

ISSN 2306-4269

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1 (1) 2013

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Львів 2013





Головний редактор

акад. АНВОУ проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:
член-кор. НАМНУ проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий керівник видання

проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар
доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проекту
Стеців Я. Б.

Комерційний директор
Погребняк О. О.

Літературний редактор
Дячишин Л. В.

Рекомендовано Вченю радою
Львівського національного
 медичного університету
імені Данила Галицького
Протокол №10 ВР від 26 грудня 2012 року

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,

Видавництво «Кирилиця»
Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №18287-708Р від 11.10.2011
Видано
Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТзОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Ак. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28
e-mail: kuglytysa@gmail.com

Підписано до друку 1.02.2013 р.
Формат 60x84 1/8.
Ум. друк. арк. 10,2.
Наклад 1000 прим. Зам. №1-111.

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1 (1) 2013

Редакційна колегія:

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
акад. НАМНУ проф. **Зербіно Д. Д.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Зіменковський А. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Ільницький І. Г.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Надашкевич О. Н.** (Львів, Україна)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Пшик С. С.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)

Редакційна рада:

д-р **Абрагамович М.**
(Віденсь, Австрія)
доц. **Абрагамович М. О.**
(Львів, Україна)
проф. **Барна О. М.**
(Київ, Україна)
проф. **Ганич Т. М.**
(Ужгород, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Гнатейко О. З.**
(Львів, Україна)
проф. **Горбась І. М.**
(Київ, Україна)
проф. **Денесюк В. І.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Ельшлєгель Ф.**
(Берлін, Німеччина)
проф. **Жарінов О. Й.**
(Київ, Україна)
акад. АНВОУ проф. **Заремба Е. Х.**
(Львів, Україна)
проф. **Зінчук О. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Іванів Ю. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.**
(Полтава, Україна)
акад. НАМНУ проф. **Коркушко О. В.**
(Київ, Україна)
доц. **Лєб Б.**
(Віденсь, Австрія)

проф. **Максимович В.**
(Вінніпег', Канада)
д-р **Саутнер Ю.**
(Віденсь, Австрія)
проф. **Свінціцький А. С.**
(Київ, Україна)
проф. **Скляров Е. Я.**
(Львів, Україна)
проф. **Смоляр Н. І.**
(Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.**
(Вінниця, Україна)
проф. **Федоров Ю. В.**
(Львів, Україна)
доц. **Цапок А. А.**
(Львів, Україна)
проф. **Чопей І. В.**
(Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.**
(Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.**
(Львів, Україна)
проф. **Швед М. І.**
(Тернопіль, Україна)
проф. **Яворський О. Г.**
(Львів, Україна)
проф. **Ягенський А. В.**
(Луцьк, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

**Chief Editor**

Prof. O. Abrahamovych
(Lviv, Ukraine)

Editors:

Prof. L. Markin
(Lviv, Ukraine),
Prof. Y. Kyyak
(Lviv, Ukraine)

Scientific Adviser of the Issue

Prof. A. Lutsyk
(Lviv, Ukraine)

Secretary

Assoc. Prof. U. Abrahamovych

Project Manager
Y. Stetsiv

Manager
O. Pogrebnyak

Literary editor
L. Dyachyshyn

Recommended by the Scientific Council
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N10 VR 26.12.2012 since

Founded by:

Danylo Halytsky Lviv
National Medical University,
Publishing House "Kyrylytsya"
The certificate of state registration
KB №18287-708P since 11.10.2011
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:

LTD Publishing House "Kyrylytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28
e-mail: kyrylytsya@gmail.com

Signed for publishing 1.02.2013.
Format 60x84 1/8
Circulation: 1000 items. Order №1-111.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

N 1 (1) 2013

Editorial Board:

- Prof. V. Andrushchenko (Lviv, Ukraine)
Prof. R. Dutka (Lviv, Ukraine)
Prof. I. Ilnytskyy (Lviv, Ukraine)
Prof. O. Nadashkevich (Lviv, Ukraine)
Prof. A. Nadraga (Lviv, Ukraine)
Prof. V. Novak (Lviv, Ukraine)
Prof. S. Nyankovskyi (Lviv, Ukraine)
Prof. S. Pshyk (Lviv, Ukraine)
Prof. O. Radchenko (Lviv, Ukraine)
Prof. O. Serhiyenko (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Vares (Lviv, Ukraine)
Prof. D. Zerbino (Lviv, Ukraine)
Prof. A. Zimenkovskyy (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

- Assoc. Prof. M. Abrahamovych (Lviv, Ukraine)
Dr. M. Abrahamowicz (Wien, Austria)
Prof. O. Barna (Kyiv, Ukraine)
Prof. I. Chopey (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)
Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)
Prof. V. Denesiuk (Vinnytsia, Ukraine)
Prof. Y. Fedorov (Lviv, Ukraine)
Prof. I. Gorbas (Lviv, Ukraine)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Ivaniv (Lviv, Ukraine)
Prof. I. Katerenchuk (Poltava, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)
- Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)
Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. M. Shved (Ternopil, Ukraine)
Prof. E. Sklyarov (Lviv, Ukraine)
Prof. N. Smoljar (Lviv, Ukraine)
Prof. M. Stanislavchuk (Vinnytsia, Ukraine)
Prof. A. Svintsitskyy (Kyiv, Ukraine)
Ass. Prof. A. Tsapok (Lviv, Ukraine)
Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. O. Yavorskyi (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Zaremba (Lviv, Ukraine)
Prof. O. Zharinov (Kyiv, Ukraine)
Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

ЗМІСТ

- 6 СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 7 Чуклін С. М., Гранат О. Б.
Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит
- 13 Радченко О. М., Пилипів Л. І.
Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у пацієнтів з високим рівнем особистісної тривожності
- 17 Денесюк О. В.
Ендотеліальна дисфункція та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіpertenzією
- 20 Радченко О. М., Слаба О. Р.
Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму
- ТАКТИКА І СТРАТЕГІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
- 23 Варес Я. Е., Горак В. М., Філіпський А. В.
Переломи лобового синуса:
сучасна стратегія діагностично-лікувальної тактики
- 29 Фрайт В. М., Федорів Я.-Р. М.
Методологія лікування туберкульозу легень
- 33 Дутка Я. Р.
Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з пухлинною обструкцією позапечінкових жовчевих проток
- ДОСВІД У КЛІНІЦІ
- 36 Абрагамович О. О., Абрагамович У. О.,
Синенький О. В., Головач Т. В., Кушіна А. П.
Ускладнення раку шлунка в практиці лікаря-ревматолога
(огляд літератури та опис клінічного випадку)
- ЛЕКЦІЇ
- 40 Катеренчук І. П., Циганенко І. В., Катеренчук О. І.
Ефективність і безпека застосування низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому
- 47 А. С. Свінціцький
Функціональна диспепсія:
сучасні засади діагностики та лікування
- ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
- 54 О. І. Катеренчук
Можлива патологічна роль ендогенної канабіноїдної системи в синдромі серцевої недостатності (*англомовна стаття*)
- 60 ВИМОГИ ДО РОБІТ

CONTENTS

6 EDITOR'S PAGE

ORIGINAL RESEARCH

- 7 **S. Chooklin, O. Hranat**
The Role of Proinflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in Vascular Disorders and Organ Dysfunction in Acute Pancreatitis Patients
- 13 **O. Radchenko, L. Pylypiv**
Peculiarities of the Hypertension Course in Patients with High Level of Anxiety
- 17 **O. Denesiuk**
Endothelial Dysfunction, Functional Structural Changes in the Vessels in Patients with the Unstable Angina with Arterial Hypertension
- 20 **O. Radchenko, O. Slaba**
Blood Leptin and the External Respiration Function in Patients with Bronchial Asthma

TAUTICS AND STRATEGY OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

- 23 **Ya. Vares, V. Gorak, A. Filiplsky**
Frontal Sinus Fractures: Current Strategy of Diagnostics and Treatment
- 29 **V. Frayt, Ya.-R. Fedoriv**
Methodology of the Treatment of Pulmonary Tuberculosis
- 33 **Ya. Dutka**
The Algorithm of Treatment Tactics for Patients with Tumor Obstruction of Extrahepatic Bile Ducts

EXPERIENCE IN THE CLINIC

- 36 **O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Synenkyi, T. Holovach, A. Kushyna**
Complications of the Gastric Cancer in a Rheumatology Practice: a Literature Review and Clinical Case Study

