в то время как в группе с применением КТП этот показатель претерпевал достоверное увеличение. Таким образом, можно полагать, что важной особенностью действия КТП является возможность более комплексной модуляции показателей иммунологической реактивности женского организма в послеоперационном периоде в сравнении с традиционным лечением. При этом важной стороной действия КТП является предотвращение повышенной продукции цитокинов на фоне увеличения уровня иммуноглобулинов, достижения функционального баланса лимфоцитарных популяций. Подобная динамика может свидетельствовать не только о блокировании собственно инволютивных изменений со стороны системы иммунитета, но и достижения умеренного эффекта стимуляции ее активности.

Вывод: применение КТП представляет собой эффективный метод восстановления функции иммунной системы женского организма в период климактерических изменений и альтерации тканей, вызванной хирургическим вмешательством на зубочелюстной системе.

Ключевые слова: криоконсервированные эмбриональные ткани, зубочелюстная система, цитокины, иммуноглобулины, лимфоциты, фагоцитоз.

Литература.

1. Грищенко В. И., Чуб Н. Н., Демина Л. Г., Дахно Ф. В., Чадаев В. Е. Возможность использования криоконсервированной овариальной ткани в акушерско-гинекологической практике// Новые технологии получения и применения биологически активных веществ: Тезисы докладов. – Симферополь –Алушта, 20-25 мая,2002.- Алушта, 2002.- С.139.
2. Луценко Н. С., Ломака И. В., Кириченко И. Н. Опыт применения гетеротопической трансплантации криоконсервированной плаценты у женщин в перименопаузе // Проблемы криобиологии. – 2001. - №3.- С. 88.
3. Стефани Д. Ф., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. - М.: Медицина, 1996. - 372 с
4. Фрейдли И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. - 1995. - №3. - С. 44 - 48.
5. Фрейдли И. С., Назаров П. Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. РАМН. - 1999.- №5. - С. 28 - 32.
6. Череев А. Н. Интерлейкины: функциональная роль как медиаторов иммунной системы // Лаб. дело.- 1990 . - №10. - С. 4 - 11.
7. Шідловський В. О., Декайло І. М., Чепіль І. В. Застосування препаратів фетоплацентарного комплексу у хворих з гнійною хірургічною патологією // Проблеми криобиології. - 2001.- Т3. - С. 86.
8. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. - 1997.- №5. - С. 7 - 13.
9. Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // Immunol.Methods.- 1977.- Vol.226.- P. 497 - 509
10. Park B., Fikring S., Smithwick B. Infection and nitrobluetetrazolium reduction by neutrophils // The Lancet.- 1988. - N2 .- P. 532 – 534

Summary.

Puzryyov A.N., Babov E.D., Balykov V.V.

IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH SURGICAL TREATMENT OF DENTAL DISORDERS AND ADMINISTRATION OF FROZEN PLACENTA TISSUE

In women with climacteric syndrome and underwent surgical treatment of their dental system, the positive dynamics of IgG level, lymphocytes and their ability to blasttransformation has been registered. Phagocyte activity of neutrophyles was enhanced, as well as the level of tumor necrosing factor- α increased for a prolonged period of time. The additional usage of frozen placenta tissue in surgical complex was characterized by more pronounced normalization of immunoglobulines, cytokines level and phagocyte figure index in comparison with the traditional approach.

УДК 618.3-008.6-056.83:618.15-008.87

М.В. Шаповал

МІКРОБІОЦЕНОЗ ПІХВИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НАРКОМАНІЯМИ Одеський державний медичний університет

Вступ. Актуальність проблеми впливу інфекції на перебіг вагітності у жінок з наркоманіями пов'язано з високим рівнем у них інфекційної захворюваності та

різноманітної акушерської патології [1, 2, 3, 5]. У даного контингенту вагітних підвищена питома вага дітей, які внутрішньоутробно були інфіковані.

За даними досліджень встановлено, що інфекційні захворювання і порушення мікробіоценозу статевих шляхів призводять до підвищення частоти самовільних викиднів, більше ніж в десять разів, передчасних пологів в 5-6 разів, несвоєчасному вилиттю навколоплідних вод в 6-9 раз, розвитку хоріоамніоніту в 3 рази, ендометриту в 4-5 разів [1, 7, 9]. Так, бактеріальний вагіноз являється одним з факторів який зумовлює розвиток мимовільного викидня в I та II триместрі в 10-16% жінок і вагітності, яка не розвивається більш ніж в 40% випадків [4, 11]. Серед вагітних із групи ризику розвитку внутрішньоутробного інфікування плода бактеріальний вагіноз зустрічається в 90% випадків, в II триместрі в 64%, в III триместрі в 48% випадків [4, 5, 6, 10].

Метою даного дослідження було вивчення клінічних та лабораторних закономірностей стану мікробіоценозу піхви у вагітних з наркоманіями. “Сліпим” методом із 276 обстежених вагітних з наркоманіями в III триместрі було проведене поглиблене обстеження 66 жінок.

Матеріали та методи дослідження. Мікробіологічне дослідження складалося з оцінки результатів бактеріологічного методу, бактеріоскопії, хімічних тестів. Матеріал піхвового, цервікального та уретрального вмісту фіксували на скельцях з послідуочим фарбуванням їх за Грамом та Романовським-Гімзом, для дослідження клітинних елементів та визначенням основних бактеріальних морфотипів. Матеріал поміщався в пробірки з транспортними середовищами та поглиначем кисню фірми “BioMerieux” для доставки в лабораторію. Засіви інкубували в термостаті при температурі 37⁰С на протязі 24-96 годин в аеробних або в анаеробних умовах за допомогою теплогенеруючих пакетів (“Oxoid”) об’ємом 3,5л з допомогою стереоскопічного мікроскопу підраховували число різних видів колоній в кожному секторі та розраховували показник lg КОЕ/мл.

Основну групу склали 66 вагітних з наркоманіями, контрольну -32 жінки в III триместрі вагітності, які поступили для родорозрішення в пологовий будинок № 5 з наявністю загрози передчасних пологів та плацентарною недостатністю. Вагітні обох груп порівнювались по віку (26,9 і 27,3 роки, відповідно). В обох групах пацієнток нами виявлений високий інфекційний індекс. Так, у 22 (33,33%) вагітних основної групи і 2 (6,25%) групи порівняння виявлено збіг 2-х екстрагенітальних захворювань і більше, при цьому в пацієнток основної групи в три рази частіше відмічались захворювання серцево-судинної системи і в 6 разів частіше органів кишково-шлункового тракту, в 5 разів хронічні захворювання органів дихання.

Серед гінекологічної патології, як в основній так і в групі порівняння найбільш поширеними були: хронічні сальпінгофорити, ерозія шийки матки 23 (34,85 %), та 17 (21,87 %), та 21 (65,62 %), та 9 (28,12 %), відповідно. Інфекції, які передаються статевим шляхом у пацієнток обох груп в анамнезі діагностувались в 31 (46,97 %) і 3 (9,37 %) випадків, відповідно.

I та II триместр перебігу даної вагітності відмічався ускладненнями у 66 (100%) основної групи і тільки в 6 (18,75%) пацієнток порівняльної групи. В основній групі серед ускладнень вагітності найбільш часто зустрічались: транзиторна загроза переривання 66 (100%) і ранній гестоз 18 (27,27%). В контрольній групі частіше мав місце ранній гестоз 8 (25 %) і ОРЗ 6 (18,75%).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати мікробіологічного дослідження дозволяють стверджувати, що мікрофлора слизової оболонки піхви, цервікального каналу у вагітних відрізняється як типовими бактеріями - еубіонтами, так і умовно патогенними мікроорганізмами. Кількісні і якісні характеристики просвітньої та пристіночної мікрофлори піхви цервікального каналу у пацієнток з захворюванням на наркоманію відрізнялись від таких з групи жінок з неускладненим перебігом вагітності. Інтенсивність колонізації мікроорганізмами піхви, цервікального каналу у вагітних з наркоманіями була однаковою на всьому протязі статевого тракту з деякою тенденцією до посилення в цервікальному каналі.

Кількість мікроорганізмів у пацієнток групи порівняння зменшувалась. Якісний склад їх зроставав по мірі наближення до каналу шийки матки (за виключенням анаеробів - бактероїдів), кількість яких підвищувалась з 3,1 до 4,5 lg КОЕ/мл. В цервікальному каналі у вагітних з наркоманіями кількість деяких мікроорганізмів зменшувалась (пептострептококи з 6,3 до 5 lg КОЕ/мл, бактероїди з 6,1 до 5,1 lg КОЕ/мл, віелонели з 5,4 до 3,9 lg КОЕ/мл, кластрідії з 2,1 до 0,9 lg КОЕ/мл та протей з 6,1 до 2 lg КОЕ/мл). В якісному складі також спостерігаються зміни, які проявлялись зникненням пристіночного компоненту мікрофлори ентеробактерій, появою псевдомонад і абсолютній відсутності біфідобактерій. У пацієнток порівняльної групи достовірні зміни мікробіоценозу піхви та цервікального каналу від виділень, які знаходяться на слизовій оболонці, безпосередньо до самої слизової оболонки характеризуються зниженням кількості лактобактерій (з 7 до 5,6 lg КОЕ/мл), біфідобактерій (з 5,1 до 3,6 lg КОЕ/мл), коринебактерій (з 7 до 4,4 lg КОЕ/мл), стрептококів (з 4,1 до 2 lg КОЕ/мл), пептострептококів (з 5 до 4 lg КОЕ/мл). Крім того, безпосередньо на слизовій оболонці з'являлись актиноміцети та бактероїди.

У вагітних з наркоманіями в мікробіоценозі піхви, цервікального каналу виявлена достовірна перевага аеробних та анаеробних мікроорганізмів (бактероїди, ентеробактерії, псевдомонади, бацили, кластрідії, превотели, актиноміцети і віелонели) і грибів роду *Candida*, при цьому кількість бактероїдів була вища безпосередньо на самій слизовій оболонці як піхви так і цервікального каналу. У здорових вагітних зі слизових оболонок висівались біфідобактерії, були відсутні гриби роду *Candida* і наступні мікроорганізми: ентеробактерії, кластрідії, псевдомонади, превотели, бацили, віелонели. При порівнянні частоти виділення мікроорганізмів у вагітних обох підгруп виявлено, що у вагітних з наркоманіями частота виявлення аеробних (стрептококів, стафілококів, бацил) і анаеробних умовно - патогенних мікроорганізмів (пептострептококів, актиноміцет, бактероїдів) була вища безпосередньо зі слизової як піхви, так і цервікального каналу. По мірі проведення бактеріологічних досліджень від просвітнього компоненту виділень зі слизової оболонки піхви та цервікального каналу до поверхневих епітеліальних клітин, їх слизової відмічена частота виділення таких мікроорганізмів: стрептококів (з 12 (18,18%) до 23 (34,84%) в піхві із з 5 (7,57%) до 13 (19,69%) в цервікальному каналі ($P < 0,05$), стафілококів (з 29 (43,94%) до 49 (74,24%) в піхві ($P < 0,05$) і з 23 (34,85%) до 33 (50%) в цервікальному каналі ($P < 0,05$), пептострептококів (з 33 (50%) до 40 (60,61%) в піхві: привател від 0% до 4 (6,06%) в піхві і 2 (3,03%) до 7 (10,61%) в цервікальному каналі ($P < 0,05$), актиноміцет від 0% до 4 (6,06%) в піхві, бактероїдів від 7 (10,60%) до 17 (25,76%) ($P < 0,05$) і бацил з 4 (6,06%) до 7 (10,60%) в цервікальному каналі ($P < 0,05$).

З однаковою частотою з просвітнього та пристіночного компонентів мікрофлори слизової оболонки піхви виділялися лактобактерії 66 (100%), бактероїди 4 (6,06%), бацили 7 (10,60%), кластрідії 4 (6,06%) та гриби роду *Candida* 13 (19,70%). В цервікальному каналі з однаковою частотою в просвітньому та пристіночному компонентах виділень висівались лактобактерії 66 (100%), коринебактерії 4 (6,06%), кластрідії 4 (6,06%), пропріонібактерії 10 (15,15%) та ентеробактерії 10 (15,15%).

Тенденція до знижень частоти висівання була відмічена при посівах з просвітнього компоненту виділень слизової оболонки піхви до її поверхневого епітелію для коринебактерій, пропріонібактерій та ентеробактерій ($P > 0,05$), в цервікальному каналі для пептострептококів (з 33 (50%) до 23 (34,85%) і грибів роду *Candida* (від 16 (24,24%) до 10 (15,15%) ($P < 0,05$).

Із слизу просвіту цервікального каналу та з епітелію його слизової оболонки з однаковою частотою висівались лактобактерії, коринебактерії, кластрідії, пропріонібактерії та ентеробактерії, пептострептококи і гриби роду *Candida* домінували в слизу з просвіту цервікального каналу.

У жінок з фізіологічним перебігом вагітності з однаковою частотою поверхневих мас виділень і безпосередньо з самої слизової оболонки піхви

висівались лактобактерії 32 (100%), біфідобактерії 5 (15,62%), стрептококи 7 (21,87%), коринебактерії 3 (9,37%), пептострептококи 24 (75%) та 18 (56,25%) і нейсерії 3 (9,37%) частіше знаходили безпосередньо на слизовій оболонці піхви ніж у виділеннях. Із слизу просвіту цервікального каналу з більшою частотою виділяли пептострептококи 21 (65,62%), бактероїди 6 (18,75%) - 5 (15,62%), пропріонібактерії 8 (25%) – 5 (15,62%), стафілококи 11 (34,37%) та 5 (15,62%), нейсерії 3 (9,37%).

Таким чином, у вагітних з наркоманіями відмічено більше обсіменіння статевих шляхів як за рахунок збільшення кількості та інтенсивності колонізації мікроорганізмів, так і за рахунок збільшення частоти їх виділень. У них відмічається високий рівень та частота виділень безпосередньо з слизових оболонок дріжджеподібних грибків роду *Candida* та умовно патогенних мікроорганізмів, як в піхві, так і в цервікальному каналі. У здорових вагітних загальна засіяність мікроорганізмами статевих шляхів була набагато нижча в порівнянні з пацієнтками з наркоманіями, а мікрофлора піхви, цервікального каналу не мала виражених якісних відмінностей і характеризувалась тільки виділенням безпосередньо на слизовій оболонці актиноміцет.

По результатам показників мікробіоценозу статевих шляхів використовувались критерії нормоценозу, проміжного типу і дизбіозу I, II, III ступеню, а також оцінка рівня колонізаційної резистентності в слизових оболонках статевих шляхів. Зіставлення отриманих результатів дає можливість зробити висновок про правомірність того, що ступінь вираженості порушень перебігу вагітності у жінок з наркоманіями в значній мірі залежить від стану мікробіоценозу статевих шляхів. Так, у 43 (65,15%) вагітних з наркоманіями були виявлені: дизбіоз піхви різного ступеню і низька колонізаційна резистентність слизових оболонок. У 14 (21,21%) пацієнток основної групи вагітність закінчилась пологам до строку, 5 (7,57%) з них мали дизбіоз піхви II ступеню і одна кандидозний кольпіт.

Серед пацієнток з вагітністю 38-40 тижнів переважали жінки з проміжним типом мікробіоценозу піхви 10 (15,15%) вагітних, нормоценоз піхвового вмісту виділявся тільки у 5 (7,57%) пацієнток, а кандидозний кольпіт зустрічався у кожній 3-ї пацієнтки. Серед вагітних контрольної підгрупи у 28 (87,5%) стан мікробіоценозу піхви був розцінений як нормоценоз, проміжний тип був у 4 (12,5%) пацієнток. Показники колонізаційної резистентності слизових оболонок в цілому були розцінені як високі.

Висновки.

У пацієнток з наркоманіями в 13 разів частіше зустрічається дизбактеріоз піхви, кандидозний кольпіт діагностується у кожній п'ятій пацієнтки (порівнюючи з жінками при неускладненому перебігу вагітності).

Проміжний тип мікробіоценозу піхви діагностується з рівною частотою вагітних з неускладненим перебігом вагітності і при наявності наркоманії. В той же час від показників колонізаційної резистентності фактично не залежить рівень колонізації піхви вагітних грибками роду *Candida*, численність яких у пацієнток з наркоманіями з високою колонізаційною резистентністю була аналогічною, але мікрофлора висіювалась в 1,3 рази частіше у вагітних з низькою колонізаційною резистентністю. В жодній пацієнтки з фізіологічним перебігом вагітності не був діагностований кандидозний кольпіт.

Дизбіоз статевих шляхів у вагітних з наркоманіями може класифікуватися як фактор ризику пологів до строку, при цьому відповідні показники мікробіоценозу статевих шляхів можуть бути діагностичним тестом патологічного перебігу вагітності в II та III триместрі.

Діагностика дізбіотичних процесів в піхві у вагітних з наркоманіями повинна бути невід'ємною частиною ведення вагітності.

Ключевые слова : microbiocenosis of vagina, pregnancy, drug dependence.

Література.

1. Акушерские и перинатальные аспекты наркомании / А. А. Зелинский, В. С. Битенский, Н. В. Шаповал и др. – Одесса: Чорномор'я, 1998.- 112 с.
2. Анкирская А. С., Муравйова В. В. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища // Акушерство и гинекология – 2000. - № 3. – С. 26 -28.
3. Антонова О. Л. Взаємозв'язок показників рН піхвового середовища у вагітних зі змінами мікробіоцинозу піхви, перебігом та наслідками вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія – 2002. - № 1. – С. 74 - 75.
4. Берлев И. В., Кира Е. Ф. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушениями микробиocenоза влагалища // Журнал акушерских и женских болезней. – 1999. - № 2. – С. 33 - 37.
5. Кира Е. Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. - 1994. - № 2.-С. 32 - 35.
6. Кира Е. Ф., Берлев И. В., Молчанов О. Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерских и женских болезней. – 1999. – Т. XLVIII. - № 2. – С. 8 - 11.
7. Порівняльні аспекти мікробіоценозу піхви при вагітності й в післяпологовому періоді / Остап'юк В. С., Генік Н. І., Шадлун Д. Р., Глазков І. С. // Вісник наукових досліджень . – 2001. - № 1. – С. 70 -71.
8. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Буданова П. В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроценоза родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // Акушерство и гинекология – 2003. - № 1. - С. 47 - 52
9. Gibbs R. S. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. - Vol. 169.- № 2 – P. 460 - 462.
10. Guidelines for management of pregnant Women with infections at delivery and care of their newborns // Ed. L. Sterner. – Copenhagen, 1990.- P. 485 – 486.
11. Sweet R. L. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol.- 1993.- Vol.69. - Pt. 2.- P. 479 - 482.

Summary.

M.V. Shapoval.

MICROBIOCENOSIS OF VAGINA IN DRUG-ABUSED WOMEN

The examination of vaginal microbiocenosis in 66 drug-abused women and 32 women with physiological pregnancy has been done. It has been revealed that dysbiosis of sexual tract in drug-abused women may be a risk factor of preterm labour. So the indexes of vaginal microbiocenosis may indicate the pathological pregnancy in the II-nd and III-rd trimesters.

УДК 618.3-08.616.155.25-097:615.382

Лінніков В.І.

**ЕФЕРЕНТНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ
АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ, ЗУМОВЛЕНИХ ПОЄДНАНОЮ ФОРМОЮ
ТРОМБОФІЛІЇ (АФС І ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ)**

Одеський державний медичний університет

Серед безлічі гетерогенних причин тромбофілічних станів і тромбозів найважливіше місце посідає антифосфоліпідний синдром (АФС) або, точніше, антифосфоліпідно-кофакторний або антифосфоліпідно-протеїновий. Уже до 1997р. АФС вийшов на перше місце серед усіх причин тромбозів [4].

Набута тромбофілія, зумовлена АФС, може існувати протягом тривалого часу, ускладнювати перебіг різних патологічних станів, і тому за клінічними ефектами АФС може прирівнюватися до генетично зумовлених дефектів гемостазу, що призводять до тромбозів. Крім того, тромбофілія, зумовлена АФС, нерідко поєднується з різноманітними, у тому числі й мультигенними причинами тромбофілій, що істотно ускладнює перебіг різних хвороб, спричиняє декомпенсацію гемостазу у вигляді тромбоеморагічних ускладнень.

В акушерській практиці АФС до останнього часу більше асоціювався зі звичним невиношуванням вагітності, синдромом затримки розвитку плода, внутрішньоутробною загибеллю плода. Однак дані останніх років свідчать про значно більшу роль АФС у патогенезі різноманітних хвороб людини, серед яких найперше місце посідають тромбози, тому АФС сьогодні є загальномедичною мультидисциплінарною проблемою.

Нині під антифосфоліпідним синдромом розуміють симптомокомплекс, що поєднує певні клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА) у поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода (СВП), імунної тромбоцитопенії та/або неврологічними розладами.

Слід зазначити, що термін антифосфоліпідний синдром правомірний тільки при поєднанні лабораторних ознак циркуляції АФА і одного або більше клінічних проявів. На жаль, АФА є причиною високої частоти повторних викиднів як у I триместрі через плацентарні тромбози, васкулітів, так і в II та III триместрах також внаслідок плацентарних тромбозів, васкулітів. Крім того, характерний розвиток імунної тромбоцитарної тромбоцитопенії у матері з активацією тромбоцитів. Цей акушерський синдром (СВП) при АФС успішно лікується ще до запліднення (низькими дозами аспірину), а також під час вагітності аж до терміну пологів аспірином, гепарином у низьких дозах або низькомолекулярним гепарином (НМГ), а в деяких випадках в/в введенням імуноглобулінів [3].

Особливий інтерес становить вивчення ролі АФА у патогенезі прееклампсії. Відомо, що АФА можуть викликати у хворих тромбофілічний стан, зумовлений активацією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та пригнічення протизгортальної і фібринолітичної систем [1]. Порушення гемостазу розвиваються внаслідок взаємодії АФА з клітинами ендотелію судин, тромбоцитами, а також плазматичними фосфоліпідзв'язувальними білками [5]. Внаслідок цього знижується продукція простагліцину ендотеліальними клітинами, збільшується біосинтез тромбоксану тромбоцитами, отже порушується співвідношення простагліцину/тромбоксан. Переважання тромбоксану призводить до агрегації тромбоцитів, внутрішньосудинного тромбозу та спазму судин. Зниження активності протеїну С і антитромбіну III, а також підвищення вивільнення тканинного фактора, що активує зовнішній шлях згортання, сприяє розвитку стану гіперкоагуляції.

Антифосфоліпідні антитіла потенційно здатні підвищувати утворення тромбіну та підтримувати тромбофілічний стан гемостазу [3, 4].

Ризик втрати плода у жінки з АФА становить від 50 до 75 %, тимчасом як успішна антикоагулянтна терапія може збільшити шанс збереження вагітності до пологів аж до 97 %. Крім звичного невиношування, для АФС характерні синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) і тяжка прееклампсія [7].

Останні роки з'явилися дані про вагому роль гіпергомоцистеїнемії в патогенезі тромбофілічних станів, мікроциркуляторних і тромботичних ускладнень при різних захворюваннях у хірургії, кардіології, неврології, офтальмології, а також в акушерській практиці. Гіпергомоцистеїнемія є самостійним етіологічним фактором ушкодження ендотелію судин з подальшим активуванням внутрішньосудинного згортання крові, що призводить до підвищеного ризику знекровлення судин серця, мозку, сітківки ока, а також акушерських ускладнень, таких як невиношування вагітності, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тромбози та тромбоемболії [2, 8].

Гіпергомоцистеїнемія поділяється за ступенем тяжкості на легку, середню та тяжку в залежності від концентрації гомоцистеїну: 15-20, 26-50 та понад 50 мкмоль/л амінокислоти відповідно. Для мінімізації цього ризику потрібно знизити рівень гомоцистеїну до 7-10 мкмоль/л шляхом активації біохімічного процесу споживання гомоцистеїну за допомогою мегадоз фолієвої кислоти (3-4 мг на добу), вітамінів В6, В12 і антиоксидантів у лікувальних дозах. Проте для нормалізації цього біохімічного процесу потрібно не менше 3-4 тижнів, що вкрай утруднює лікування патологій, які виникають внаслідок гіпергомоцистеїнемії. Ризик тромбоемболічних ускладнень у хворих з гіпергомоцистеїнемією зростає за наявності інших факторів ризику, наприклад АФС [6].

Мета даного дослідження - оцінити ефективність еферентного методу лікування плазмаферезом (ПА) у комплексній терапії акушерських ускладнень, зумовлених поєднаною формою тромбофілії (АФС і гіпергомоцистеїнемією), у порівнянні з антикоагулянтною терапією НМГ.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було обстежено 74 вагітних з поєднаною формою тромбофілії (АФС + гіпергомоцистеїнемія): 40 вагітних з СВП і 34 вагітних з прееклампсією легкого та середнього ступенів тяжкості. Діагноз СВП визначали за наявності більше 2 ранніх викиднів в анамнезі (до 12 тижнів вагітності) або одного і більше пізніх викиднів, якщо в анамнезі є дані про антенатальну загибель плода, мертвонародження, а також неонатальну смерть внаслідок передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності.

До контрольної групи увійшли 22 вагітні з неускладненим перебігом гестаційного процесу. Середній вік обстежених дорівнював $32,2 \pm 2,4$ роки.

Із 74 вагітних з СВП і прееклампсією, ускладнених поєднаною формою тромбофілії, у 22 (29,7 %) було виявлено високий титр антитіл Ig до кардіоліпіну (більш 80 GPL), у 31 (41,9 %) - середній рівень (від 20 до 80 GPL) і у 21 (28,4 %) - низький (від 10 до 20 GPL).

У 26 (35,1 %) вагітних рівень гомоцистеїну був високий - (більше 50 мкмоль/л); у 41 (55,4 %) - середній; у 16 (21,5%) - низький (15-20 мкмоль/л). Слід також зазначити, що клінічні та тромбофілічні прояви АФС та гіпергомоцистеїнемії - загроза переривання вагітності, фетоплацентарна недостатність (ФПН), ЗВУРП, зниження пупкового кровотоку, а також лабораторні критерії - виявлення циркулюючі маркерів тромбонемії: продуктів деградації фібрину (ПДФ), розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), молекулярних фрагментів тромбін-антитромбін (ТАТ), фрагментів протромбіну (F1+2), полімеризації фібрину (D-димер), підвищеної агрегативної активності тромбоцитів - були в тісній кореляції з рівнями GPL АФА та рівнями концентрації гомоцистеїну.

Під час проведення комплексної терапії загрози переривання вагітності або прееклампсії у разі протитромботичної терапії нами застосовано НМГ -

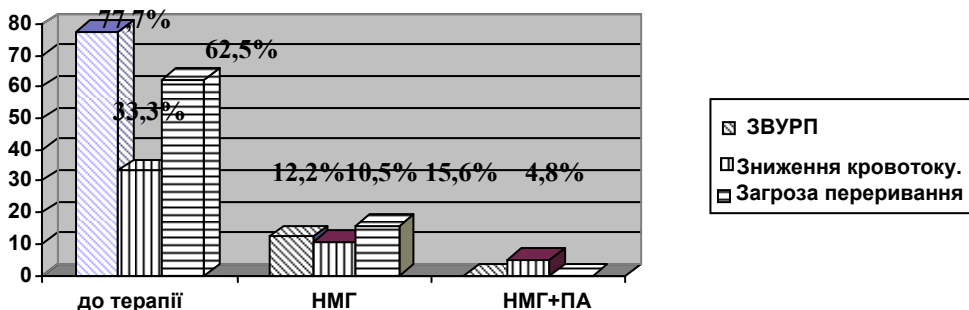
фраксипарин, доза якого коливалася від 150 ІСУ/кг (профілактична доза) до 250 ІСУ/кг 1 раз на добу підшкірно (лікувальна доза), у середньому 0,3 - 0,6 мл на добу.

В залежності від виду здійснюваної терапії вагітні були поділені на 2 групи:

I група (n=43) вагітні з СВП (n=23) і прееклампсією (n=20), які при лікуванні тромбофілії одержували НМГ - фраксипарин.

II група (n=31) вагітні з СВП (n=17) і прееклампсією (n=14), яким разом із комплексною медикаментозною терапією НМГ проводився курс із 2-3 сеансів плазмаферезу у дискретному режимі. Перерва між сеансами становила 2-3 дні при видаленні 25-35 % об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) за сеанс, у середньому 450-600 мл плазми. Плазмозаміщення проводилося донорською кріоплазмою, а також препаратами оксигідратованого крохмалю (6 або 10 % й розчин рефортану, стабізолу).

Дослідження системи гемостазу проводили на гемостазіологічному аналізаторі Херст Берінг (Німеччина) і тромбоеластографі цієї ж фірми. Концентрацію фібриногену визначали за методом Рутберга. За допомогою тромбоеластографії (ТЕГ) графічно реєстрували процеси утворення фібрину, фібринового згустка, його ретракції і фібринолізу. При цьому досліджували індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) - структурний показник згортання крові. Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою агрегометра за методом R. Vogt. Як стимулятор агрегації тромбоцитів використовували розчин аденозиндифосфату (АДФ) у концентрації $1 \times 10^{-3} \text{M}$ і ристоміцин. Дослідження тромбофілічного стану крові включали: виявлення ПДФ, РКМФ, а також молекулярних маркерів тромбофілії: ТАТ, F1+2, D-димера.



Мал. 1. Клінічні критерії ефективності протитромботичної профілактики при поєднаній формі тромбофілії (АФС + гіпергомоцистеїнемія) після 1 тижня терапії НМГ і в комплексі з ПА

Визначали АФА на імуноферментному плашковому аналізаторі Антос за допомогою діагностичних тест-систем фірми Органтек (Німеччина).