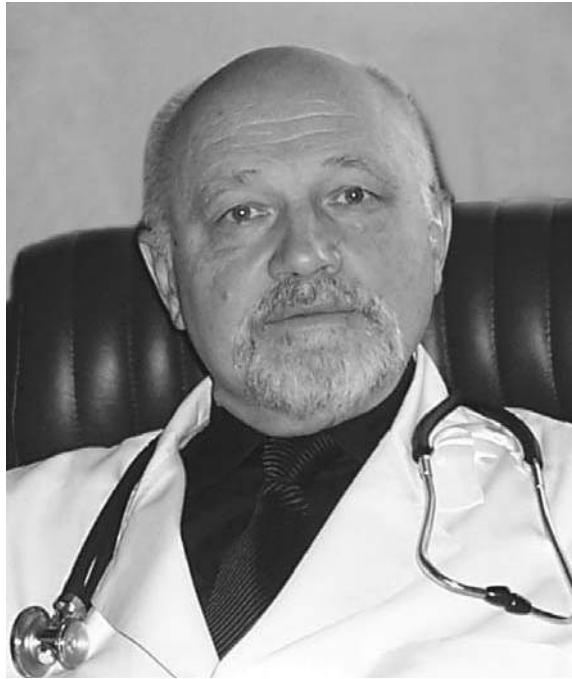
LECTURES

- 40 **I. Katerenchuk, I. Tsuhanenko, O. Katerenchuk**
Efficacy and Safety of the Low-molecular Heparin in Treatment and Prevention of the Acute Coronary Syndrome
- 47 **A. Svintsitskyi**
Functional Dyspepsia: Current Approaches to Diagnosis and Treatment

LITERATURE REVIEWS

- 54 **O. Katerenchuk**
The Possible Pathological Role of Endogenous Cannabinoid System in Heart Failure Syndrome

62 REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

Розпочинаємо видання нового часопису "Львівський клінічний вісник", у якому колектив має на меті раз на квартал друкувати наукові праці провідних клініцистів за всіма напрямами клінічної медицини, клінічної фармації та фармакотерапії.

Викликом сьогодення є каталізована "по-українськи" спеціалізація, що призвело до виникнення ситуації, коли можливості клінічної медицини мінімізовані. Діагностувати стан хворої людини, ефективно її лікувати можуть лише деякі медики, які репрезентують "стару школу" клініцистів. Надмірно вузька й передчасна спеціалізація випускників медичних навчальних закладів суперечить концепції трактування хвороби з позиції цілісності людського організму й відповідно успішного лікування.

За задумом головного редактора та його однодумців, що увійшли до редакційної колегії та ради і представляють Україну, Європу та Північну Америку, саме такий формат часопису допоможе клініцистам різних фахів інтегруватися та обмінюватися науковою інформацією, яка допоможе успішно розв'язувати численні гострі проблеми сучасної медицини.

Праці, присвячені оригінальним клінічним дослідженням, приклади з клінічної практики, огляди сучасної літератури, інформація про з'їзди, конференції, конгреси, симпозіуми, ювілейні дати, нові лікувальні засоби сприятимуть інформованості членів медичної громади, підвищенню їхньої кваліфікації, а отже, підвищенню якості надання медичної допомоги хворим.

До друку приймаються праці українською, російською, англійською, німецькою мовами. Наклад часопису дасть змогу донести цю інформацію до всіх, хто її потребує.

З найщирішими побажаннями успішної праці,

головний редактор часопису
професор *Абрагамович Орест Остапович*



С. М. Чуклін¹, О. Б. Гранат²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит

Вступ. Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) у світі зростає впродовж останніх років, головним чином через споживання алкоголю [10, 32].

Важкий ГП характеризується виникненням панкреонекрозу, місцевими ускладненнями та системною органною дисфункцією [1, 17] і становить близько 20,0 % усіх випадків ГП.

Невзажаючи на успіхи в інтенсивній терапії, рання смертність від ГП залишається високою [5, 17].

Передчасна активація внутрішньоклітинних протеаз підшлункової залози відома як одна з найраніших подій у патогенезі ГП [28], але, крім процесів автоперетравлювання, важкість захворювання на початковій стадії ГП залежить від активування лейкоцитів [26] і синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [9]. Різноманітні медіатори запального каскаду, зокрема, цитокіни [9], вільні радикали кисню [18], хемокіни [24], Ca²⁺ [12], фактор активації тромбоцитів [16], аденоzin [30], субстанція P [27], активування лейкоцитів [26] і ендотеліальних клітин [8, 33], ішемія підшлункової залози [20], визначені як важливі чинники в патогенезі гострого некротичного панкреатиту та його системних ускладнень.

Основна ланка в патогенезі ГП – перехід від місцевого запалення до системного, що зумовлює важкість перебігу захворювання. Медіатори запальної відповіді, яких синтезують активовані макрофаги, нейтрофіли та інші клітини організму, є визначальними у виникненні ССЗВ, що характеризує початкові стадії ГП, та у посиленні запальних змін у підшлунковій залозі й прилеглих

тканинах. Експериментальні та клінічні спостереження показують, що прозапальні цитокіни залучені до виникнення місцевих і, особливо, системних ускладнень у хворих на ГП [1, 5, 9].

Зміни у спланхнічних артеріях за гострого некротичного панкреатиту є наслідком вивільнення прозапальних цитокінів і вазоактивних медіаторів, які залучають до патологічного процесу лейкоцити й активують ендотелій судин. Усе це призводить до ендотеліальної і мікроциркуляційної дисфункції. Водночас вільні радикали кисню та експресія молекул адгезії спричиняють стаз у дрібних судинах. Порушення мікроциркуляції є важливим кроком від легкого (збережена мікроциркуляція, набряковий панкреатит) до важкого перебігу захворювання.

Після початку ГП збереження або нормалізація мікроциркуляції підшлункової залози може запобігти подальшому некрозу тканин, що сприяє зменшенню ускладнень і летальності.

Мета дослідження: визначити патогенетичну роль прозапальних цитокінів, молекул адгезії і Е-селектину у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий некротичний панкреатит.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 53 хворих (жінок – 20, чоловіків – 33 у віці від 20 до 77 років) на ГП під час шпиталізації і 17 практично здорових осіб (контрольна група), тотожних за віком і статтю. Діагноз ГП ґруntувався на результатах об'єктивного обстеження, біохімічних показниках (концентрація панкреатичної амілази і ліпази перевищувала референтні лаборатор-

ні показники більш ніж утричі), результатах ультрасонографічного обстеження і/або комп'ютерної томографії. У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію ГП, прийняту в Атланті (США) 1992 р. [6], із запропонованими змінами робочої групи з перегляду класифікації ГП, прийнятими 2007 р. й опублікованими 2008 р. [23]. У 25 хворих діагностовано набряковий ГП (легкий), у 28 – некротичний (важкий).

Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA [31]. Важкість панкреатиту хворих визначали за критеріями J. N. C. Ranson [21].

Для визначення інтерлейкіну (ІЛ)-6 використали комерційний набір фірми „Boehringer Mannheim” (ФРН), ІЛ-18 – набір фірми „Medical and Biological Laboratories Co., Ltd” (Японія), міжклітинної молекули адгезії (ICAM-1) і Е-селектину – набори фірми „Diaclone” (Франція). Оптичну щільність вимірювали на стриповому імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303+ (Awareness Technology, США).

Стандартні для хворих на ГП біохімічні показники визначали на аналізаторах Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd, Швейцарія), HumaLyzer 3000 (Human GmbH, ФРН), COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics Ltd, Швейцарія).

Ультрасонографію виконували ультразвуковими апаратами SSA-660A XARIO (Toshiba Medical System, Японія), SonoAce 9900 (Samsung Medison, Республіка Корея). За оцінкою доплерівського спектра визначали кількісні параметри кровоплину в артерійних судинах:

- пікову систолічну швидкість кровоплину (Vсист) – максимальну швидкість кровоплину в судині в систолу;
- кінцеву діастолічну швидкість кровоплину (Vдіаст) – максимальну швидкість кровоплину в судині в кінці діастоли;
- індекс периферійного опору (індекс резистентності, IP) – відношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровоплину до пікової систолічної швидкості: IP = (Vсист – Vдіаст)/Vсист.

Протокол дослідження був схвалений університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінської декларації; інформовану згоду отримано від усіх пацієнтів до початку дослідження.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M), стандартного

відхилення (SD). Різницю між незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney. Використовували також критерій χ^2 Pearson. Різницю вважали істотною при $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз Spearman із обчисленням R, дисперсійний аналіз (ANOVA).

Результати й обговорення. У хворих на ГП під час шпиталізації виявлено збільшення ІЛ-6 і ІЛ-18 у 12,11 і 2,02 рази відповідно (табл.1). Проте диференційованою оцінкою за окремими формами ГП констатовано істотне підвищення обох прозапальних цитокінів лише в разі гострого некротичного панкреатиту, тоді як ІЛ-18 достовірно не підвищувався у хворих на набряковий панкреатит. Водночас середні значення ІЛ-6 і ІЛ-18 у хворих на гострий некротичний панкреатит суттєво перевищували показники хворих із легким ГП у 4,25 і 1,84 рази відповідно.

Таблиця 1
Рівень інтерлейкінів 6, 18 ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП, пг/мл

Досліджу-вані показники	Групи обстежених			
	Контроль (n = 9)	ГП	Набряко-вий ГП	Некротичний ГП
Інтерлейкін-6	33,76 ± 8,36 (n = 17)	408,84 ± 426,37* (n = 17)	150,37 ± 80,00* (n = 17)	639,61 ± 476,65** (n = 17)
Інтерлейкін-18	279,22 ± 106,87 (n = 9)	564,99 ± 283,14* (n = 9)	564,99 ± 283,14* (n = 9)	720,25 ± 271,65** (n = 9)

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);

** – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,01$).

ІЛ-6 є плейотропним цитокіном, який відіграє важливу роль у регуляції запальної відповіді. У крові ІЛ-6 зв'язується з різними білками, зокрема, С-РП, фрагментами комплементу C3b і C4b, розчинними рецепторами ІЛ-6 і 2-макроГлобуліном. Ці циркулюючі комплекси можуть відігравати роль резервуара для ІЛ-6, який вивільняється з них під впливом відповідних сигналів і виявляє свої біологічні властивості [14, 15].

ІЛ-6 модулює як місцеве, так і системне запалення. Тому ІЛ-6 може призвести до виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. Нами визначено, що рівень ІЛ-6 істотно корелював лише з виникненням печінкової дисфункції ($F=4,4953$; $p=0,04369$) у разі гострого некротичного панкреатиту, проте не залежав від її ступеня.

ІЛ-6 можуть продукувати клітини запалення в стінці судин. Він своєю чергою індукує експресію печінкових гострофазових субстанцій, у тому числі С-РП, г-фібриногену, антіотензиногену [7].

Проте чіткого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-6 і концентрацією С-РП в крові хворих на гострий панкреатит не спостерігається.

Синтез ІЛ-6 підвищується у відповідь на ангіотензин II, цитокіни, оксидаційний стрес і ушкодження судин [2], а тому може брати участь у змінах спланхнічних судин у випадку ГП. ІЛ-6 синтезується клітинами в адвенції судин і використовується як індикатор судинного запалення [7]. Iversen P. O. зі співавт. [13] досліджували вплив ІЛ-6 на судинний тонус у ізольованих людських артеріальних і венозних сегментах із різних органів. Вони виявили, що ІЛ-6 індукує скорочення артеріальних (але не венозних) сегментів.

Відзначено особливості кореляційної залежності між концентрацією ІЛ-6 і змінами кровоплину в спланхнічних судинах: достовірна пряма кореляція з піковою систолічною швидкістю лише у верхній брижовій артерії ($R=0,502941$, $p=0,047063$), проте з індексом резистентності в усіх артеріях – загальній печінковій ($R=0,532845$, $p=0,033574$), селезінковій ($R=0,511125$, $p=0,043028$) і верхній брижовій ($R=0,563200$, $p=0,023107$).

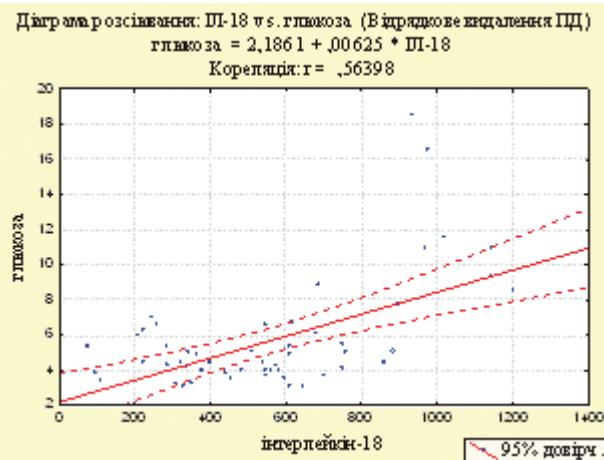
ІЛ-18 також є дуже потужним прозапальним цитокіном. Він призводить до активації нейтрофілів, синтезу вільних радикалів кисню, вивільнення цитокінів [4].

Концентрація ІЛ-18 достовірно залежала від оцінки за критеріями Ranson важкості перебігу ГП ($F=7,38330$; $p=0,00001$). Визначено, що рівень ІЛ-18 у хворих на ГП вірогідно корелює з виникненням легеневої ($F=12,03400$; $p=0,00107$), ниркової ($F=10,95100$; $p=0,00172$) і, особливо, метаболічної дисфункції ($F=52,4550$; $p<0,0001$). Спостерігалася істотна кореляційна залежність між концентрацією ІЛ-18 і виникненням синдрому поліорганної дисфункції ($F=22,98800$; $p=0,00001$), а також летальністю ($F=12,07700$; $p=0,00105$) у хворих на ГП. У цьому випадку визначений чіткий прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози в крові та концентрацією ІЛ-18 ($R=0,396577$, $p=0,003283$; $r=0,563980$) (див. рисунок).

Доведено, що ІЛ-18 індукує експресію ІЛ-6, ІЛ-8, ICAM-1 і матричних металопротеїназ у гладком'язових клітинах судин, ендотеліальних клітинах і макрофагах [11]. Тому ми визначили залежність між ІЛ-18 і ІЛ-6 у крові хворих на ГП, але не знайшли чіткої кореляційної залежності.

ІЛ-18 самостійно, через активування оксидаційного стресу або матричні металопротеїназ, може змінювати функцію ендотеліальних клітин судин і спричинювати артеріальний вазоспазм [22].

Констатовано чітку пряму кореляційну залежність між концентрацією ІЛ-18 і змі-



Кореляційна залежність між концентрацією глюкози та інтерлейкіну-18 у крові хворих на гострий панкреатит.

нами кровоплину в спланхнічних судинах. Рівень ІЛ-18 достовірно корелював із піковою систолічною швидкістю в загальній печінковій артерії ($R=0,589102$, $p=0,016342$), селезінковій ($R=0,547865$, $p=0,028022$) і верхній брижовій артеріях ($R=0,504783$, $p=0,046131$), а також з індексом резистентності в загальній печінковій ($R=0,524375$, $p=0,037051$) та верхній брижовій ($R=0,573230$, $p=0,020271$) артеріях .

Оскільки ІЛ-18 [3] та ІЛ-6 [25] спроможні активувати ендотеліальні клітини до експресії молекул адгезії, у хворих на ГП визначали молекули адгезії – Е-селектин і ICAM-1.

У процесах міграції лейкоцитів через ендотелій та їх адгезії важливу роль відіграє молекула адгезії Е-селектину, яка експресується на поверхні активованих ендотеліальних клітин після прозапального стимулу. У разі панкреатиту підвищується також екс-

Таблиця 2
Рівень Е-селектину і ICAM-1 ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП, нг/мл

Досліжу- вані показ- ники	Групи обстежених			
	Контроль (n = 9)	ГП	Набряко- вий ГП	Некротич- ний ГП
Е-селектин	$59,41 \pm 23,87$	$142,12 \pm 75,38^*$ (n = 43)	$109,22 \pm 41,19^*$ (n = 20)	$170,74 \pm 46,21^{**}$ (n = 23)
ICAM-1	$114,44 \pm 20,04$	$207,53 \pm 53,38^*$ (n = 53)	$183,36 \pm 46,71^*$ (n = 25)	$229,11 \pm 89,33^{**}$ (n = 28)

Примітки: * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$);
** – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).