Дослідження стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) проводили за допомогою ультразвукового скринінгу (УЗД) на апараті ALLOKA SSD-500 (Японія). Дослідження кровотоку в судинах ФПК здійснювали за допомогою методу Допплера. Проводили також антенатальну кардіотокографію плода (КТГ).

Результати досліджень та їх обговорення. Під час проведення комплексної терапії поєднаної форми тромбофілії при АФС та гіпергомоцистеїнемії фраксипарином разом із сеансами ПА нормалізація лабораторних показників і клінічних симптомів СВП, прееклампсії легкого ступеня відбувалася вже до кінця першого тижня лікування при профілактичних дозах НМГ і менших дозах інших медикаментозних препаратів, включених у комплекс лікування. Лабораторні показники та критерії ефективності протитромботичної терапії відображені в таблиці і на рисунку.

Показники тромбофілічного стану вірогідно відрізнялися після комплексної терапії НМГ разом з ПА.

Під час проведення комплексної терапії після одного тижня лікування НМГ маркери тромбофілії, включаючи і молекулярні - ТАТ, F1+2, D-димер, знижувалася в середньому на 20-25 %, агрегативна активність тромбоцитів знижувалася на 15-18 %, кількість тромбоцитів збільшувалася на 18-20 %. Індекс тромбодинамічного потенціалу, що вказує на структурну і хронометричну коагуляцію, знижувався на 30%. Таким чином, усі показники тромбофілічного стану системи гемостазу при терапії фраксипарином наприкінці першого тижня лікування вказували на вірогідне ($p < 0,05$) зниження, але не досягали фізіологічних параметрів.

Таблиця

Показники поєднаної форми тромбофілії (афс + гіпергомоцистеїнемія) після 1 тижня терапії нмг і в комплексі з па

Показники	Вихідні дані		НМГ		НМГ+ПА	
	СВП (n=40)	пreekл. (n=34)	СВП (n=23)	пreekл. (n=20)	СВП (n=17)	пreekл. (n=14)
ТАТ, мкг/л	6,1±0,2	8,3±2,1	3,2±0,7*	4,2±0,7*	1,7±0,1*	2,1±0,3*
F 1+2, нмоль/л	4,7±0,3	5,4±0,1	2,3±0,2*	2,7± 0,1*	1,4±0,3*	1,6±0,2*
РКМФ	+++	+++	+++	+++	-	+/-
D-димер, 1×10^{-3} г/л	3,2±0,3	4,3±0,2	2,4±0,2*	3,1± 0,4*	0,8 ±0,1*	0,9 ± 0,1*
Агрегація тромбоц., % АДФ 1×10^{-3} М	75,6±1,3	79,3±2,1	62,3±1,9*	64,1±1,7*	47,3±0,9*	49,7±1,2*
Ристоміцин, %	82,3±2,6	86,4±1,7	67,2±2,2*	68,3±1,7*	49,1±1,7*	52,4±1,7*
Кількість тромбоцитів, 1×10^9	145±21	196±26	162±19*	154±2,3*	210±14*	205±12*
ТЕГ ІТП (у.о.)	27,3±1,8	32,4±2,1	19,3±0,9*	21±1,8*	12,1±0,7*	12,3±2,1*

*- $p < 0,05$ - вірогідна розбіжність показників.

Після проведення 2-3 сеансів ПА протягом одного тижня у комплексному лікуванні з НМГ показники тромбофілічного стану системи гемостазу цілком нормалізувалися до фізіологічних параметрів. Різко знижувалися рівні АФА і, що важливо, значно швидше ніж без застосування ПА, знижувався рівень концентрації гомоцистеїну.

Динаміка показників внутрішньоутробного стану плода у вагітних в залежності від виду проведеної терапії була різною. Симптоми загрози невиношування вагітності, внутрішньоутробної гіпоксії плода, за даними динамічних УЗД, доплерометрії і КТГ, набагато швидше нормалізувалися у вагітних при проведенні сеансів ПА. Характерна для прееклампсії симптоматика - млявість, сонливість або безсоння, дратівливість разом з гіпертензією, протеїнурією і набряками - також швидше нормалізувалася після проведення ПА при менших дозах лікарських препаратів.

Висновки

Під дією ПА змінюються функціональні властивості мембран клітин, відбуваються деблокування природних систем, детоксикація, зміна спрямованості імунної відповіді та підвищення чутливості до медикаментозних речовин. При ПА відзначається вивільнення з кров'яного русла підвищеного вмісту імунних комплексів антиген-антитіло IgG і Ig M, високих концентрацій гомоцистеїну, ПДФ, РКМФ, що розвантажує на тривалий час специфічні імунні механізми.

Сучасна діагностика і ведення вагітних із поєднаною формою тромбофілії при АФС і гіпергомоцистеїнемії, терапія НМГ з використанням ПА поліпшують перебіг і

прогноз вагітності, зменшують ризик тромбофілічних ускладнень під час гестації, пологів і в післяпологовому періоді, сприяють народженню доношених, життєздатних дітей.

Ключевые слова: сочетанная форма тромбофилии, акушерские осложнения, фраксипарин, плазмаферез.

Література.

1. Баркаган З. С., Сердюк Г. В. Невынашивание беременности при нарушениях в системе гемостаза // Гематология и трансфузиология. - 1991.- №4. -С. 3 - 4.
2. Баркаган З. С., Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2002. - №1. - С. 15 - 18.
3. Кидралиева А. С. Ведение беременных с антифосфолипидным синдромом: Автореф. ... дис.канд.мед. наук. - М., 1996. – 26 с.
4. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. - М.: Медицина, 2000. - С. 151 - 152.
5. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология . – 1999. - №2. - С. 13 - 17.
6. Arieux J., Darnige L., Caron C. et al. Development of ELISA for autoantibodies to protrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulation // Thrombosis and Haemostasis J. - 1995. - Vol.74. - P. 1120 - 1125.
7. Boers G. H. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease a review of evidence and relevance // Thrombosis and Haemostasis J. - 1997. -Vol.78.- №1. - P. 520 - 523.
8. Galli M., Finazzi G. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome // Br. J. Haematol. – 1996. - Vol. 93. - №3. - P. 1 - 5.

Summary.

Linnikov V.I.

EFFERENT CURATIVE METHODS AT COMPLEX THERAPY OF OBSTETRIC COMPLICATIONS CAUSED BY COMBINED FORM OF THROMBOPHILIA (APS AND HYPERHOMOCISTEINEMIA)

Modern diagnostics and therapeutic techniques for pregnant women with combined form of thrombophilia (antiphospholipid syndrome and hyperhomociteinemia) with the use of efferent curative methods (plasmaphesis in combination with low-molecular heparin - fraxiparin) improves the course and the forecast of pregnancy, reduces risk of thrombophilia complications during partum and in the postnatal period, promotes a birth of worn, viable children.

УДК 616:591.434-483-87

Смирнов С.Н., Казимирко Н.К., Смирнова М.П.
**ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ДЕСИМПАТИЗАЦИИ
НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ГЕПАТОЦИТОВ, ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЯЗЫКА И
ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС**

Луганский государственный медицинский университет.

Адекватность темпов пролиферация клеток потребностям организма в целом и отдельных тканей и органов в частности является необходимым условием существования многоклеточного организма. Проблема регуляции процессов клеточного обновления является одной из наиболее актуальных проблем современной клеточной биологии [4, 5, 6]. Гибкое реагирование этих процессов на изменение условий внешней среды и состояния внутренней среды многоклеточного организма обеспечивается многими регуляторными системами, одной из которых является нервная система [3]. Так как режим пролиферации клеток, в постнатальном онтогенезе постоянно подвергается изменениям, изменяется и роль регуляторных систем [2, 4]. Статья является фрагментом плановых научных работ кафедры медицинской биологии Луганского государственного медицинского университета «Структурный гомеостаз тканей пищеварительного тракта, выделительной системы и интегрирующих систем организма (эндокринной, нервной и иммунной), его регуляция и коррекция возникающих изменений в условиях действия экологически опасных факторов» (номер государственной регистрации 0104U10746) и «Регуляция структурного гомеостаза обновляющихся тканей и коррекция его изменений в условиях действия экзогенных и эндогенных факторов» (номер государственной регистрации 0199U001828).

Цель настоящего исследования состояла в выявлении онтогенетических особенностей действия десимпатизации на ДНК-синтетическую и митотическую активность гепатоцитов, эпителиоцитов тонкой кишки и языка.

Объект и методы исследований. В экспериментах использовали 142 белых беспородных крысы: 56 – 17-дневного возраста, 42 – 30-дневного возраста, 44 – 45-дневного возраста. Половина крыс каждой возрастной группы служила контролем (интактные крысы), вторая половина была подвергнута химической десимпатизации. Десимпатизацию осуществляли воздействием изобарина (В-(N-азациклооктил)-этилгуанидина сульфат), который вводили подкожно по 15 мг/кг в 0,2 мл изотонического раствора NaCl в область шеи (со стороны спины) 1 раз в сутки с 1-го по 16-й день жизни крыс. С применением радиоавтографического и статмокинетического методов изучали интенсивность ДНК-синтетической активности (оценивали по радиоактивному индексу – РИ) и митотической активности (оценивали по индексу к-митозов – МИкх) [1]. Подсчет меченых ядер и к-митозов проводили не менее чем в 15000 гепатоцитах, не менее чем в 5000 эпителиоцитах языка и тонкой кишки. Для исследования суточной динамики пролиферативных процессов, начиная с 14.00, каждые 4 часа забивали по 4-5 животных из группы. Оценку достоверности результатов исследования проводили по критерию t Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. На 17-й день жизни десимпатизированных крыс среднесуточная ДНК-синтетическая активность гепатоцитов, эпителиоцитов языка и тонкой кишки не отличалась от таковой у интактных крыс. Однако к 30-му дню жизни ситуация изменилась, и среднесуточный РИ гепатоцитов и эпителиоцитов языка в условиях десимпатизации существенно снижался ($p < 0,05$ в обоих случаях). Десимпатизация вызывала также недостоверный рост ДНК-синтетической

активности эпителиоцитов тонкой кишки. В период между 30-м и 45-м днем постнатального онтогенеза крыс способность десимпатизации снижать среднесуточную ДНК-синтетическую активность гепатоцитов нивелировалась, и данные показатели в печени интактных и десимпатизированных 45-дневных крыс не отличались. В эпителии языка наблюдали другое явление. Направленность действия десимпатизации изменялась, и у десимпатизированных крыс наблюдали уменьшение среднесуточного РИ ($p < 0,05$). В эпителии языка нарастала интенсивность стимулирующего действия десимпатизации и у десимпатизированных 45-дневных крыс среднесуточная ДНК-синтетическая активность эпителиоцитов языка оказалась значительно выше, чем у интактных животных ($p < 0,05$). Диапазон изменений характера действия десимпатизации на величину среднесуточной ДНК-синтетической активности в различных органах крыс в период 17-45 день жизни оказался наибольшим в эпителии языка (465,0 %), наименьшим – в печени (19,0 %). Этот показатель в эпителии тонкой кишки был равен 29,5 %.

Таблица 1
Возрастная динамика изменений среднесуточных значений РИ (%) в печени, эпителии языка и тонкой кишки после десимпатизации, $M \pm m$

Возраст крыс, дни	Печень		Эпителий языка		Эпителий тонкой кишки	
	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация
17	1,05±0,05	1,02±0,05	1,74±0,09	1,69±0,08	9,38±0,5	9,38±0,66
30	1,28±0,06	1,03±0,05*	17,89±0,89	21,57±1,08*	40,23±2,0	41,19±2,47
45	0,79±0,04	0,79±0,04	15,73±0,78	11,65±0,58*	29,48±1,47	38,88±1,94*

Примечание. * - $p < 0,05$. Р рассчитано по отношению к контролю.

Таблица 2
Возрастная динамика изменений среднесуточных значений МИкх (%) в печени, эпителии языка и тонкой кишки после десимпатизации, $M \pm m$

Возраст крыс, дни	Печень		Эпителий языка		Эпителий тонкой кишки	
	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация
17	0,83±0,04	0,59±0,03*	1,55±0,08	2,55±0,12*	8,36±0,42	8,39±0,41
30	0,59±0,03	0,42±0,02*	13,31±0,66	14,25±0,71*	30,57±1,53	32,41±1,62
45	0,35±0,02	0,49±0,02*	12,24±0,61	10,69±0,53*	19,11±0,95	30,08±1,5*

Примечание. * - $p < 0,05$. Р рассчитано по отношению к контролю.

Десимпатизация оказывала совершенно разное влияние на величину среднесуточной митотической активности гепатоцитов, эпителиоцитов языка и тонкой кишки 17-дневных крыс. Если в условиях десимпатизации этот показатель в печени был значительно меньше, чем у интактных крыс, то в эпителии языка – существенно большим ($p < 0,05$). В то же время в эпителии тонкой кишки достоверных изменений среднесуточного МИкх обнаружено не было. В период с 17-го по 30-й день жизни крыс в характере пролиферативных эффектов десимпатизации происходили изменения, которые в разных органах различались. Так, в условиях десимпатизации стимулирующее митотическую активность действие десимпатизации ослаблялось, а в эпителии тонкой кишки – усиливалось. В печени по-прежнему под влиянием десимпатизации наблюдали уменьшение среднесуточной митотической активности. К 45-му дню постнатального онтогенеза направленность действия десимпатизации на митотическую активность гепатоцитов изменялась и у десимпатизированных крыс 45-дневного возраста наблюдали существенное увеличение среднесуточного МИкх ($p < 0,05$). Направленность действия десимпатизации на митотическую активность эпителиоцитов языка также

изменялась, но в противоположном направлении. У 45-дневных крыс в условиях десимпатизации среднесуточный РИ оказался меньше, чем у интактных ($p < 0,05$). В эпителии тонкой кишки нарастала выраженность стимулирующего действия десимпатизации и среднесуточная митотическая активность эпителиоцитов органа значительно превышала таковую у интактных крыс ($p < 0,05$). Следует отметить, что максимальная разница между выраженностью стимулирующего и ингибирующего эффекта десимпатизации в рассматриваемый возрастной период была наибольшей в эпителии языка (77,1 %). Соответствующая разница в печени составила 68,9 %. Диапазон изменения выраженности стимулирующего митотическую активность эпителиоцитов тонкой кишки действия десимпатизации был равен 57,0 %.

Выводы и перспективы дальнейшего исследования в данном направлении. Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Характер действия десимпатизации на ДНК-синтетическую и митотическую активность с изменением возраста крыс в печени, в эпителии языка и тонкой кишки меняется по-разному.
2. В эпителии тонкой кишки в период с 17-го по 45-й день жизни нарастает выраженность стимулирующего действия десимпатизации на ДНК-синтетическую и митотическую активность.
3. В печени после временного усиления исчезает ингибирующий ДНК-синтетическую активность эффект десимпатизации, а ингибирующее митотическую активность влияние сменяется стимулирующим.
4. В эпителии языка после периода нарастания стимулирующего ДНК-синтетическую активность влияния десимпатизации возникает ее ингибирующий эффект, а в действии на митотическую активность стимуляция постепенно уступает место подавлению.