пресія ICAM-1 на нейтрофілах і моноцитах/макрофагах. Ці молекули адгезії є маркерами ендотеліальної дисфункції, а тому можуть відігравати суттєву роль у патогенезі ГП.

У хворих на ГП в крові під час шпиталізації виявлено підвищення розчинних молекул адгезії (табл. 2). Це особливо характерне для гострого некротичного панкреатиту і може свідчити про зачленення цих молекул до пошкодження органів, що властиве для важкого перебігу ГП.

ICAM-1 є молекулою адгезії, яка експресується на ендотеліальних клітинах і опосередковує адгезію лейкоцитів до ендотелію та їх подальше проникнення в органи. Пригнічення ICAM-1 поліпшує мікроциркуляцію підшлункової залози і запобігає виникненню близькавичного запалення та некрозу [19, 29].

Концентрація ICAM-1 корелювала з виникненням у хворих на ГП ниркової ($F=60,974$; $p<0,00001$) і метаболічної ($F=10,226$; $p=0,00238$) дисфункції, а отже, й синдрому поліорганної дисфункції ($F=8,96540$; $p=0,00424$). Визначено, що вміст ICAM-1 вірогідно зворотно корелював із кількістю лімфоцитів ($R= -0,302387$, $p=0,029345$) у крові хворих на ГП, і прямо – з концентрацією креатиніну ($R=0,498830$, $p=0,000144$) та С-РП ($R=0,594060$, $p=0,025084$), що свідчить про участь ICAM-1 у процесах запалення та ураження нирок.

Виявлено достовірну залежність між концентрацією ICAM-1 і важкістю ГП за критеріями Ranson ($F=3,2831$, $p=0,0090$), а також між ICAM-1 і ступенем ниркової дисфункції за шкалою SOFA ($F=24,76300$, $p<0,00001$).

Водночас слід зазначити, що рівень ICAM-1 достовірно корелював зі змінами в кровоплині у вісцеральних судинах, зокрема, з піковою систолічною швидкістю у загальній печінковій ($R=0,802061$, $p=0,000186$), селезінковій ($R=0,764581$, $p=0,000562$) і верхній брижовій ($R=0,768212$, $p=0,000509$) артеріях, а також з індексом резистентності ($R=0,527422$, $p=0,035770$; $R=0,608824$, $p=0,012315$; $R=0,736152$, $p=0,001148$ відповідно) у них.

Е-селектин синтезують клітини ендотелію внаслідок запального ушкодження тканини (наприклад інфікування), і він сприяє рекрутменту нейтрофілів з циркулюючої крові до місця ушкодження. Він опосередковує прикріплення нейтрофілів крові до запаленого ендотелію і переважно є в незначній кількості на ендотеліальних клітинах судин. Однак після стимуляції ендотелію, наприклад, цитокінами або деякими продуктами бактеріального розпаду, які активують фактор транскрипції NF- κ B, Е-селектин утворюється у великій кількості та експресується на клітинній поверхні.

За допомогою дисперсійного однофакторного аналізу з'ясовано, що рівень Е-селектину вірогідно корелює з виникненням легеневої ($F=29,9360$, $p<0,0001$), ниркової

($F=18,42400$, $p=0,00011$) і метаболічної ($F=13,56200$, $p=0,00068$) дисфункції у хворих на ГП, а також із виникненням синдрому поліорганної дисфункції ($F=24,15100$, $p=0,00001$) і летальністю ($F=4,302600$, $p=0,004437$). Концентрація Е-селектину також чітко корелювала з інфікуванням панкреонекрозу ($F=6,45560$, $p=0,01497$).

Вміст Е-селектину в плазмі крові хворих на ГП підвищувався відповідно до збільшення пунктів за критеріями Ranson ($F=7,3070$, $p=0,00004$).

Водночас рівень Е-селектину вірогідно прямо корелював з концентрацією глюкози ($R=0,348780$, $p=0,021893$) і С-РП ($R=0,654545$, $p=0,028865$).

Слід зазначити, що концентрація Е-селектину підвищувалася паралельно до зростання концентрації ІЛ-18 ($R=0,477189$, $p=0,001214$).

Одночасно констатовано, що рівень розчинного Е-селектину також може впливати на спланхнічний кровоплин у хворих на ГП, оскільки визначено істотну пряму кореляційну залежність між концентрацією Е-селектину і піковою систолічною швидкістю кровоплину в загальній печінковій ($R=0,838249$, $p=0,000095$) і селезінковій ($R=0,689902$, $p=0,004424$) артеріях, а також індексом резистентності в загальній печінковій ($R=0,710321$, $p=0,003002$) і верхній брижовій ($R=0,759862$, $p=0,001012$) артеріях.

Прозапальні цитокіни опосередковують ушкодження органів своєю дією на ендотелій судин і лейкоцити через підвищення експресії молекул адгезії, які свою чергою призводять до ролінгу, адгезії, агрегації і трансміграції лейкоцитів у зачленені тканини. Цитокіни стимулюють мембрани ендотеліальних клітин і викликають підвищення синтезу селектинів, які зв'язуються з лейкоцитами через відповідні рецептори. Це призводить до ролінгу лейкоцитів по стінках посткапілярних венул. Активація міжклітинних молекул адгезії (ICAM – intercellular adhesion molecule) і молекул адгезії судинних клітин (VCAM – vascular cell adhesion molecule) на ендотеліальних клітинах сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію судин і їх трансміграції у тканини. Клітини запалення реагують на початкові події вивільненням ферментів і активних форм кисню, які викликають ушкодження тканин.

Висновки. У хворих на ГП підвищується в крові рівень прозапальних цитокінів, молекул адгезії, Е-селектину, які спричиняють ендотеліальну дисфункцію і порушення мікроциркуляції. У разі гострого некротичного панкреатиту це зумовлює органну недостатність.

Список літератури

1. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C.W. Imrie, P. A. Banks // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1127–1151.
2. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice / A. I. Recinos, W. LeJeune, H. Sun [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 194. – P. 125–133.
3. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF κ B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways / J. C. M. Morel, C. C. Park, J. M. Woods, A. E. Koch // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 37069–37075.
4. A role for IL-18 in neutrophil activation / B. P. Leung, S. Culshaw, J. Gracie [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 2879–2886.
5. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan failure and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M. D. Duff, S. J. Wigmore [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 738–744.
6. Bradley E. L., 3rd A Clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley 3rd // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
7. Brasier A. R. The nuclear factor- κ B-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation / A. R. Brasier // *Cardiovascular Research.* – 2010. – Vol. 86. – P. 211–218.
8. Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients / S. Chooklin // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – Vol. 8. – P. 186–192.
9. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis inflammatory response in acute pancreatitis / M. L. Malmstrom, M. B. Hansen, A. M. Andersen [et al.] // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41. – P. 271–277.
10. Ellis M.P. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation / M. P. Ellis, J. J. French, R. M. Charnley // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 74–80.
11. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis / N. Gerdes, G. K. Sukhova, P. Libby [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 245–257.
12. Frick T. W. The role of calcium in acute pancreatitis/ T. W. Frick // *Surgery.* – 2012. – Vol. 152. – Suppl.1. – P. 157–163.
13. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors / P. O. Iversen, A. Nicolaysen, K. Kvernebo [et al.] // *Pflügers Arch.* – 1999. – Vol. 439. – P. 93–100.
14. Identification of α_2 -macroglobulin as a carrier protein for IL-6 / T. Matsuda, T. Hirano, S. Nagasawa, T. Kishimoto // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 148–152.
15. Interleukin-6 in the injured patients: Marker of injury or mediator of inflammation? / W. L. Biffl, E. E. Moore, F. A. Moore, V. M. Peterson // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P. 647–664.
16. Miranda C. J. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: Systematic review of current evidence / C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreatology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 119–123.
17. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – P. 813–820.
18. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol / J. Escobar, J. Pereda, A. Arduini [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – P. 122–130.
19. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy / E. Klar, K. Messmer, A. L. Warshaw, C. Herfarth // *Br. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1205–1210.
20. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis / Y. Tsuji, K. Hamaguchi, Y. Watanabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1155–1162.
21. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. C. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – Vol. 139. – P. 69–81.
22. Rabkin S. W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / S. W. Rabkin // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. – Vol. 6. – P. 192–199.
23. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>.
24. Role of CCL-2, CCR-2 and CCR-4 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury / J. L. Frossard, S. Lenglet, F. Montecucco [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 387–393.
25. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment / M. Romano, M. Sironi, C. Toniatti [et al.] // *Immunity.* – 1997. – Vol. 6. – P. 315–325.
26. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis / A. Abdulla, D. Awla, H. Thorlacius, S. Regnär // *J. Leukoc. Biol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 975–982.
27. Role of protein kinase C in caerulein induced expression of substance P and neurokinin-1-receptors in murine pancreatic acinar cells / Y. H. Koh, R. Tamizhselvi, S. Moochhala [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15. – P. 2139–2149.
28. Sah R. P. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis / R. P. Sah, P. Garg, A. K. Saluja // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 507–515.
29. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1 / J. Werner, K. Z'graggen, C. Fernández-del Castillo [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229. – P. 834–840.
30. The acinar-ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis / P. Hegyi, S. Pandol, V. Venglovecz, Z. Rakonczay Jr. // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 544–552.
31. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
32. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, G. I. Papachristou // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1096–1103.
33. Zhu H. H. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis / H. H. Zhu, L. L. Jiang // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2554–2560.