Данное направление весьма перспективно, так как результаты подобных исследований позволяют накопить сведения об онтогенетических закономерностях регуляции клеточного деления в различных тканях, что, в свою очередь, позволяет более детально осмыслить механизмы развития патологических состояний, связанных с изменениями в процессах регуляции клеточной пролиферации. Основным направлением дальнейших исследований могут стать эксперименты по изучению пролиферативных эффектов отдельных регуляторных факторов, а также их комбинаций.

Ключевые слова: пролиферация, десимпатизация, онтогенез, клетки эпителиального происхождения.

Литература.

1. Елифанова О. И., Терских В. В., Захаров А. Ф. Радиоавтография. - М.: Высшая школа, 1977. - 246 с.
2. Захаров В. Б., Смирнов С. Н., Федченко С. Н., Мамонтов С. Г. Симпатическая иннервация и пролиферативный режим в эпителии тонкой кишки тридцатидневных крыс // Збірник наукових праць "Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики". - К.-Луганськ. – 2002. – Вип 8. – С. 222-225.
3. Мамонтов С. Г., Смирнов С. Н., Захаров В. Б., Смирнова М. П. Организация пролиферации клеток эпителия тонкой кишки крыс первого месяца жизни в условиях симпатической денервации // Збірник наукових праць "Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики". - К.-Луганськ. – 2001. - Вип 8. – С. 270 – 274.
4. Смирнов С. Н. Процессы клеточного обновления в эпителии тонкой кишки десимпатизированных сорокапятидневных крыс // Український медичний альманах. – 2002. - № 6. – С. 152-154.

5. Derenzini M., Montanaro L., Chilla A. et al. Key role of the achievement of an appropriate ribosomal RNA complement for G1-S phase transition in H4-II-E-C3 rat hepatoma cells // *Journal of Cell Physiology*. – 2005. - № 2. – P. 483-491.
6. Mitsutake N., Knauf J.A., Mitsutake S. et al. Conditional BRAFV600E expression induces DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells // *Cancer Research*. – 2005. - № 6. – P. 2465-2473.
7. Ren S., Rollins B. J. Cyclin C/cdk3 promotes Rb-dependent G0 exit // *Cell*. - 2004. – № 2. – P. 239 - 251.

Summary.

Smirnov S. N., Kazimirko N. K., Smirnova M. P.

THE ONTOGENETIC PECULIARITIES OF INFLUENCE OF SYMPATHECTOMY ON HEPATOCYTES, SMALL INTESTINE AND TONGUE EPITHELIOCYTES PROLIFERATION

The influence of chemical sympathectomy on hepatocytes, small intestine and tongue epitheliocytes proliferation of rats in the age of seventeen, thirty, and forty five days have been studied. It has been found out that chemical sympathectomy effects on hepatocytes, small intestine and tongue epitheliocytes proliferation have different ontogenetic dynamics to change. At the rats aging, the stimulative effect of chemical sympathectomy on cell proliferation becomes stronger in the small intestine epithelium. The inhibition of mitotic activity becomes stronger in the tongue epithelium. After the period of stimulation the inhibition of DNA-synthetic effect appeared in the tongue epithelium. The effect of DNA-synthetic activity inhibition appeared at the beginning, and then it disappeared in the liver. At more mature rats the inhibition of hepatocytes mitotic activity was changed by stimulation under the influence of chemical sympathectomy.

УДК 616.72-002.77-08

В.В. Бугерук, Я.М. Гончаренко
**НОВІТНІ МОЖЛИВОСТІ МОДИФІКУЮЧОЇ ХВОРОБУ
АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛЕФЛУНОМІДУ ТА
БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ**
Одеський державний медичний університет

Метою лікування хворих на реактивний артрит (РА) є зменшення болю та припинення запалення, захист суглобових структур, збереження функції суглобів, контроль системних проявів захворювання. Припинити чи сповільнити прогресуюче ушкодження суглобів здатні лише модифікуючі хворобу антиревматичні препарати (МХАРП). Сучасна терапевтична парадигма передбачає раннє, протягом перших 3-х місяців призначення МХАРП, тривале продовження лікування, використання послідовно чи в комбінації багатьох базисних препаратів з урахуванням їх ефективності, швидкості розвитку резистентності та вираженості небажаних ефектів. Чим ширший спектр доступних для вирішення цієї проблеми ліків, тим більше можливостей для поліпшення прогнозу хворих на РА [1, 2].

Мета даного огляду: проаналізувати дані літератури про можливість застосування деяких МХАРП у лікуванні РА.

В останнє 10-річчя арсенал МХАРП поповнився за рахунок препарату з імунодепресивною дією лефлуноміду та антицитокінових біологічних агентів. Новий базисний препарат лефлуномід (N(4-трифлюорометилфеніл)-5-метилзоксазол-4-карбоксамід) є інгібітором синтезу піримідину. Лефлуномід вибірково впливає на дегідрооротат дегідрогеназу, яка необхідна для синтезу піримідинів *de novo*. Пригнічення синтезу піримідину заторможує проліферацію клону активованих Т-лімфоцитів в стадії G1, заторможує експресію рецепторів до інтерлейкіну-2 та пов'язаних з клітинним циклом антигенів ядра Ki 67 та PCNA [3]. Загалом це забезпечує антипроліферативний, імуносупресивний та протизапальний ефекти.

Ефективність та безпека лефлуноміду встановлена при проведенні трьох рандомізованих, подвійних сліпих досліджень III фази (US 301, MN 301, MN 302). US 301 - це подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване клінічне дослідження, яке було проведено в 42 центрах США та Канади. Група із 182 пацієнтів отримувала лефлуномід в насичуючій дозі 100 мг на добу протягом 3-х днів, потім підтримуючу дозу 20 мг на добу. Друга група з 182 пацієнтів приймала метотрексат в дозі 7,5 мг на тиждень з наступним титруванням до 15 мг на тиждень, збільшуючи дозу щотижнево на 2,5 мг після 7-го тижня. Когорта другого року включала пацієнтів, які продовжували лікування протягом ще 12 місяців (лефлуномід - 98 пацієнтів, метотрексат - 101, плацебо - 36). При повторному аналізі дослідження пацієнтів розподілили на дві групи: з раннім РА (тривалістю до 2-х років) та пізнім РА (довше 2-х років). Виявилось, що лікування лефлуномідом однаково ефективно як при ранніх, так і при пізніх стадіях захворювання [4]. Порівняння отриманих при лікуванні лефлуномідом даних з результатами метааналізу ефективності інших базисних препаратів свідчить про суттєві переваги нового засобу. Так, традиційні МХАРП при тривалості РА менше одного року ефективні у 52 % хворих, потім ефективність лікування зменшується; а при тривалості хвороби більше 10 років ефективні всього у 35 % хворих. Ефективність лефлуноміду практично не змінюється: у хворих з тривалістю РА до 1 року і більше 10 років - в 60 % і 52 % випадків відповідно.

Дослідження MN 301 проводилось як рандомізоване, подвійне сліпе з використанням паралельних груп протягом 6 місяців в 36 центрах Європи, Австралії,

Нової Зеландії та Південної Африки. При рандомізації в групі лефлуноміду опинилися 133 пацієнти, які отримували препарат за стандартною схемою. Пацієнти другої групи отримували сульфасалазин в дозі 0,5 г на добу, доза щотижнево титрувалась до 2 г на добу на 4-му тижні і підтримувалась на цьому рівні. По закінченні даного дослідження лікування було продовжено в розширеній подвійній сліпій фазі протягом 12-ти та 24-х місяців (303/305), при цьому плацебо замінили на сульфасалазин. Також в Європі проведені 12-ти та 24-місячні розширені фази випробування лефлуноміду порівняно з метотрексатом (дослідження MN 302/304). Загальний аналіз цих досліджень демонструє високу ефективність лефлуноміду. Порівняно з метотрексатом та сульфасалазином клінічна дія розвивалась в більш ранні строки [5, 6]. Через 4 тижні терапії покращення мали 30,8% хворих, що приймали лефлуномід, 18,9% хворих групи сульфасалазину та 18% хворих, яких лікували метотрексатом. Протягом цього періоду кількість хворих, які відповіли на терапію метотрексатом і сульфасалазином, суттєво не відрізнялась від групи плацебо-контролю, а при прийомі лефлуноміду вона була достовірно вищою (в 1,9-3,5 рази порівняно з плацебо). Порівняно з визнаними еталонними препаратами [6] лефлуномід демонструє подібну клінічну ефективність через 6 і 12 місяців. В більш пізні строки (через 2 роки) лефлуномід виявився навіть більш ефективним: кількість хворих, що відповіли на лікування, складало 79% (US 301) і 82% (MN 301/303/305), що достовірно вище порівняно і з метотрексатом - 67% і з сульфасалазином - 60% [7]. Із збільшенням тривалості лікування ефективність лефлуноміду підвищувалась (від 55% через 6 місяців до 82% через 24 місяців) на відміну від сульфасалазину, лікувальний ефект якого був стабільним.

Результати всіх клінічних досліджень свідчать про прийнятну безпеку лефлуноміду [5,8,9]. Найбільш частими ускладненнями при лікуванні лефлуномідом були діарея, тимчасова алопеція, нудота та висипання. Дебют артеріальної гіпертензії на фоні застосування лефлуноміду, метотрексату і сульфасалазину реєструвались з однаковою частотою - відповідно 2,1 %, 1,6 % і 2 % випадків [8, 9]. Лікування лефлуномідом не супроводжувалось гематологічними, легeneвими та нирковими ускладненнями, не збільшувалась частота інфекцій. Основним небажаним ефектом при застосуванні лефлуноміду є збільшення активності печінкових ферментів у 5% хворих та більш, ніж у 50% хворих, що отримують і лефлуномід і метотрексат.

Таким чином, лефлуномід викликає більш ранній терапевтичний ефект, при тривалому прийомі переважає метотрексат і сульфасалазин, не викликає цитотоксичної дії, ефективний при ранній та пізній формах захворювання незалежно від віку та статі, забезпечує надійний контроль над перебігом захворювання.

Одним з найбільш яскравих досягнень фармакотерапії РА є розробка принципово нової групи антицитокінових препаратів. Ключовим прозапальним цитокіном в патогенезі РА вважають ФНП- α – одну з трьох форм фактора некрозу пухлин, яка синтезується переважно макрофагами та Т-лімфоцитами [10]. Біологічні ефекти ФНП- α зумовлюють не лише деструкцію хряща, втрату кісткової маси та ушкодження періартикулярних тканин, але й системні прояви РА. Розроблені засоби, які впливають безпосередньо на ФНП- α і на розчинні ФНП-рецептори. Інфліксимаб, який зареєстровано в Україні, – це химерні IgG 1 моноклональні антитіла, що на 75% складаються з білка людини та на 25% з мишачого протеїну [10]. Препарат отримують генно-інженерною технологією з лінії рекомбінантних клітин тривалим пасажем та перфузією. Антитіла інфліксимабу з високою афінністю, авідністю та специфічністю зв'язують розчинений і мембран-асоційований ФНП- α , викликають лізис ФНП- α продукуючих клітин. Також на фоні використання інфліксимабу знижується концентрація ІЛ-6, ІЛ-1 та інших медіаторів запалення, зменшується рівень молекул адгезії ICAM-1, E-селектину, які відображають активацію судинного ендотелію, модулюється апоптоз синовіальних клітин, що стримує прогресію паннусу. Виявлена можливість інфліксимабу коректувати відхилення функції генів $\text{V}\beta$ 8 та $\text{V}\beta$ 7, 20 Т-клітинних рецепторів, а саме їх аномальне функціонування

асоціюється із схильністю до РА [11]. Була обрана схема комбінованого з інфліксімабом застосування низьких доз метотрексату з його імуносупресивним ефектом, що зменшує утворення антитіл до мишачого фрагменту [10].

Клінічна ефективність лікування інфліксімабом оцінена у хворих РА в 3-х відкритих і 4 плацебо контрольованих, рандомізованих, подвійних сліпих дослідженнях. Дослідження PROMPT (Profiling Remicade Onset with MTX in a Prospective Trial) проведено у 547 хворих активним РА, яким на фоні прийому метотрексату 7,5 мг на тиждень призначався інфліксімаб 3 мг/кг на 0, 2, 6 і 14 тижнях. Покращення клінічної симптоматики на 35-50% наступало вже протягом перших 48 годин [12]. Пілотне дослідження ефективності використання 10 мг/кг інфліксімабу в стандартні строки проводилось у хворих з раннім РА тривалістю менше 12 місяців [13]. У 80% пацієнтів отримана клінічна ремісія з покращенням не менше ніж на 50% за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR 50). Магніторезонансна томографія і денситометрія у цих хворих показала зменшення загального синовіального індексу та збереження стабільної мінеральної щільності протягом 48 тижнів спостереження. Зменшилась концентрація маркерів розпаду хряща, таких як СОМР (олігомерні білки матрикса хряща) [14].

Найбільш повномасштабні результати отримані в багатоцентровому дослідженні III фази ATTRACT (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) [15]. Дизайн ATTRACT включав спостереження за 428 пацієнтами, в яких на фоні терапії метотрексатом зберігалась активність РА. Виявилось, що комбінована терапія метотрексатом та інфліксімабом (як в дозі 3 мг/кг, так і 10 мг/кг) добре переносилась та давала стійке зменшення вираженості клінічної симптоматики РА, яке було достовірно більшим, ніж покращення на фоні монотерапії метотрексатом (клінічна відповідь ACR 51,8% порівняно з 17,0%; $p < 0,001$). Ефект комбінованої терапії спостерігався уже через 2 тижні. Використання інфліксімабу сповільнювало рентгенологічне прогресування процесу. Через 54 тижні у пацієнтів, що отримували комбінацію інфліксімабу та метотрексату, концентрація С-реактивного протеїну різко знизилась, досягнувши нормальних значень нижче 1 мг/дл. Дослідження продовжили до 102 тижнів. Хворих розподілили на групи в залежності від отриманої в інфузії дози інфліксімабу 3 чи 10 мг/кг чи плацебо через 4 або 8 тижнів [16]. Продовжувався прийом метотрексату в середній дозі 15 мг на тиждень. Протягом 2-х років комбіноване лікування добре переносилось і давало стійкий клінічний ефект і фактичну затримку рентгенологічного прогресування ерозивного артриту та ураження хряща. Найбільш ефективним був режим призначення 10 мг/кг інфліксімабу через 8 тижнів (48,3% хворих, що зберегли не менш 20% поліпшення за критеріями ACR). Мінімальна кількість пацієнтів з одним та більше небажаним ефектом спостерігалась при схемі 3 мг/кг через 8 тижнів (23,3%). Відсутність ефекту від лікування у частини хворих може бути пов'язано з початково низьким рівнем ФНП-а в сировині та з переважаанням інших патогенетичних механізмів [13].