Стаття надійшла до редакції журналу 11.10.2012 р.

**Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії
у виникненні судинних порушень
і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит**

С. М. Чуклін, О. Б. Гранат

Основна ланка в патогенезі гострого панкреатиту – перехід місцевого запалення до системного, що зумовлює важкість перебігу захворювання. Порушення мікроциркуляції та ендотеліальна дисфункція є важливим кроком від легкого перебігу захворювання до важкого.

Обстежено 53 хворих на гострий панкреатит (28 – важкий, 25 – легкий). Визначали інтерлейкін-6, інтерлейкін-18, ICAM-1 і Е-селектин у плазмі крові. Кровоплин у вісцеральних артеріях оцінювали за допомогою ультрасонографічної доплерографії.

З'ясовано, що у хворих на гострий панкреатит підвищується в крові рівень прозапальних цитокінів і молекул адгезії. Їх рівень корелює з виникненням органної дисфункції і порушеннями у спланхнічному кровоплині.

Ключові слова: гострий панкреатит, прозапальні інтерлейкіни, молекули адгезії, спланхнічний кровоплин, органна дисфункція.

**The Role of Proinflammatory Cytokines
and Adhesion Molecules in Vascular
Disorders and Organ Dysfunction in Acute Pancreatitis Patients**

S. Chooklin, O. Hranat

The main component in the pathogenesis of acute pancreatitis is the transition from local to the system inflammation that causes the severity of disease. Changes of microcirculation and endothelial dysfunction are an important step from mild to severe disease.

The study involved 53 acute pancreatitis patients (28 – severe, 25 – mild). We measured interleukin-6, interleukin-18, ICAM-1 and E-selectin in the blood plasma. Flow in the visceral arteries was assessed with the help of the Doppler sonography.

It was determined that the levels of proinflammatory cytokines and adhesion molecules increase in the blood of acute pancreatitis patients. Their level correlates with the organ dysfunction and disturbances in splanchnic blood flow.

Key words: acute pancreatitis, inflammatory interleukins, adhesion molecules, splanchnic blood flow, organ dysfunction.



О. М. Радченко, Л. І. Пилипів

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у пацієнтів з високим рівнем особистісної тривожності

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) зберігає провідну позицію у списку найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи. У Рекомендаціях Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2011) визначені основні чинники ризику, що впливають на прогноз у хворих на ГХ [7]: вік, серцево-судинні захворювання в анамнезі, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, підвищений рівень глюкози в плазмі крові та низка інших. Водночас досі остаточно не з'ясовано вклад психоемоційних розладів як у виникнення хвороби, так і в її прогресування, хоча науковці обговорюють взаємозв'язок між психоемоційним статусом пацієнтів і перебігом ГХ, частотою загострень, комплаєнсом та ефективністю лікування, якість життя пацієнтів [3, 9, 10, 12, 13, 15].

За результатами низки досліджень, пацієнти з ГХ характеризуються високим рівнем тривожності [1, 13] та депресії [2, 12], які значно погіршують якість життя [2]. Одні дослідники вважають, що для таких хворих характерні коморбідність тривоги та депресії і пряма кореляція між їх рівнями [2], а інші – що домінують тривожні розлади, а частота істинної депресії не перевищує 3,0 % [1, 4]. Зміни психоемоційного статусу у пацієнтів з ГХ щораз частіше асоціюють із ризиком виникнення ускладнень та високої смертності від серцево-судинних захворювань [9, 12].

За деякою інформацією тривожність впливає на різні патофізіологічні процеси в організмі, зокрема, на вуглеводневий та ліпідний обмін, коагуляцію, ендотеліальну функцію, варіабельність серцевого ритму, виникнення атеросклерозу та ремоделювання лівого шлуночка [10, 12]. У літературі описано збільшення товщини комплексу

інтима-медіа у практично здорових людей з високим рівнем тривожності [11]. Попри все, особливості перебігу ГХ за умов порушень психоемоційної сфери вивчені недостатньо.

Мета дослідження. Визначення психоемоційного статусу пацієнтів із ГХ та характеристика особливостей перебігу ГХ у осіб з високим рівнем тривожності.

Матеріали і методи. Обстежено 70 хворих на ГХ віком 33–81 рік (середній вік $61,1 \pm 1,4$ року), серед них 47 жінок (67,1 %) та 23 чоловіків (32,9 %). Середня тривалість ГХ становила $9,6 \pm 0,7$ року. Додатково до стандартного обстеження проведено анкетування з використанням шкали самооцінки Спілбергера – Ханіна [6] для оцінки реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності, які оцінювали як низькі (менш ніж 30 балів), помірні (31–45 балів) чи високі (46 балів і більше). Контрольну групу склали 18 здорових волонтерів середнім віком $33,4 \pm 3,3$ року. Результати опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel 2007 з використанням t-критерію Стьюдента; результати наведені у вигляді середніх значень і стандартної похибки середніх значень ($M \pm m$), рівень істотності $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Загалом у хворих на ГХ спостерігається високий рівень ОТ ($49,7 \pm 1,0$ балів) та РТ ($46,3 \pm 0,9$ балів), порівняно з контрольною групою ($40,2 \pm 2,1$ та $35,1 \pm 1,6$ балів; обидва $p < 0,01$). І у дослідній, і у контрольній групах рівень ОТ істотно перевищував рівень РТ (обидва $p < 0,05$). Серед усіх хворих на ГХ

низький рівень ОТ взагалі не спостерігали, помірний – виявлено у 21 пацієнта (30,0 %; $40,0 \pm 0,8$ балів), високий – значно частіше – у 49 (70,0 %; $53,9 \pm 0,7$ балів). Порівняно з контрольною групою істотно частіше фіксували високий рівень як ОТ, так і РТ. Методом кореляційного аналізу Пірсона визначено, що показники ОТ прямо корелювали з показниками рівня РТ ($r = 0,37$; $p < 0,01$).

Пацієнтів поділили за рівнями ОТ на дві групи: до І групи увійшли хворі з помірним рівнем ОТ, а до ІІ – з високим. Групи не відрізнялись за віком ($58,3 \pm 2,6$ року і $62,2 \pm 1,6$ року; $p > 0,05$) і тривалістю ГХ ($7,6 \pm 1,4$ року і $10,5 \pm 0,8$ року; $p > 0,05$). Кризовий перебіг ГХ частіше спостерігався у пацієнтів ІІ групи ($40,8 \pm 7,0$ % проти $9,5 \pm 6,4$ %; $p < 0,05$), що супроводжувалось істотно вищими значеннями систолічного ($168,9 \pm 3,3$ мм рт. ст. та $157,1 \pm 2,8$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) та діастолічного артеріального тиску ($98,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. та $92,8 \pm 1,8$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). У обох групах було найбільше хворих з надлишковою масою тіла ($33,3 \pm 10,3$ % та $47,0 \pm 7,1$ %; $p > 0,05$), ожиріння III ступеня зафіксовано лише у ІІ групі ($8,2 \pm 3,9$ % проти 0,0 %; $p < 0,05$). Співвідношення обводів талії та стегон у обох групах однаково перевищувало норму ($1,03 \pm 0,02$ та $1,04 \pm 0,01$; $p > 0,05$). Серед супутніх хвороб у пацієнтів ІІ групи частіше домінував цукровий діабет 2-го типу ($28,6 \pm 6,4$ % проти $9,5 \pm 6,4$ %; $p < 0,05$). За частотою інших супутніх хвороб групи істотно не відрізнялися.