В результаті проведених досліджень оптимальною тактикою призначення інфліксімаба вважається застосування 3 мг/кг в крапельній внутрішньовенній інфузії протягом 2 годин; введення повторюють через 2 і 6 тижнів, далі в тій же дозі кожні 8 тижнів. Збільшення інтервалу між введеннями до 15 і більше тижнів може викликати реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Проведена оцінка 340 інфузій інфліксімаба 31 пацієнту [17]. Всі реакції вперше проявлялись при проведенні перших 4 інфузій. У більшості хворих виникло підвищення температури до 37,2 - 38,2° С, яке зникало самостійно. У 15% хворих спостерігалась гіпотензія. Інші небажані явища включали інфекції дихальних шляхів, нудоту, головний біль, макуло-папульозні висипання, загальну слабкість.

ФНП-а регулює клітинну імунну відповідь, яка забезпечує стійкість до внутрішньоклітинних збудників і захищає організм людини від вірусів та паразитів. При використанні інфліксімаба пригнічується ендогенний ФНП-а, що порушує нормальну імунну реакцію і підвищує схильність до інфекцій. Тому протитопоказом

до призначення ФНП-блокуючої терапії вважають гострі та хронічні інфекції, в першу чергу - туберкульоз, ВІЛ, вірусні гепатити [9]. В клінічних дослідженнях у 32% хворих, які отримували інфліксимаб, розвинулись інфекційні ускладнення, порівняно з 22% пацієнтів, які отримували плацебо.

Активно використовується переважно в Сполучених Штатах Америки інший анти-ФНП- α препарат – етанерцепт. Це генноінженерний білок, який отримують сполученням ФНП- α рецепторів з Fc-фрагментом молекули IgG1, після чого він діє як екзогенний розчинний ФНП-рецептор, зв'язує та інактивує молекули ФНП- α [18]. Етанерцепт призначається в підшкірних ін'єкціях по 25 мг 2 рази на тиждень в комбінації з метотрексатом в тих випадках, коли хворий на РА з середньою та високою активністю резистентний до одного чи більше МХАРП. Комбінована терапія етанерцептом і метотрексатом дозволяє отримати ACR 20 відповідь через 4-8 тижнів від початку лікування [19]. Застосування етанерцепту протягом 3-х років забезпечувало досягнення ACR 20 у 76% хворих, достовірним було сповільнення рентгенологічної прогресії суглобового ураження; 50% хворих протягом 1 року зменшили чи припинили прийом глюкокортикоїдів [20]. Фармакоеконімічний аналіз лікування хворих на РА, резистентних до метотрексату [21] показав, що етанерцепт в комбінації з метотрексатом більш ефективний для досягнення ACR 20, чим монотерапія етанерцептом, циклоспорином в комбінації з метотрексатом чи політерапія гідроксіхлорохіном, сульфасалазином та метотрексатом. Недоліком такої схеми є її висока вартість. Інтраартикулярне введення етанерцепта по ефективності може бути альтернативою внутрішньосуглобовому введенню глюкокортикоїдів [22]. 8 мг – достатня доза для мілких та середніх суглобів, для великих суглобів дозу необхідно збільшувати.

Вивчається новий повністю людський генноінженерний анти-ФНП моноклональний препарат – адалімумаб (D2E7). За результатами його використання у 53 хворих протягом 2,5 років поєднання 1 мг/кг адалімумаба підшкірно 2 рази на тиждень з метотрексатом дозволило досягнути ACR 20 у 59%, ACR 50 - у 30% хворих [23].

Консенсус по призначенню та продовженню терапії РА препаратами, які блокують ФНП [24] був прийнятий в 2000 році у Відні за участю 100 ревматологів та біологів з 25 країн світу без участі та впливу зацікавлених фармацевтичних компаній. Консенсус вважає, що ФНП-блокуючі препарати можуть бути використані у хворих, які неадекватно відповідають на один чи більше МХАРП, включаючи метотрексат. Лікування призначається пацієнтам з високою активністю РА (комбінація 5 і більше припухлих та болючих суглобів з підвищенням гострофазових показників). Схвалення регулюючих інстанцій відносно використання ФНП-блокуючих препаратів нині є для інфліксимаба та етанерцепта.

До клінічного застосування дозволений також рекомбінантний розчинний антагоніст ІЛ-1 Anakinra [1, 25]. Пригнічення функціональної активності ІЛ-1 зменшує синтез фібробластоподібними синовіоцитами ензимів, які руйнують хрящ, зберігає нормальну продукцію компонентів синовіального матриксу. Використання препарату можливо в якості монотерапії чи в комбінації з іншими базисними препаратами крім біологічних інгібіторів ФНП- α . Показана також можливість рекомбінантних людських антитіл до рецептора ІЛ-6 блокувати зв'язування ІЛ-6 з його рецепторами [26]. Одна ін'єкція в дозі 5мг/кг поліпшує симптоми при РА, пригнічує продукцію гострофазових реактантів. Перспективним є вивчення антитіл проти маркера CD4 - Clenoliximab (IDEC-151). На даному етапі препарат проходить фазу 1/2 клінічних іспитів у хворих на РА. У 339 хворих РА в II В фазі багатоцентрового дослідження вивчається препарат CTLA4Ig, який зв'язується з CD-80 та CD-86 рецепторами на антигенпрезентуючих клітинах та попереджує T-клітинну проліферацію та продукцію цитокінів [27]. Розроблені принципово нові рекомбінантні протеїни, які вміщують молекули з доменами двох різних рецепторів для одного цитокіну. Такий препарат може зв'язувати цитокіни з дуже високою афінністю та блокувати їх прозапальний ефект. У 107 хворих на РА досліджувалась

ефективність такої “пастки” ІЛ-1 при 6-ти тижневому застосуванні препарату від 50 до 800 мкг/кг. Доза 800 мкг/кг виявилась максимально ефективною для досягнення АСР 20. Антитіла до препарату протягом 9 тижнів контролю не з’являлись [28]. Таким чином, використання лефлуноміду та моноклональних антитіл до цитокінів та поверхневих антигенів лейкоцитів розширює спектр базисних в терапії РА препаратів, дозволяє отримати ремісію та поліпшити прогноз навіть у резистентних до традиційних МХАРП пацієнтів. Дослідження продовжуються, що допоможе оптимізувати режими дозування, виявити прийнятні інтервали інтермітуючого призначення антицитокінових агентів, визначити предиктори розвитку терапевтичного чи токсичного ефектів, прослідкувати кореляцію між сповільненням рентгенологічного прогресування і тривалим клінічним ефектом. Розробляються для широкого практичного вжитку найбільш корисні валідизовані критерії оцінки та документації контролю якості базисної терапії хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лефлуномід, фактор некрозу пухлин, антицитокінова терапія.

Література.

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update // *Arthritis Rheum.* - N 46: - P. 328-346.
2. Goldbach - Mansky R, Lipsky P. E. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis // *Annu Rev Med.* – 2003. - N 54. - P. 197.
3. Hewitson P. J. Leflunomide and rheumatoid arthritis: A systematic review of effectiveness, safety and cost implications // *J Clin Pharm Ther.* – 2000. - N 25 .- P. 295.
4. Moreland L. W., Fleischmann R. M. Efficacy of leflunomide vs placebo in early and late rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1998. - N 41.- S. 155 (Abstract).
5. Strand V. L.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate // *Arch Intern Med.* – 1999. – N 159.- P. 2542.
6. Schiff M. N., Strand V., Oed C., Loew-Friedrich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis // *Drugs Today.* - 2000. – N 36. - P. 383 -394.
7. Cohen S., Weaver A., Schiff M. et al. Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide compared with placebo or methotrexate // *Arthritis Rheum.* - 1999. - 42 (Suppl). - Abstract
8. Emery P. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2000. - N 39. - P. 655
9. Smolen J. S. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double blind, randomized multicentre trial // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 259.
10. Moreland L. W. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis // *J Rheumatology.* - 1999. - 26 (Suppl 57). – P. 7 - 15.
11. Aty E. M., Varello M. A., Zaki M., Sachdeva R. M., Schumacher H. R. Influence of infliximab on synovial fluid cellularity and TCR V β gene bias in rheumatoid arthritis // American College of Rheumatology 64th National Meeting, Association of Rheumatology Health: Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 28 Oct – 2 Nov. 2000.- Philadelphia, 2000.- P. 48.
12. Shergy W., Isern R., Cooley D., Harshbarger J., Huffstatter J. Infliximab (Remicade[®]) ameliorates clinical signs and symptoms of rheumatoid arthritis withing 48 hours: results of the PROMPT study // *Ibid.*- P. 74.
13. Conaghan P. G., Quinn M., O’Connor P., Wakefield R. et al. Can high-dose infliximab achieve remission in early rheumatoid arthritis? // 18th Annual General

- Meeting of the British Society for Rheumatology in Conjunction with the Scandinavian Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology: Spring Meeting, Edinburgh, Scotland, 25-27 Apr 2001.- Edinburgh, 2001. – P. 48.
14. Den Broeder A. A., Joosten L. A., Saxne T., Fenner H., van Riel P. L., Van de Putte L. B., Nijmegen P. B. Effect of long-term anti-TNF monotherapy in radiologic course and on markers of cartilage breakdown and endothelial activation in RA // . American College of Rheumatology 64th National Meeting/Association of Rheumatology Health Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 28 Oct – 2 Nov 2000.- P. 68.
 15. Lipsky P. E., Desiree M. F. M., van der Heijde, St. Clair W., Furst D. E., Breedveld F. C. Infliximab and metxotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. - P. 1549-1602.
 16. Lipsky P. E., van de Heijde, St. Clair W., Smolen J., Furst D. E., Kaldeg J., Weisman M., Breedveld F. C. 102-week clinical and radiological results from the ATTRACT trial: a two year, randomised controlled, phase 3 trial of infliximab (Remicade[®]) in patients with active RA despite MTX therapy // . American College of Rheumatology 64th National Meeting/Association of Rheumatology Health Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 28 Oct – 2 Nov 2000.- P. 56.
 17. Buch M. H., Jarrett S., Bingham S., Marzo-Ortega H., Fairclough A. Incidence of adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab. 18th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology in Conjunction with the Scandinavian Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology Spring Meeting, Edinburgh, Scotland, 25-27 Apr 2001.- Edinburgh. 2001. - P. 62 - 63.
 18. Weinblatt M. F., Kremer J. M., Bankhurst A. D. A trial of etanercept, a recombinant tumour necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // N Engl J Med. – 1999. - Vol. 340. – P. 253 - 259.
 19. Wernick R., Campbell S. M. Update in rheumatology // Ann Intern Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 125 - 133.
 20. Bathon J. M., Genovese M. C., Martin R. W. Etanercept (enbrel[®]) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA trial): observations at 3 years. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. - 2002 – Vol. 61(Suppl. 1).- P. 54 - 55.
 21. Choi H. K., Seeger G. D., Kuntz K. M. A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. – P. 2316 - 2327.
 22. Bliddal H., Qvistgaard E., Terslev L. Injection of etanercept into arthritis joints. II: Dose response and efficacy. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. – 2002.- Vol. 61(Suppl. 1). – P. 38.
 23. Rau R., Herborn G., Wassenberg S. 2,5-year treatment results // Ibid.- P. 55.
 24. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Combe B. Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in RA // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 504 - 505.
 25. Cohen S. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate // Arthritis Rheum. - 2002. – Vol. 46. – P. 614.
 26. Choy E. N., Isenberg D. A., Garrood T. The effect of an antiinterleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody, MRA, in rheumatoid arthritis (RA). Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. – 2002.- Vol. 61(Suppl. 1). – P. 54.

27. Becker J. P., Kremer J., Westhovens R., Leon M., Nuamah I. A phase IIB, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of CTLA4Ig administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis // Ibid. – P. 54.
28. Guler H. P., Caldwell G. R., Fleischman R. M. Weekly treatment with IL-trap is well tolerated and improves ACR criteria in patients with active rheumatoid arthritis // Ibid. – P. 60.

Summary.

V.V. Bugeruk, Y.M. Gontcharenko

THE NEWEST POSSIBILITIES OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS THERAPY WITH LEFLUNOMIDE AND BIOLOGIC AGENTS THERAPY

Modern data about possibilities and perspectives of tumor necrosis factor blocking agents and leflunomide used for the disease-modifying treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) is presented. It has been revealed that the immunosuppressive drug leflunomide is effective in the treatment of RA and exerts therapeutic effects similar to those of the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) therapy. Clinical trials have shown that parenteral administration of TNF neutralizing agents is remarkably effective at controlling signs and symptoms of RA in patients who have failed DMARD therapy, as well as in naïve patients.

УДК 616.72-002.77-10

В. Г. Руденко

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АКЦЕНТ НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Одесский государственный медицинский университет.

Сердечно - сосудистая патология вносит основной вклад в тот высокий уровень заболеваемости и смертности населения, который характерен в настоящее время для Украины. Удельный вес кардиоваскулярной патологии, как причины смерти, постоянно растет, и составил 61,6% по данным [2]. Болезни системы кровообращения имеют место у 43% взрослого населения, при этом зарегистрированы у 41,8% трудоспособного контингента. Показатель заболеваемости острым инфарктом миокарда (ИМ) составлял в 1999г. – 109,3 на 100 тыс. населения, в 2002г. 113,6 на 100 тыс. населения (Н. В. Коваленко и соавт., 2003).

Это диссонирует с положением в большинстве высокоразвитых стран, где уровень заболеваемости и смертности от болезни системы кровообращения постоянно снижается. Во многом это связано с разработкой современных медицинских технологий, внедрением в повседневную врачебную практику новых данных, полученных в результате многочисленных и многолетних клинических исследований. Таких исследований, выполненных строго в соответствии с принципами «доказательной медицины» (т.е. многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных) в области кардиологии за последние 20 лет выполнено более двух тысяч [1, 7].

На основании этих исследований дана оценка влияния различных препаратов, установлены наиболее эффективные средства и методы лечения ИБС. Сравнение консервативных подходов и оперативных вмешательств на коронарных сосудах позволило шире применять интервенционистские методики при ИБС [1,5]. В результате существенно расширились или изменились наши представления об ИБС, атеросклерозе, атеротромбозе, остром коронарном синдроме и инфарктах миокарда и одновременно – о возможностях воздействия на эти процессы [5, 8].

В настоящее время твердо установлено, что в основе развития ИБС обычно лежит атеросклероз. В формировании его можно установить ряд стадий. При нарушении липидного обмена (например, высоком уровне холестерина в плазме) холестерин в составе частиц липопротеидов низкой плотности (атерогенная фракция холестерина), проникает под эндотелий сосудов.

Атеросклеротический процесс начинается еще в молодом возрасте, когда в интиме сосудов появляется жировая прослойка. Со временем формируется фиброзная бляшка, которая в результате инфильтрации эфирами холестерина преобразуется в атеросклеротическую бляшку, что приводит к возникновению стабильной стенокардии или перемежающейся хромоты.