Найчастіше хворі скаржились на задишку під час навантаження та загальну слабкість, а найрідше – на шум у вухах та мерехтіння "мушок" перед очима (табл. 1). У ІІ групі частіше траплялися практично всі

Таблиця 1

Частота виявлення основних скарг у хворих на ГХ з помірним та високим рівнем ОТ, %

Основні скарги	І група	ІІ група	p
Загальна слабкість	$66,7 \pm 10,3$	$71,4 \pm 6,4$	$> 0,05$
Підвищена пітливість	0,0	$26,5 \pm 6,8$	$< 0,05$
Безсоння, переривання сну	$57,1 \pm 10,8$	$73,5 \pm 6,8$	$> 0,05$
Біль голови	$52,4 \pm 10,9$	$67,3 \pm 6,7$	$> 0,05$
Запаморочення	$47,6 \pm 10,9$	$63,2 \pm 6,9$	$> 0,05$
Нудота	$23,8 \pm 9,3$	$14,3 \pm 5,0$	$> 0,05$
Шум у вухах	$4,8 \pm 4,7$	$12,2 \pm 4,7$	$> 0,05$
Мерехтіння "мушок" перед очима	0,0	$4,1 \pm 2,8$	$> 0,05$
Дискомфорт за грудиною	$47,6 \pm 10,9$	$36,7 \pm 6,9$	$> 0,05$
Серцебиття під час навантаження	$9,5 \pm 6,4$	$34,7 \pm 6,8$	$< 0,05$
Задишка під час навантаження	$76,2 \pm 9,3$	$87,8 \pm 4,7$	$> 0,05$

скарги, крім нудоти та відчуття дискомфорту за грудиною, які реєструвалися переважно у пацієнтів з нижчою ОТ. Припускаємо, що це може бути зумовлено особливостями вегетативної іннервації, проте це потребує подальших досліджень. У хворих з високою ОТ істотно частіше виявляли підвищенну пітливість ($26,5 \pm 6,3$ % проти 0,0 %; $p < 0,05$) та серцебиття під час навантаження ($34,7 \pm 6,8$ % проти $9,5 \pm 6,4$ %; $p < 0,05$).

За значеннями параметри периферійної крові обох груп істотно не відрізнялися, лише рівень гемоглобіну був істотно вищим у І групі ($141,0 \pm 2,1$ г/л проти $134,4 \pm 2,5$ г/л; $p < 0,05$). Серед хворих ІІ групи спостерігався трохи вищий рівень лейкоцитів ($p > 0,05$), проте частота лейкоцитозу у них була істотно вищою ($20,4 \pm 5,8$ % проти $4,8 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$), що може свідчити про вищу активність синдрому запалення за умов високої ОТ. Порівняння значень основних скринінгових біохімічних показників у хворих на ГХ з помірним і високим рівнем ОТ показало, що у пацієнтів ІІ групи виявився істотно вищим рівень глюкози крові натоще ($6,7 \pm 0,3$ ммоль/л проти $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,05$). Хоча за середніми значеннями холестерину та β -ліпопротеїдів групи суттєво не відрізнялися, за частотою виявлення відхилень вмісту холестерину від норми різниця між групами більш виражена: у хворих ІІ групи частіше виявляли дуже низький ($< 3,6$ ммоль/л, $8,2 \pm 3,9$ % та 0,0 %; $p < 0,05$) і дуже високий ($> 7,2$ ммоль/л; $22,4 \pm 6,0$ % та $4,8 \pm 4,7$ %; $p < 0,05$) рівень холестерину.

За результатами електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження обидві групи істотно не відрізнялися, лише лівий індекс Соколова –

Таблиця 2
Ехокардіографічні показники у хворих на ГХ з помірним і високим рівнем ОТ

Показник	I група	ІІ група	p
Правий шлуночок, см	$2,4 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	$> 0,05$
Міжшлуночкова перегородка, см	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$> 0,05$
Лівий шлуночок, діастола, см	$5,2 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1$	$< 0,05$
Стінка лівого шлуночка, діастола	$1,20 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,03$	$> 0,05$
Фракція викиду, %	$59,4 \pm 1,6$	$58,0 \pm 1,2$	$> 0,05$
Діаметр висхідної аорти, см	$3,6 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$> 0,05$
Ліве передсердя, см	$4,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$> 0,05$
Індексована маса міокарда лівого шлуночка	$169,6 \pm 12,4$	$172,7 \pm 8,9$	$> 0,05$
Відносна товщина стінки лівого шлуночка	$0,50 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,01$	$< 0,01$

Лайонса у II групі був істотно більшим ($22,0 \pm 1,3$ мм проти $18,0 \pm 1,5$ мм; $p < 0,05$). Результати ехокардіографії (ЕхоКГ) (табл. 2) показали у пацієнтів I групи істотно більший кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, тоді як у пацієнтів II групи – більший розмір відносної товщини стінки лівого шлуночка ($p < 0,01$). Тобто за умов помірної вираженості ОТ переважає диллятація, а за умов високої ОТ – гіпертрофія. Це підтверджується також тим, що у пацієнтів II групи значно частіше траплялись концентричне ремоделювання ($8,2 \pm 3,9$ % проти 0,0 %, $p < 0,05$) та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка ($81,6 \pm 5,5$ % та $57,1 \pm 10,8$ %, $p < 0,05$).

Отже, виокремимо додаткові чинники ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із високим рівнем ОТ: високий рівень артеріального тиску, абдомінальне ожиріння, підвищений рівень глюкози, часта гіпо- або гіперхолестеринемія, частіше виявлення цукрового діабету. До них слід

віднести також більш часту концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, яку зараз визнано причиною несприятливого прогнозу та найменшого виживання [5, 8, 14].

Висновки. Визначення рівня ОТ, що є простим і інформативним, дає змогу прогнозувати характер перебігу ГХ. У хворих на ГХ із високим рівнем ОТ частіше спостерігаються кризовий перебіг ГХ, вищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, скарги на підвищену пітливість і серцебиття під час фізичних навантажень, ожиріння III ступеня, в аналізі периферійної крові – лейкоцитоз і анемія, вищий рівень глюкози, дуже низький і дуже високий рівень загального холестерину. За умов високої ОТ визначають більший індекс Соколова–Лайонса на ЕКГ, менший кінцево-діастолічний розмір, але більшу відносну товщину стінки лівого шлуночка на ЕхоКГ, частіше трапляються концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

Список літератури

1. Антонышева О. В. Профиль личности, тревожные и депрессивные расстройства у больных артериальной гипертензией / О. В. Антонышева, В. И. Козловский // Вестник ВГМУ. – 2010. – № 2. – С. 49–54.
2. Корнацький В. М. Особливості емоційного стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В. М. Корнацький, І. В. Третяк, В. В. Чаплінська // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 55–59.
3. Кравченко А. М. Работа, стрес и артериальная гипертензия / А. М. Кравченко // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 15–18.
4. Нейрогуморальные и психоэмоциональные аспекты гипертонической болезни / С. С. Бунова, Н. Н. Карловская, А. М. Винжегина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 4. – С. 341–346.
5. Радченко Г. Д. Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати ретроспективного 5-річного дослідження) // Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 54–62.
6. Райгородский Р. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Р. Я. Райгородский. – Самара: Изд. дом "Бахрах-М", 2002. – С. 59–63.
7. Рекомендациі Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / С. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, І. М. Горбась [та ін.]. – К.: ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска", 2011. – С. 8.
8. Свіщенко С. П. Гемодинамічні предиктори несприятливого прогнозу у хворих з есенціальною гіпертензією / С. П. Свіщенко, О. Г. Купчинська, Л. І. Зелененська // Український кардіологічний журнал. -2007. – № 5. – С. 91–94.
9. Тревожно-депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях / Т. В. Довженко, М. В. Семиглазова, В. Н. Краснов [и др.] // Доктор.ру. – 2010. – № 4. – С. 39–47.
10. Усенко А. Г. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин в зависимости от психосоматического статуса и оптимизации лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.16 "Патологическая физиология" / А. Г. Усенко. – Новосибирск. – 2007. – 15 с.
11. Шаврин А. П. Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с увеличением толщины комплекса интима-медиа и развитием сосудистого микровоспаления / А. П. Шаврин, В. Б. Головской // Клиницист. – 2011. – № 4. – С. 17–21.
12. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions / S. U. Shah, A. White, S. White [et al.] // Postgrad Med. J. – 2004. – Vol. 80. – N 12. – P. 683–689.
13. Prevalence of anxiety disorders in patients with essential hypertension / G. Vetere, L. Ripaldi, E. Ais et al. // Vertex. – 2007. – Vol. 18. – N 71. – P. 20–25.
14. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. Devereux, K. Wachtell, E. Gerdts [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – N 19. – P. 2350–2356.
15. The role of anxiety and emotional stress as a risk factor in treatment-resistant hypertension / M. Greenage, B. Kulaksizoglu, M. Cilingiroglu [et al.] // Current Atherosclerosis Reports. – 2011. – Vol. 13. – N 2. – P. 129–131.