Свежая атеросклеротическая бляшка (АБ) имеет тонкую оболочку, под которой располагается жидкостное липидное ядро, отделенное от основной ткани сосуда нежными фиброзными структурами, что делает ее легко ранимой. Постепенно липидное ядро и фиброзная оболочка уплотняются, АБ сформирована.

Темпы развития атеросклероза коронарных сосудов зависят от многих факторов. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлены наиболее значимые факторы риска ИБС.

Различают две группы факторов риска ИБС – модифицируемые и немодифицируемые. Среди последних имеет значение мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность по ИБС, либо наличие других локализаций атеросклероза. Весьма важными являются модифицируемые факторы риска ИБС, которые существенно влияют на темпы атеросклероза. Это нездоровый способ жизни, неправильное питание, ожирение, а также ряд заболеваний, таких как дислипидемии, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) и др. Каждый из этих факторов существенно повышает как риск развития ИБС, так и частоту ИМ, а также смертность от них. Например, наличие АБ или СД увеличивает риск ИМ в 2-5 раз, в зависимости от выраженности АГ или степени декомпенсации СД [3.6].

Значение факторов риска для развития ИБС и ее осложнений возрастает от их сочетаний. Смертность от ИБС возрастает пропорционально количеству факторов риска, примерно вдвое при увеличении на каждые 2-3 фактора. К группе высокого риска по ИБС принято относить лиц с 3 и более факторами риска [5, 7].

Развитие атеросклероза создает целый ряд проблем для сосудов. Эндотелий сосудов является важным фактором, определяющим нормальный кровоток. Его общая масса в организме около 3,5 кг, в несколько раз больше массы печени. Здоровому эндотелию присущи антикоагуляционные, антитромботические, фибринолитические свойства, он участвует в регуляции тонуса сосудов и многом другом. При развитии атеросклероза АБ выступает в просвет сосуда, создавая стеноз. Это особенно важно для коронарных сосудов, имеющих небольшой диаметр и интенсивный кровоток. Развивается потеря эластичности сосудов вследствие фиброза стенки. Эндотелий над АБ сморщивается, что нарушает ламинарное течение пристеночного кровотока, создает условия для образования микротромбов. Этому также способствует потеря физиологических, антитромботических свойств, присущих здоровому эндотелию (препятствие адгезии и агрегации тромбоцитов, антикоагулянтных, фибринолитических свойств).

Анализ современных данных показывает, что атеросклероз – это тотальный процесс, захватывающий всю артериальную систему – прежде всего в органах с наиболее интенсивным кровообращением: сердце, мозг, почки, а также периферические сосуды конечностей [2, 15]. Обнаружение клинических проявлений атеросклероза в коронарных артериях (в виде стабильной стенокардии) зачастую свидетельствует о наличии атеросклеротических изменений и в мозговых, и в периферических сосудах. Ещё в большей степени это положение верно при наличии перенесенных сосудистых катастроф. У лиц, перенесших инсульт или ампутацию конечности в связи с атеросклерозом, вероятность ИМ в 5-7 раз выше, чем у лиц, не имеющих этих осложнений [1 – 5]. Таким образом, одно атеросклеротическое поражение в итоге приводит к другому. Например, обнаружение

атеросклеротических бляшек в сонных артериях может быть предвестником не только ишемического инсульта, который окажется несмертельным, но и фатального инфаркта миокарда. Известно, что 40% лиц, перенесших мозговой инсульт, умирают от инфаркта миокарда [13]. В настоящее время мы понимаем атеросклероз, как генерализованный процесс, проявляющийся клинически в различных сосудистых областях. При этом, наличие изменений в одной сосудистой области, например, периферических сосудов, резко повышает вероятность атеросклероза в другой области – например, коронарных сосудах [1, 5].

В такой же степени всё вышесказанное относится и к так называемым «немым» проявлениям атеросклероза. Обнаружение атеросклеротической бляшки в сонных артериях без существенного снижения кровотока, должно настораживать в плане развития ИБС. В целом, признаки множественного поражения сосудов различных зон следует расценивать как более опасное состояние, с более значительным риском развития сосудистых катастроф [6, 8].

Обращает на себя внимание такой казуистический факт: большинство людей жалуется на аллергические расстройства, боится рака или СПИДа, а умирает от сердечно-сосудистых болезней [1]. Непосредственной причиной смерти является атеротромбоз. В конце прошлого века, на основании консенсуса патологоанатомов, морфологов и клиницистов, сформировалось понятие атеротромбоз, было достигнуто общее мнение, что, атеросклеротические процессы сопровождаются образованием тромбов, как элементов прогрессирования атеросклероза. Тромбоз является его конечным этапом со всеми проявлениями атеротромботических осложнений – острый коронарный синдром (ОКС), нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ), преходящие нарушения кровообращения (ПНК), терминальная ишемия ног, сердечно-сосудистая смерть [1, 7, 9].

При этом подчёркивается, что собственно бляшки обычно не закупоривают сосуд, а образующийся на её основе тромб, является основой частичной или полной окклюзии. В случае хронического течения болезни, повторные эпизоды тромбообразования также могут закрыть просвет сосуда.

В подавляющем большинстве случаев развитие тромба связано с «нестабильностью» АБ. Нестабильная, или «ранимая» АБ характеризуется рядом признаков [2, 4]. Это «свежая» АБ с жидкостным липидным ядром, либо наличие большого и растущего липидного ядра; истончение фиброзной покрышки, наличие активного воспаления в ней, особенно в области «уздечки» покрышки, и такие повреждающие факторы, как увеличение скорости кровотока, фактор гидродинамического удара, вихревой характер кровотока. В дальнейшем «ранимая» бляшка преобразуется в осложнённую бляшку. Это происходит при эрозии покрывающего АБ эндотелия, надрывов фиброзной покрышки, либо кровоизлиянии в бляшку. Вследствие высокой тромбогенности липидного ядра и субэндотелиальных структур (коллаген и др.) происходит активация тромбоцитов с адгезией (прилипанием) к субэндотелию и с вторичной активацией с последующим формированием внутрисосудистого тромба и полной или частичной окклюзией сосуда [1, 5].

Циркулирующие тромбоциты обычно поддерживаются в неактивном состоянии благодаря простаглицлину и оксиду азота (NO), которые высвобождаются клетками эндотелия, покрывающими стенку сосуда. Они также способствуют преобразованию АДФ, индуктора активации тромбоцитов в АМФ, тормозящий такую активацию. В местах повреждения стенки кровеносного сосуда тромбоциты адгезируют к обнажённому субэндотелию путём взаимодействия коллагена, фактора Виллебранда и фибронектина с их гликопротеидными рецепторами на тромбоцитах. Тромбин и АДФ способствуют переходу тромбоцитов в активированное состояние (происходит изменение формы тромбоцитов). При этом активированные тромбоциты высвобождают новые порции АДФ, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген и тромбоксан – что активировывает циркулирующие тромбоциты.

Гликопротеидные рецепторы Пв/Ша на поверхности активированных тромбоцитов связываются фибриногеновыми «мостиками», что сопровождается заключительный этап их агрегации. Данный процесс в сочетании с формированием фибринового каркаса заканчивается образованием тромбоцитарного тромба. Дальнейшая ретракция сгустка ведёт к образованию стабильного тромба [1, 8, 13].

Таким образом, именно тромбоз в местах подрыва или разрыва АБ вследствие каскадно развивающейся активации тромбоцитов является причиной большинства случаев ОКС и других сосудистых катастроф.

Одновременно был сделан вывод, что у больных, перенесших атеротромботические осложнения, повышена вероятность смерти или инвалидизации не только в связи с рецидивом тромбоза в том же сосудистом русле, но и атеротромботическим поражением других сосудов.

Исходя из вышесказанного, наиболее насущной задачей кардиологии (в плане снижения сердечно-сосудистой смертности, является выявление лиц с высокой степенью риска по атеротромботическим событиям [1, 5, 7].

К наиболее высокой степени риска атеротромботических эпизодов следует отнести лиц с документировано установленной ИБС, стабильной стенокардией, перенесенным ОКС, НС, или ИМ. Сюда же должны быть отмечены лица, перенесшие атеротромботические осложнения в других сосудистых областях (церебральных и периферических сосудах). Потенциально к ним приближаются лица с бессимптомно протекающей ИБС при наличии множественных факторов риска, либо со значительным повышением уровня одиночного фактора риска (общий холестерин – выше 8 ммоль/л, холестерин ЛПНП – выше 6 ммоль/л; артериальное давление – выше 180/110 мм.рт.ст.), лица с неблагоприятной наследственностью (указания на перенесенные ИМ, МИ или внезапную сердечную смерть у близких родственников в возрасте до 55 лет).

Европейские эксперты рекомендуют отнести в эту группу повышенного риска лиц с любым проявлением атеросклероза каротидных и периферических артерий, а также пациентов с сахарным диабетом при наличии его осложнений в виде микроальбуминурии [13].

Образно говоря, все эти лица, живущие на «пороховой бочке» с зажженным фитилем, коротким у одних и чуть более длинным у других.

Выявление и своевременное лечение, профилактика атеросклеротических катастроф – и есть насущная сегодняшняя задача кардиологов, невропатологов и терапевтов.

Инфаркт миокарда, инсульт и смерть часто происходят внезапно и до начала лечебных мероприятий, поэтому важна возможно более ранняя диагностика ИБС и других локализаций атеросклероза. Алгоритм и объем диагностических процедур для выявления ИБС и опасности атеротромбоза (представленный в таблице) проводится по трем компонентам. Анализ клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных исследований [1]. Они позволяют установить наличие верифицированных факторов риска ИБС и соответственно отнести больных к определенной группе риска. Следует подчеркнуть, что важно обнаружить наличие проявлений атеросклероза в различных областях, наличие множественных неблагоприятных факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза и развитию атеротромбоза.

Современная концепция лечения и профилактики ИБС строится, согласно рекомендаций международного и Украинского обществ кардиологов (2003). Стратегия оказания помощи при ИБС требует, во-первых, раннее выявление больных ИБС, во-вторых, выделение лиц с высоким риском развития атеротромботических осложнений (ИМ, МИ, ВСС). В-третьих, она заключается в проведении комплекса лечебно-профилактических мероприятий, в т. ч. немедикаментозных (переход на здоровый стиль жизни), медикаментозное лечение ИБС и сопутствующих заболеваний, осложняющих прогноз ИБС. Особое место занимают меры неотложной

терапии, а также хирургические, в т. ч. эндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах [9, 13].

В настоящее время мировым сообществом разработана достаточно эффективная схема лечения и профилактики ИБС. Она включает применение 4 групп препаратов – антиангинальные, антитромботические, гиполипидемические и, сравнительно недавно, - эндотелиотропные препараты. При этом следует подчеркнуть, что в последнее время в связи с выявлением роли механизмов тромбогенеза в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза, значительно усилилось внимание к антитромботическим воздействиям [10]. Более того, в кардиологии наметилось смещение акцентов с антиангинальных и метаболических препаратов на антитромботические препараты. Поскольку главную роль в формировании внутрисосудистого тромба играет активация тромбоцитов, то подавление активности тромбоцитов позволяет существенно снизить опасность тромбообразования и предотвратить закупорку сосуда [4, 8].

Какой должна быть антитромботическая терапия? На сегодняшний день все лечебные мероприятия направлены именно на коррекцию процессов, происходящих в АБ. В метаанализе 287 исследований, проведенных у более 200 тыс. пациентов [1, 4, 5] была изучена эффективность антитромбоцитарной терапии у больных с высоким риском атеротромботических заболеваний. Когорта состояла, как из больных с острыми сосудистыми заболеваниями (ИМ, МИ и др.), так и с ишемическими атаками в анамнезе, а также лица с предрасположенными заболеваниями (АД, СГ, ожирение и др.). Сравнили с плацебо один из следующих препаратов – аспирин, тиклид, плавикс, дипиридамол. В итоге были получены следующие результаты:

В целом, использование антитромботических препаратов снижает вероятность возникновения серьезных ишемических событий (ИМ, МИ, ВСС и др.) на одну четверть (25%).

Снижение не фатальных МИ и ИМ на одну треть каждого (на 33%)

Абсолютное снижение риска развития серьезных ишемических событий: 19 спасенных жизней на 1000 эпизодов.

На сегодняшний день препаратом номер один, для лечения больных с острыми тромботическими заболеваниями для профилактики различных тромботических осложнений является плавикс [2 – 5]. Это высокоселективное средство, воздействующее на активацию АДФ рецепторов тромбоцитов. Плавикс оказывает более выраженное антитромботическое действие по сравнению с другими препаратами этого класса (аспирин, тиклид, дипиридамол).

По данным исследования CAPRIE [11], а также метаанализа АРТС [4, 5], в популяции лиц с различными проявлениями атеросклероза при лечении плавиксом в течение года удалось предотвратить атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сосудистая смерть) на 26% больше по сравнению с аспирином. Дополнительные преимущества плавикса перед аспирином заключались в отсутствии существенных нежелательных реакций взаимодействия с наиболее часто используемыми препаратами в кардиологической, неврологической и эндокринологической практике. Длительность безопасного приёма плавикса составила в исследовании CAPRIE (n = 9500) от одного года до трёх лет. По сравнению с аспирином плавикс обнаружил отличную переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Известно, что частота ЖК осложнений в связи с приёмом аспирина, по многочисленным данным колеблется от 10% до 40%, (от симптомов раздражения ЖКТ до опасных для жизни кровотечений). Кроме того, за последнее время накопились данные, свидетельствующие о первичной резистентности, нечувствительности к аспирину у некоторых больных. Их количество колеблется от 10% до 30%. Помимо первичной устойчивости к действию аспирина, при длительном приёме препарата развивается вторичная устойчивость, что требует использования другого средства в профилактике тромбозов. Феномен устойчивости к плавиксу не зафиксирован.

Наилучшая защита от атеротромботических осложнений подтверждена убедительными данными другого клинического исследования плавикса CURE (2001) [12]. В этом исследовании, проведенном на 12,5 тысячах пациентов с нестабильной стенокардией и не-Q-ИМ плавикс продемонстрировал 20% уменьшение относительного риска возникновения ИМ, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам, которым был поставлен диагноз ОКС, давали плавикс в насыщающей дозе 300 мг (4 таблетки) с последующим приёмом 75 мг плавикса в сутки, вместе со стандартной терапией, включающей аспирин (75 – 325 мг/сутки), а также другие сердечно-сосудистые препараты. Контрольная группа получала стандартную терапию и плацебо вместо плавикса. Преимущество плавикса проявлялось сразу, даже через несколько часов. В течение первых суток среди лиц, получавших плавикс, было на 30% меньше сердечно-сосудистых катастроф. Это преимущество сохранялось и при длительном приёме. Через месяц, различия в частоте острых тромботических осложнений составили – 22%, в течение года – 20% в пользу плавикса [14]. Таким образом, плавикс и его сочетание с малыми дозами аспирина (75 – 100 мг) оказывает наиболее выраженный антитромботический эффект у лиц высокого риска по возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

Включение антитромботической терапии в комплекс лечения лиц с ИБС и атеросклерозом различной локализации, в настоящее время, является европейским стандартом. Эта рекомендация опирается на многочисленные исследования, выполненные в строгом соответствии с принципами «доказательной» медицины. Совместно с гиполипидемическими, антигипертензивными и эндотелиотропными средствами, антитромботические препараты способны существенно продлить активное долголетие и снизить частоту атеросклеротических осложнений.

Ключевые слова: сердечно – сосудистое заболевание, смертность, антитромботический препарат.

Литература.

1. Белодеев Ю. В. Патогенез и профилактика атеросклеротических осложнений // I-я Украинская конференция “Тромбозы в клинической практике” – Киев, 27-28 мая, 2004 г. – Киев, 2004.- С. 123
2. Коваленко В. Н., Дорочий А. П. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення // Здоров'я України.- 2004. - №18 (103).-С. 32 - 33.
3. Нетяженко В. З., Барка О. М. Лікування пацієнтів із інфарктом міокарду з підйомом сегмента ST (рекомендації Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця: перегляд існуючих рекомендацій 1999 року) // Мистецтво лікування. - 2004. - №9 (15). -С. 8 – 14.
4. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. Антитромботичне лікування // Здоров'я України.- 2004.- №10 (95).-С. 14 - 15.
5. Пархоменко А. М., Воронков Л. Г. Профилактика фатальных кардиоваскулярных осложнений у пациентов высокого риска // Здоров'я України. - 2004. - №20 (105).-С. 3.
6. Свіщенко Е. П. Сучасна стратегія лікування хворих із артеріальною гіпертензією із високим ризиком ускладнень // Здоров'я України.- 2004. - №20 (105).-С. 14.
7. Тромбозы в клинической практике: профилактика, диагностика, лечение // Здоров'я України. - 2004.- №10 (95).- С. 11 - 12.
8. Яворская В. А., Фломин Ю. В., Дволог Н. В., Гребенюк А. В. Применение антитромбоцитарных средств при цереброваскулярной патологии // Клиническая фармакология. - 2004. - №13. - С. 1 - 3.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke by

- prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // Brit. Med. J.-1994. - №308.- P. 81 - 101.
10. Behrendt D., Yanz P. Endotelial Function from vascular biology to clinical application // Amer. Journ. Cardiol. - 2002. - №90. - P. 40L-81L.
 11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. - 1996. - № 348. - P. 1329 - 1339.
 12. CURE Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. - 2001. - №345. - P. 494 - 502.
 13. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerosis Disease of the European Society of Cardiology // Europ Heart J.- 2004. - № 25.- P. 166 - 181.
 14. Ringleb P. A., Bhatt D. L., Hirsch A. T., Topol E. Y., Hacke W. For the CAPRIE Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events // Stroke. - 2004. - №2 (35). - P. 528 - 532.

Summary.

V. G. Roodenko

MODERN STANDARDS IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE: A STRESS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY

The author describes modern view of numerous domestic and foreign scholars on the problem of ischemic heart disease treatment with the use of antithrombotic drugs.

УДК 616.72-002.77-10

Lobenko A.O., Ignatiev O.M., Rudenko V.G., Vorohta Y.M.,
Matsegora N.A., Oparina T.P., Yarmula K.A.,

OCCUPATIONAL INTOXICATION OF MERCURY

Odessa State Medical University,
State Enterprise “Ukrainian Research Institute for Maritime Medicine”

Mercury (Hg) is a metal, and a natural component of the ocean and earth's crust. Compared to other elements, Hg is not a major component of the biosphere. The weather and human industry release Hg into the air and water, resulting in its redistribution and increasing the risk of human exposure. Everyone is exposed to Hg at some level, but any avoidable exposure to Hg is undesirable because Hg is not essential to any bodily functions. When Hg becomes concentrated in the air, water, or foods as a result of human activity, it is considered to be a pollutant. Modern techniques can detect Hg in parts per billion (ppb) concentrations in the air or water (see Indices of Exposure, below). Mankind has used mercury since history began, most recently as a germicide and preservative, (e.g., in eye drops), for production of paper pulp, in chemical processes such as alkaline-chlorine plants, and in the manufacturing of vinyl. Hg is released from burning of fossil fuels and waste materials. Monitoring of environmental contamination may employ chemical analyses of sentinel animals or plant species that accumulate Hg from air or water, as well as specimens taken directly from humans. These monitoring strategies are discussed below.

Mercury exists in three forms: elemental (a liquid commonly known as quicksilver), inorganic mercury compounds, and organic compounds. Although all forms of Hg are toxic, the specific form of Hg influences how Hg moves through the environment and within the body. Both elemental and organic mercury are volatile and absorption by inhalation is significant. The GI tract accounts for the most significant absorption of inorganic Hg salts, and for nonoccupational exposures to organic Hg via the ingestion of foods.

The toxicity of Hg compounds is the result of their affinity for sulfur and sulfhydryl groups; this affinity facilitates Hg binding with proteins, which in turn results in cytotoxicity. Alkylmercurials, the most toxic form of Hg, have a high absorbance from the GI tract and a slow rate of elimination from the body. These properties cause alkylmercurials to accumulate in both soft and hard tissue with continued exposure, even if the daily exposure is rather low. Details of the uptake, binding, distribution, and metabolism of Hg have been well described.

Epidemiology. Occupational exposure represents a significant portion of Hg poisoning cases. Miners extracting gold from Hg, or extracting Hg ore (mercuric sulfide, cinnabar, is the most prevalent form) provided early cases of occupational poisoning. Exposure is mostly by inhalation. Respiratory problems dominate the effects of short-term inhalation exposures. Longer-term exposures bring on signs of nervous system disorders (see Indices of Effects, below). Miners may have neurobehavioral deficits that persist for more than 10 years after the end of exposure.

The dental profession conveys higher risk of Hg poisoning because mercury-silver amalgams have been extensively used to fill dental caries. Exposure is by inhalation and dermal routes. Procedures for handling Hg in dentistry have improved along with increasing awareness of the health hazards of low-level exposure to Hg, and Hg amalgams are now used in only half of the dental restorations of Americans. Dental personnel may have higher levels of Hg in their bodies and may have higher incidence of nervous system impairment than employees of similar socioeconomic status who do not work with Hg. Female dental assistants whose work involved substantial use of Hg amalgams and who

practiced "poor mercury hygiene" were less fertile than others who used less Hg in their work. Oddly, the women who used small amounts of amalgam in their work were more fertile than the control group who worked in dental offices that did not use amalgams. These results illustrate that more research is needed before we can fully understand the effects of low-level exposure to Hg.

Hg is also used in the calibration of glass, in fluorescent lamps, and in thermometers and electrical switches. Workers who had used elemental Hg to calibrate glassware illustrate the onset and recovery from Hg-induced tremor. Other current industrial uses are in paper pulp processing and in alkaline-chlorine factories. Clinical descriptions of these and other categories of occupational Hg poisoning of historical interest were described in the classic reference Hunter's Diseases of Occupations.

Mercury in the Food Chain. Ingestion of Hg in food is responsible for the largest number of nonoccupational exposures. Hg is taken up by terrestrial and aquatic plants, which become food for humans and other animals. Inorganic Hg is converted to the more toxic organomercurial compounds, primarily by methylation by anaerobic microorganisms in the sedimentary layers of seas and lakes. As larger animal species feed on the plants or smaller animals, the content of Hg in the tissues becomes concentrated, reaching its highest levels in large fish such as tuna, and other predators at the top of the food chain. The major portion of Hg in fish is methylmercury. The risk from heavy consumption of these fish has caused public authorities to regulate the marketing of seafood having >1 part per million (ppm) Hg. Some seafoods contain significant amounts of selenium. Experiments indicate that selenium binds some of the Hg and thus reduces the toxicity that would occur with a given concentration of Hg without selenium.

The most profound examples of people poisoned by environmental Hg were in Iraq, where thousands of people were poisoned after making bread from seed grain that had been treated with methylmercury as a fungicide and in Minamata, Japan. The Japanese episode illustrated the conversion of inorganic Hg to the more toxic organic forms, by aquatic organisms. Hg was discharged from a factory that used mercuric chloride in the manufacture of vinyl chloride. The effluent from the factory drained into a bay. Seafood was a principal part of the diet of the local people. The complex path of the runoff of inorganic Hg pollution from land to sea, its conversion to the highly toxic methylmercury, accumulation in the food chain, and finally the delayed manifestations of neurotoxicity among people made it difficult to trace the cause. The tragedies in Iraq and Japan also illustrated the fetus's higher vulnerability to Hg, with the most severe cases becoming apparent at birth but others displaying more subtle deficits later in the developmental process.

Attention has now shifted to children of fish-eating populations. Residents on islands (Seychelles, Faroes) where sea fish are the main component of the diet have slightly higher concentrations of Hg in their blood and hair than do other populations. These studies showed that mothers can transmit Hg to their fetus through their blood supply, and to their infant through maternal milk. Clear evidence of toxic effects is being sought for these relatively low exposures.

Mercury Exposure from Dental Amalgams. Metallic Hg accounts for about 50% of the material in most dental fillings, and small amounts of Hg vapor are released from fillings. The World Health Organization recently concluded that Hg-silver amalgams, used in dentistry for about 150 years, offer several advantages over alternative materials for dental restorations; they provide a desirably hard surface, and are inexpensive and long-lasting. Most dentists believe that amalgams present the patient with no more health risk than that associated with alternative materials. However, people with Hg amalgams exhale increased levels of Hg after brushing teeth or chewing gum and have higher levels of Hg in their blood or maternal milk than persons with few fillings. Hg from amalgams may be absorbed into the body through the buccal mucosa, the lung or the digestive tract. Hg appears in the nervous system and kidney of laboratory animals after they were given dental amalgams. These data demonstrate the uptake of Hg from amalgams into the body,

but do not indicate whether the amount of Hg absorbed from amalgams contributes to health impairment.

Long-term exposure to Hg from dental amalgams can be quantified by the number of amalgam surfaces in the mouth. The level of Hg in the urine represents primarily recent exposure, but urinary Hg levels may be proportional to the number of amalgams. Hg content of the blood and urine of adults with amalgam restorations is quite low, but Hg is known to accumulate in the kidney and nervous system, where it is less easily measured. Thus, there has been considerable speculation that accumulated Hg from dental amalgams may contribute to health problems (see Questions about Chelation Therapies, below).

There is little solid evidence of deleterious health effects that can be traced unambiguously to amalgam. The largest body of research on health effects of amalgams has been done in Sweden. Large epidemiologic studies of adults found no significant impairment of renal or immune systems related to amalgams. One study reported no relationship between amalgams and children's allergic problems. However, there is sufficient concern about Hg from amalgams affecting the more vulnerable, juvenile population to cause the National Institute of Dental Research to begin prospective clinical trials, the strongest experimental design for identifying health hazards from amalgams. At present, the large-scale replacement of an individual's amalgam fillings with nonmetallic materials seems unjustified because the drilling releases Hg and thus worsens the patient's exposure. Occult religions and alternative medical practices lead to some Hg poisonings. Santeria, a quasi-religious practice that has been transplanted from the Caribbean islands, employs elemental Hg in potions that are thought capable of banishing evil forces from a person or their home. It is not surprising that exuberant use of such potions may result in accidental poisoning, but the extent of poisoning attributable to folk remedies is not known.

Pathophysiology. The metabolism of Hg compounds has been reviewed by Goyer. The molecular mechanisms of Hg toxicity have been reviewed in terms of "molecular mimicry," in which the methylmercury cation reacts with the amino acid cysteine to form a compound that mimics the amino acid methionine and thus gains entry into the cell on the amino acid carrier. Toxicity results when Hg does not mimic essential ions and molecules in every circumstance. Additional molecular mechanisms have been reviewed by Atchison and Spitsbergen. Many reports have demonstrated that Hg compounds, particularly methylmercury, damage neurons. A current question is whether the effects of Hg can be more clearly understood with reference to the role of glial cells in the brain's defense and the repair processes. Two types of glia, microglia and astroglia, may serve as filters, defending against metals entering the brain. Glia also contribute to the repair of damaged neurons. The astroglial cells are affected in early stages of Hg neurotoxicity. However, the question is whether the defense and repair processes may, in some cases, occur at the expense of surviving cellular processes, and thus worsen rather than restore Hg-induced impairment.

INDICES OF EXPOSURE. Air, Water, and Industrial Hygiene Control

Exposures to Hg in the workplace have become lower, and fewer cases of Hg poisoning are reported after governmental regulation of many organo-Hg compounds. Exposure to Hg in the ambient air can be documented with personal monitoring devices. Indices of human body burden are obtained by Hg content of hair, blood, and urine. Most cases of Hg toxicity are associated with detectable Hg in the urine. Exposure to metallic Hg vapor and inorganic Hg can be monitored in urinary Hg concentration, after adjustment for creatinine content. Concern should be triggered by biologic exposure Hg index values of >35 $\mu\text{g/g}$ creatinine in urine. Exposure to methyl Hg is best indicated by the concentration of Hg in whole blood, where it is sequestered in the red cells. Blood Hg concentration is a better index of recent exposure to methylmercury than is urinary Hg. The elimination of Hg from blood and urine is much more rapid than from the whole body. Thus, blood and urine Hg concentrations are most influenced by recent exposures (e.g., within a week) and provide less evidence of past exposures.

A more extended chronology of past exposure to methyl Hg can be determined from the analysis of the concentration gradient of Hg along a strand of hair. Analysis of Hg

in maternal hair may provide good evidence of fetal exposure during the various gestational stages. Hair and fingernails are useful indicator media for two reasons: these tissues are composed mostly of keratin, a protein that is formed from many sulfhydryl groups that can bind Hg during the growth process, and because cells of hair and nails survive for a relatively long time. However, care is required to avoid contamination of hair and nails with Hg external to the body, e.g., in dusts and cosmetic products.

Biologic specimens can be analyzed for total Hg content by atomic absorption methods. Cold vapor atomic absorption spectrometry is the most commonly used method to measure Hg in biologic samples. Digestion of the specimen may be required to liberate ionic Hg from the chemical matrix in which Hg is bound. Total mercury may be further analyzed into its organic and inorganic components, if gas chromatography is combined with the atomic absorption method. Other methods and their suitability, depending on the expected concentration of Hg in the specimen and the matrix in which Hg has been found, have been reviewed frequently.

Biomarkers

Many new methods are being assessed for their ability to detect molecular or cellular changes that can be shown to indicate exposure to, or effects of, toxicants including Hg. Of particular relevance for Hg is the suggestion that evidence of nervous system damage caused by Hg may be seen in the peripheral blood, in the form of autoantibodies produced in response to fragments of damaged nervous system cells. N-acetyl-p-D-glucosaminidase (NAG) is one of a number of possible markers of renal changes in Hg-exposed workers. Elevation of urinary porphyrins, one of the earliest indices of chronic exposure to Hg in lab experiments, was also observed in dentists. Traditional indices of Hg effects, involving measures of behavioral and physiologic processes, are described below.