Стаття надійшла до редакції журналу 18.10.2012 р.

Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у пацієнтів з високим рівнем особистісної тривожності

О. М. Радченко, Л. І. Пилипів

Гіпертонічна хвороба супроводжується психоемоційними розладами різного ступеня. З метою визначення вираженості тривоги та її впливу на перебіг гіпертонічної хвороби обстежено 70 хворих. З'ясовано, що у 70,0 % пацієнтів є високий рівень тривожності й значно більше чинників ризику серцево-судинних ускладнень (вищі рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску, частіше виявлення гіперглікемії, гіпо- та гіперхолестеринемії, частіше виникнення концентричної гіпертрофії лівого шлуночка), ніж у пацієнтів з помірним рівнем тривожності.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, особистісна тривожність, серцево-судинні ускладнення.

Peculiarities of the Hypertension Course in Patients with high Level of Anxiety

O. Radchenko, L. Pylypiv

Hypertension is accompanied by psycho-emotional disorders of different expression level. With the purpose of determining the intensity of anxiety and its influence on the hypertension course 70 patients have been examined. It has been found out that 70,0 % of patients have a high level of anxiety and have significantly more risk factors for cardiovascular complications (higher levels of systolic and diastolic blood pressure, often detection of hyperglycemia, hypo- and hypercholesterolemia, more often development of concentric left ventricular hypertrophy) than patients with moderate level of anxiety.

Key words: hypertension, personal anxiety, cardiovascular complications.



О. В. Денесюк

Вінницький національний медичний
університет імені М. І. Пирогова

Ендотеліальна дисфункція та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

Вступ. Актуальною проблемою сучасної кардіології є вивчення ендотеліальної функції та функціонально-структурних змін артерій, особливо у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), у яких атеросклеротичний процес уражає насамперед артерії еластичного типу (аорта) і дещо менше – м'язового (плечова артерія) [1, 2, 4, 6].

Недостатньо вивченими є порушення ендотеліальної функції та ремоделювання артерій у випадку ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема, з коморбідною АГ [3, 5].

Мета роботи: вивчити ендотеліальні та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію (НС) з коморбідною АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 143 чоловіків з НС та коморбідною АГ (табл 1).

Середній вік обстежених $55,30 \pm 0,63$ років. САТ у них був $163,20 \pm 1,50$ ммрт.ст., ДАТ – $101,10 \pm 0,67$ ммрт.ст. Тривала АГ, відповідно до інформації з анамнезу, $9,62 \pm 0,55$ років, ІХС – $6,30 \pm 0,40$ років. $60,1\%$ з них перенесли один ІМ, $15,4\%$ – два ІМ і більше. СН за класифікацією NYHAII ФК діагностована у $15,4\%$, III ФК – у $84,6\%$. Хронічна аневризма серця була у $11,2\%$, перенесений інсульт в анамнезі – у $2,8\%$.

У хворих на НС з коморбідною АГ виявлено такі порушення ритму та провідності серця: синусова тахікардія – у $14,0\%$, шлуночкова екстрасистолія за класифікацією Лауна II–V ФК – у $4,9\%$, блокада лівої ніжки пучка Гіса – у $4,2\%$.

Діагностична констеляція включала: загальний аналіз крові та сечі; коагулограму, визначення рівнів аспартатамінотрансферази

Таблиця 1
Характеристика хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

Показники	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Нестабільна стенокардія з коморбідною АГ	143	100,0
Тривалість АГ, років ($M \pm m$)	$9,62 \pm 0,55$	
Тривалість ІХС, років ($M \pm m$)	$6,30 \pm 0,40$	
Середній вік, років	$55,30 \pm 0,63$	
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст.	$163,20 \pm 1,50$	
Діастолічний АТ (ДАТ), мм рт.ст.	$101,10 \pm 0,67$	
Перенесено один інфаркт міокарда (ІМ)	86	60,1
Перенесено два ІМ і більше	22	15,4
Серцева недостатність (СН) за класифікацією NYHAII функціонального класу (ФК)	22	15,4
СН за класифікацією NYHAIII ФК	121	84,6
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	6	4,2
Синусова тахікардія	20	14,0
Шлуночкова екстрасистолія за класифікацією Лауна II–V ФК	7	4,9
Хронічна аневризма серця	16	11,2
Перенесений інсульт	4	2,8

зи, аланинамінотрансферази, білірубіну, креатиніну, сечовини в крові, а для виключення ІМ – інколи рівень тропоніну I; ЕКГ, ЕхоКГ.

Для вивчення функціональних властивостей a. brachialis використовували доплерехокардіографію. Зміни діаметра судин оцінювали на ехокардіографі SONOACE 6000C фірми “Medison” датчиком 7,5–10,0 МГц згідно з інструкцією [8]. Визначали початковий діаметр плечової артерії, реакцію на гіпе-

ремію, яку трактували як ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД). Результати проби оцінювали між 30-ю та 90-ю секундами після зняття манжетки, яка попередньо була накладена навколо плеча і до кінця 5-ї хвилини зупиняла кровоплин. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) визначали після 15–20 хв відпочинку і приймання таблетки нітрогліцерину. Діаметр судин вимірювали через 3 та 5 хв. Нормальними вважали розширення діаметра плечової артерії на 10,0 % через 90,0 с під час реактивної гіперемії та на 20,0 % через 5 хв після приймання нітрогліцерину.

Для оцінки загальної податливості артерій використано запропоноване вивчення відношення пульсового артеріального тиску (ПАТ) до ударного об'єму [9], який назвали індексом жорсткості аорти (ІЖА) [5, 6].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення ендотеліальної функції та функціонально-структурних змін у судинах хворих на НС з коморбідною АГ наведені в табл. 2.

Таблиця 2
Показники змін жорсткості аорти, ендотеліальної функції та ремоделювання плечової артерії у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

№ з/п	Показники	Здорові N = 20	Хворі N = 143	p
1	ПАТ, мм рт.ст.	45,5 ± 2,15	61,12 ± 1,17	p<0,001
2	ІЖА	0,61 ± 0,03	0,76 ± 0,016	p<0,001
3	ЕЗВД плечової артерії, %	12,85 ± 0,66	0,98 ± 0,11	p<0,001
4	ЕНВД плечової артерії, %	22,54 ± 1,92	15,07 ± 0,31	p<0,001
5	Товщина інтимо-медійного комплексу (ТИМК) плечової артерії, мм	0,82 ± 0,003	0,95 ± 0,007	p<0,001

В останні роки переглядається роль ПАТ у виникненні жорсткості артерій та гемодинамічних порушень. Доведено, що у випадку підвищення ПАТ збільшується постнавантаження лівого шлуночка і настають порушення коронарного кровоплину. ПАТ, за сучасними поглядами, є одним із головних гемодинамічних предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень [5].

У літературі є багато доказів, що не тільки центральний ПАТ, а й виміряний у плечової артерії, є незалежним чинником ризику. Фремінгемське дослідження продемонструвало, що у пацієнтів із АГ віком понад 50 років ПАТ є кращим предиктором IХС, ніж САТ і ДАТ. ПАТ має незалежне значення у пацієнтів старшого віку для прогнозу повторного ІМ та СН [6, 7]. Величина ПАТ залежить від тривалості АГ, частоти серцевих

скорочень, рівня загального холестерину в сироватці крові [5, 6].