INDICES OF EFFECTS

Clinical manifestations

The kidney appears to be the critical organ for exposure to inorganic salts. The earliest change is proteinuria. Hg in all forms accumulates in the kidney and affects tubular and glomerular functions. Recovery of Hg-induced renal impairment is possible if the damage is not too great. Renal effects have been reported with chronic high-level occupational exposure to Hg vapor, in workers with intermittent exposure to Hg vapor, and in patients having dental amalgams. However, a later study found no association between amalgams and renal problems. Neurotoxicity is the dominant feature of many Hg toxicity cases. Although steps have been taken to reduce exposures to Hg, improvements in testing have documented subtle neurobehavioral effects from low exposures that previously had been considered safe.

Occupational exposure to elemental Hg vapor has deleterious effects on visual-motor performance of adults. Two adolescents accidentally exposed to Hg vapor exhibited long-lasting deficits. Tremor was a consequence of substantial occupational exposure to Hg vapors, but was not significant in workers whose exposure was lower and intermittent. Studies of people have generally been confirmed by experiments with laboratory animals. Studies with animals are necessary to observe the effects of Hg without the influence of potentially confounding variables and to examine in detail the cellular effects of Hg on organs. Emotional changes are probably the most commonly reported psychological symptom at a low level of chemical exposure. Affective changes, sometimes referred to as "erethism," have been frequently reported in Hg-exposed people. These changes begin with mild disorders such as anxiety and timidity. In more severe cases, there are personality changes, socially inappropriate behaviors, and performance deficits. One of the most consistent findings in adults exposed to Hg vapor is slowed sensory nerve conduction velocity. Paresthesia, hypoesthesia, and tremor are commonly part of the clinical picture of Hg poisoning. Constriction of the visual field and other visual impairments are the result of damage to the central nervous system.

The toxicity of Hg is particularly severe during the earliest stages of prenatal and postnatal development. Cell migration and differentiation are easily disrupted by exogenous chemicals. The toxicity of Hg is also important at the end of the life span, when a critical

body burden is attained after years of gradual accumulation of chemicals, and when the nervous system's reserve capacity has been diminished by cumulative loss of cells. The Japanese and Iraqi tragedies illustrates the special vulnerability at the early and late stages of the life span.

Hg compounds are not carcinogenic in humans. Although evidence that Hg can affect the human immune system is sketchy, effects in animals justify further studies. A problem is that these effects appear to be quite variable. Hg has been associated with autoimmune diseases of the kidney and scleroderma. Intestinal bacteria may become resistant to Hg, and this resistance may be linked to resistance to antibiotic medication.

CHELATION THERAPY

Chelating agents have been used clinically as an antidote for severe toxicity of Hg. However, there is limited evidence of the safety and efficiency of chelating drugs to warrant their use for extended durations, for less severe cases, or for prophylactic treatment. Most studies have evaluated chelation outcome in terms of the metal's concentration in blood and other exposure indices; there is less evidence to indicate that chelation restores impaired function in the renal or nervous system toxicity of Hg. Many of the neurobehavioral sequelae of Hg poisoning appear to be irreversible, and the severity of neurotoxicity is influenced by the duration of exposure as well as the magnitude of exposure. Thus, chelation or rehabilitation therapies may be useful only if administered in the early stages of intoxication, before irreversible changes occur. Numerous clinical case reports tell of apparently irreversible neurotoxicity of Hg that survives brief chelation treatment.

The most promising chelators are the dimercaprol derivatives, meso-2,3,-dimercapsuccinic acid (DMSA, succimer) and dimercaptopropanesulfonate (DMPS, Dimaval). DMSA and DMPS have advantages over chelating agents used previously for the treatment of Hg toxicity, e.g., BAL (British anti-Lewisite, dimercaprol), EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), and D-penicil-lamine. DMSA and DMPS are water-soluble derivatives of BAL and thus may be administered orally; they are less toxic than most other chelators, and are effective in reducing metal concentrations in experimental studies, and in reports of clinical efficacy. It is not yet clear whether DMPS or DMSA may be the more effective. More evidence is needed to determine if chelators are capable of reversing the toxic effects of metals in the brain and kidney.

Questions about Chelation Therapies

Several aspects of chelation therapy may pose risks to the patient. Chelation may cause redistribution of the metal, resulting in renewed exposure as a result of the liberation of bound metal. Chelation, during ongoing exposure, may enhance the absorption of Hg. Although chelation seems appropriate for the victim of severe poisoning, it is not clear whether chelation is appropriate for patients having less severe intoxication. The most questionable practice is administering chelation for "detoxification therapy," for patients who complain of subtle problems that are nonspecific, and for which no apparent cause has been identified. Some physicians, aware that Hg from amalgams may enter the body by absorption through the buccal mucosa, via the lung and digestive tract, refer to an allergic-toxic syndrome attributable to the accumulation of Hg and other metals in the body. They are administering chelators to people whose complaints include signs and symptoms that could be attributed to Hg. There is no solid scientific evidence to support such chelation therapy. In "diagnostic chelation," administration of the chelator may be useful in revealing evidence of a significant body burden after Hg can no longer be detected in urine or blood. However, it is not yet clear how useful diagnostic chelation may be or whether its benefits exceed its risks.

Ключевые слова: ртуть, профессиональные отравления.

Литература.

1. Руководство по профессиональным болезням / Под редакцией Н.И. Измерова. - М.: Медицина, 1998. – 430 с.

2. Артамонова В. Г., Шаталов П. П. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 1988. – 345 с.
3. Hugh L. Evans. Environmental and Occupational Medicine. New York: Lippincott-Raven publishers, 1998.- P. 997-1005.
4. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for mercury (update).- Atlanta, GA: U.S. Public Health Service, 1994. – 456 p.
5. WHO (World Health Organization). Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1991. – 111 p.

Summary.

Лобенко А. А., Игнатъев А. М., Руденко В. Г., Ворохта Е. М., Мацегора Н. А.,
Опарина Т. П., Ярмула К. А.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ РТУТЬЮ

В лекции приводятся основные данные о распространённости и встречаемости химического элемента ртуть, рассматриваются некоторые аспекты ее использования в промышленности и связанные с этим возможности отравления. Приводятся основные симптомы и меры борьбы с возможными отравлениями, а также рассматриваются меры безопасности при работах с ртутью.

ІНФОРМАЦІЯ

Одеський державний медичний університет проводить міжнародну науково – практичну конференцію молодих вчених “Вчені майбутнього” 18 – 19 жовтня 2005 року. До участі у конференції запрошуюються вчені віком до 35 років.

Наукова програма конференції включає в себе розгляд питань у галузі теоритичної, експериментальної та практичної медицини. Планується видання програми та збірки тез. Публікація безкоштовна. Додаткова інформація за адресою: galauhal@mail.ru.

Міжрегіональна академія управління персоналом, Українсько – російський інститут менеджменту та бізнесу ім. Б. М. Єльцина, Українсько – китайський інститут міжнародної освіти та проблем управління ім. Конфуція 14- 18 вересня 2005 року у м. Судак (АРК) ПРОВОДЯТ Першу всеукраїнську школу з медичного менеджменту для керівників лікувально-профілактичних закладів усіх форм власності.

Програма школи:

- психологія управління;
- менеджмент охорони здоров'я;
- економіка охорони здоров'я;
- інформаційні технології в галузі охорони здоров'я;
- трудове право;
- управління маркетингом.

Додаткова інформація за адресою: irina@iapm.edu.ua

ИНФОРМАЦИЯ

9-й международный симпозиум по морской медицине состоится в гор. Эсберг (Дания) 3-6 июня 2007 года.

Более подробная информация на web: <http://www.visitesbjerg.com>

e-mail: mw@esenet.dk

Symposium homepage: <http://www.ismh9.com>

Международная конференция по применению компьютерных систем для улучшения качества жизни человека состоится 21- 24 мая 2007 года в **Стокгольме (Швеция).**

Основные темы конференции:

здоровье и эффективная работа с компьютерными системами;

компьютерные системы при подвижной и неподвижной работе;

компьютерные системы для всех и особое применение компьютерных систем.

e-mail: wwcs2007@niwl.se

ЗМІСТ

CONTENT

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ

ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE

Шаповал М. В., Горячев П. І.
ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА РОЗВИТКОМ
ДІТЕЙ, ЩО НАРОДИЛИСЯ ВІД
МАТЕРІВ З НАРКОМАНІЯМИ У
ПІВДЕННОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ....3

M. V. Shapoval, P. I. Goryachev
THE DISTANT RESULTS OF THE
OBSERVATION OF THE
DEVELOPMENT OF THE CHILDREN
FROM DRUG - ABUSED MOTHERS....3

**КЛІНІЧНА ПРАКТИКА ТА
ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА**

**CLINICAL PRACTICE AND
PROPHYLACTIC MEDICINE**

В.В. Бугерук, Т.А. Ексарьова., Ю.В.
Хазов
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ
ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ.....9

V.V. Bugeruk, T.A. Eksareva, Yu.V.
Khazov
COMPLEX ANTI-INFLAMMATORY
THERAPY IN GERIARTRIC PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE.....9

В.Р.Гайдей, А.І. Савчук, С.Я.
Лаврюкова, Е.В. Сичова
ОЦІНКА СТАНУ АДАПТАЦІЙНИХ
МЕХАНІЗМІВ ТА ПОЧАТКОВОГО
ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ ПРИ
ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ
ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ ЗА ДАНИМИ
КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ.....12

V.R. Gaydey, A.I. Savchuk, S.Ya.
Lavryucova, E.V. Sychova
ESTIMATION OF ADAPTATION
MECHANISMS AND INITIAL
VEGETATIVE TONUS CONDITION IN
ACUTE RESPIRATORY VIRAL
INFECTIONS BY
CARDIOINTERVALOGRAPHY.....12

І.О. Галінський, П.М. Чуєв, О.О. Буднюк
ПРОГНОЗ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
ПРЕРЕНАЛЬНОЇ ОЛІГУРІЇ У ХВОРИХ
З ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ
КРОВОТЕЧЕЮ.....15

Galinsky I. A., Tchuev P. N., Budnuk A. A.
PROGNOSIS AND INTENSIVE
THERAPY OF PRERENAL OLIGURIA
IN PATIENTS WITH
GASTROINTESTINAL
HEMORRHAGE.....15

С.Г. Машенко, С.С. Машенко
ДИНАМІКА КЛІНІКО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗАТЕЛІЙ
У БОЛЬНИХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ
ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ВКЛЮЧАЮЩЕГО ГЛУБОКОГО
РЕФЛЕКТОРНО-МЫШЕЧНОГО
МАССАЖА.....20

S. G. Maschenko, S. S. Maschenko
THE DYNAMICS OF THE CLINICO-
FUNCTIONAL PARAMETERS AT THE
PATIENTS WITH SPINAL
OSTEOCHONDROSIS UNDER
INFLUENCE OF THE COMPLEX
TREATMENT WITH INCLUSION OF
DEEP REFLEX-MUSCULAR
MASSAGE.....20

Г.С. Попик, Л.И. Колотвина, О.Р. Дукова, Е.Б. Волошина
КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И
АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ
ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В
ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА.....24

А.Н.Пузырев, Е.Д.Бабов, В.В.Балыков
АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИЕЙ
ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И
ПРИМЕНЕНИЕМ
КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ
ПЛАЦЕНТЫ.....27

М.В. Шаповал
МІКРОБІОЦЕНОЗ ПІХВИ У
ВАГІТНИХ ЖІНОК З
НАРКОМАНІЯМИ.....32

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Лінніков В.І.
ЭФЕРЕНТНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ В
КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ
АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ,
ЗУМОВЛЕНИХ ПОЄДНАНОЮ
ФОРМОЮ ТРОМБОФІЛІЇ (АФС І
ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ).....37

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИ ЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

Смирнов С.Н., Казимирко Н.К.,
Смирнова М.П.
ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ
ДЕСИМПАТИЗАЦИИ НА
ПРОЛИФЕРАЦИЮ ГЕПАТОЦИТОВ,
ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ЯЗЫКА И
ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС.....42

G. S. Popik.,L. I. Kolotvina, O. R. Dykova,
E. B.Voloshina.
THE COMPLEX USE OF
HYPOTENSIVE PREPARATIONS AND
ANTIDEPRESSANTS IN THE
TREATMENT OF HYPERTONIC
DISEASE WOMEN: THE FAMILY
DOCTOR'S PRACTICE.....24

Puzyryov A.N., Babov E.D., Balykov V.V.
IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN
PATIENTS WITH SURGICAL
TREATMENT OF DENTAL
DISORDERS AND ADMINISTRATION
OF FROZEN PLACENTA TISSUE.....27

M.V. Shapoval.
MICROBIOCENOSIS OF VAGINA IN
DRUG-ABUSED WOMEN.....32

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Linnikov V.I.
EFFERENT CURATIVE METHODS AT
COMPLEX THERAPY OF OBSTETRIC
COMPLICATIONS CAUSED BY
COMBINED FORM OF
THROMBOPHILIA (APS AND
HYPERHOMOCISTEINEMIA).....37

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Smirnov S. N., Kazimirko N. K., Smirnova
M. P.
THE ONTOGENETIC PECULIARITIES
OF INFLUENCE OF
SYMPATHECTOMY ON
HEPATOCYTES, SMALL INTESTINE
AND TONGUE EPITHELIOCYTES
PROLIFERATION.....42

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ	REVIEWS
В.В. Бугерук, Я.М. Гончаренко НОВІТНІ МОЖЛИВОСТІ МОДИФІКУЮЧОЇ ХВОРОБУ АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛЕФЛУНОМІДУ ТА БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ.....46	V.V. Bugeruk, Y.M. Gontcharenko THE NEWEST POSSIBILITIES OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS THERAPY WITH LEFLUNOMIDE AND BIOLOGIC AGENTS THERAPY.....46
В. Г. Руденко СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АКЦЕНТ НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....52	V. G. Roodenko MODERN STANDARDS IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE: A STRESS ON ANTITHROMBOTIC THERAPY.....52
ЛЕКЦІЯ	LECTURES
Lobenko A.O., Ignatiev O.M., Rudenko V.G., Vorohtha Y.M., Matsegora N.A., Oparina T.P., Yarmula K.A., OCCUPATIONAL INTOXICATION OF MERCURY.....59	Лобенко А. А., Игнатъев А. М., Руденко В. Г., Ворохта Е. М., Мацегора Н. А., Опарина Т. П., Ярмула К. А. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ РТУТЬЮ.....59
ИНФОРМАЦІЯ	INFORMATION
ИНФОРМАЦІЯ.....64	INFORMATION.....64

Это и предыдущие издания журнала “ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ” Вы сможете увидеть в электронном виде на сайте WWW.PORT.ODESSA.UA/MEDIC (раздел “Библиотека”)