Останнім часом доведено, що прогностичне значення має величина ПАТ, особливо в аорті, навіть у разі субклінічної стадії виникнення атеросклерозу [1].

У обстежених нами хворих з НС, поєднаною з АГ (табл. 2), ПАТ суттєво підвищений ($p<0,001$), а також суттєво збільшений ($p<0,001$) ІЖА, що свідчить про підвищення жорсткості аорти внаслідок підвищення САТ, ДАТ і ПАТ ($p<0,001$).

Важливого значення надають вивченю ендотеліальної функції судин у хворих з ураженнями системи кровообігу. Відповідно до загальноприйнятих уявлень, суттєво функціонально-структурних змін артерій у випадку АГ є поєднання ендотеліальної дисфункції з гіпертрофією гладком'язових клітин резистивних судин. Доведено, що ендотеліальна дисфункція виникає під впливом психоемоційних стресів, несприятливої екологічної ситуації і метаболічних чинників (порушення ліпідного обміну) в осіб з генетичною склонністю, а гіпертрофія – внаслідок підвищення загального периферійного опору судин [2].

Дослідження ЕЗВД та ЕНВД після проби з нітрогліцерином у плечової артерії хворих на НС з коморбідною АГ виявило їх суттєве зниження ($p<0,001$), що свідчить про наявність у них ендотеліальної дисфункції – однієї з першопричин виникнення атеросклерозу.

У разі важкої АГ виникає гіпертрофічне ремоделювання – збільшення відношення ТИМК до внутрішнього діаметра. У великих артеріях товщина медії збільшується без істотного звуження їх діаметра. Пружно-elas-тичні властивості судин більше залежать від віку, ніж від зниження еластичних властивостей артерій.

Процес ремоделювання судин визначається їх типом. Так, у артеріях м'язового типу процес ремоделювання відбувається головним чином у результаті потовщення та ущільнення стінки, а в артеріях еластично-го типу переважають інволютивні склеродегенеративні зміни.

Структурні зміни (ремоделювання) в артеріях успішно можна оцінювати за величиною ТИМК.

У хворих на НС з коморбідною АГ товщина інтимо-медійного комплексу в плечової артерії достовірно збільшена ($p<0,001$), що свідчить про ремоделювання у ній.

Висновки. 1. У хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією збільшується жорсткість аорти, що зумовлюється підвищенням САТ, ДАТ і ПАТ.

2. У цієї категорії хворих спостерігається ендотеліальна дисфункція зі зниженням ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії, в результаті чого настають структурні зміни в артеріях.

3. У хворих на нестабільну стенокардію, поєднану з артеріальною гіпертензією, збільшена ТІМК, внаслідок ремоделювання і зміни структури в плечовій артерії.

Список літератури

- Адзерихо И. Э. Артериальная гипертензия: упругоэластичные свойства крупных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И. Э. Адзерихо // Медицинские новости. – 2010. – № 10. – С. 24–30.
- Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии / С.А. Бойцов, А.Н. Рогоза // Терапевтический архив. – 2011. – №9. – С. 5–8.
- Денисюк В. І. Значення ендотеліальної функції у розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 6-місячної терапії / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – №11 (2/1). – С. 630–632.
- Денисюк В. І. Судинорухлива функція плечової артерії у хворих на ішемічну хворобу серця з часто рецидивуючою формою фібріляції передсердь / В. І. Денисюк, О. В. Ковалчук // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2. – С. 61–65.
- Радченко Г. Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37–43.
- Сіренко Ю. М. Пружноеластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 4 (6). – С. 52–67.
- Antikainen R. Systolic blood pressure isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and allcause mortality in the midleaged population / R. Antikainen, P. Josilahti, J. Tuomilehto // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 577–583.
- Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, D.J. Spiegelhalter [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111–1115.
- Chemla L. Total arteriol compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans / D. Chemla, J.L. Hebert, C. Coirault [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 278. – P. 500–505.

Стаття надійшла до редакції журналу 25.12.2012 р.

Ендотеліальна дисфункція та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

О. В. Денесюк

Обстежено 143 хворих чоловіків, що страждають на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією. Середній вік хворих – 55,3 років. Перенесли один інфаркт міокарда 60,1 % пацієнтів, два і більше – 15,4 %. З'ясовано, що у них збільшений індекс жорсткості аорти, підвищений систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск, знижена ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатація, збільшена товщина інтимо-медійного комплексу, виникають ремоделювання та зміна структури плечової артерії.

Ключові слова: нестабільна стенокардія з коморбідною артеріальною гіпертензією, ендотеліальна дисфункція, ремоделювання плечової артерії.

Endothelial Dysfunction, Functional Structural Changes in the Vessels in Patients with the Unstable Angina with Arterial Hypertension

O. Denesiuk

143 sick men suffering from the unstable angina with arterial hypertension were examined. The average age of the patients was 55, 3 years. The number of the patients who had one myocardial infarction makes up 60, 1 %, two and more infarctions – 15, 4 % of patients. In patients suffering from the unstable angina with the arterial hypertension was defined the increase in the index of rigidity of aorta, increase of the systolic, diastolic and pulse blood pressure, decrease of the endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation, increase in the thickness of intima-media complex, development, remodeling and change of structure of the humeral artery.

Key words: unstable angina with arterial hypertension, endothelial dysfunction, humeral artery remodeling.



О. М. Радченко, О. Р. Слаба

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму

Вступ. Епідеміологічні дослідження про демонстрували, що бронхіальну астму (БА) в різних країнах мають 3,0–12,0 % працездатного населення. Вважається, що до 2025 р. БА виникне ще у 100–150 млн осіб [1]. Ще одна тенденція стану здоров'я населення – зростання кількості людей з надмірною масою тіла та ожирінням. Дослідження, проведені в Україні, показали, що серед осіб віком понад 45 років 52,0 % потерпають від ожиріння, а 33,0 % – від надлишкової маси. Лише 13,0 % дорослого населення України мають нормальну масу тіла [2]. Стандартизований за віком показник поширення надлишкової маси тіла становить 33,0 % для чоловіків та 27,0 % – для жінок. Саме тому останнім часом особливу увагу привертає проблема перебігу хвороб у людей із надлишковою масою тіла та ожирінням. Зростання поширеності БА та ожиріння серед населення зумовлює високу ймовірність їх поєднання. Ще у 80-х роках ХХ ст. на основі результатів епідеміологічних досліджень виявлено, що ожиріння призводить до появи респіраторних симптомів [4]. Деякі дослідження показують також, що БА частіше трапляється у людей з надлишковою масою тіла [9], а хворі з надлишковою масою в 2,5 разу частіше скаржаться на задишку, частіше вживають ліки й потребують тривалішої шпиталізації [7]. У програмі "Глобальна стратегія лікування та профілактики БА – перегляд 2007" [1] наголошується на доцільноті зниження маси тіла в разі ожиріння для профілактики БА.

Розглядається декілька можливих механізмів взаємозв'язку ожиріння та БА: торакодіафрагмальний механізм [4], менший, ніж у пацієнтів із нормальнюю масою, калібр дихальних шляхів, [12], зміна скоротливої здатності дихальних м'язів із

подовженням вдиху та видиху, що призводить до гіперреактивності бронхів [11]. Особлива роль у патогенезі БА, поєднаної із ожирінням, відводиться вісцеральній жировій тканині, яка продукує низку гормонально активних речовин – адипокінів (лептин, адіпонектин, резистин, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін- (ІЛ) 6 тощо) [6], які беруть участь у вуглеводневому та ліпідному обміні, регулюючи процесів запалення та імунного гомеостазу [3]. Найбільш відомим серед адипокінів є лептин, проте інформація про його кількість і патогенетичне значення у випадку БА відсутня, що вимагає подальших досліджень.

Мета роботи: визначити рівень лептину в крові у хворих на БА з різною масою тіла та проаналізувати зміни показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів залежно від його рівня.

Матеріали і методи. На базі алергологічного відділення 1-ї клінічної лікарні м. Львова проведено комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження 20 хворих на БА (12 чоловіків віком від 18 до 59 років, та 8 жінок віком від 24 до 80 років), згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Рівень лептину плазми визначали методом ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу з використанням реактиву "DRG Лептин ELISA" (Німеччина). ФЗД досліджували за допомогою комп'ютерного спріографа ("Пневмоскрин"), параметри порівнювали з нормативними показниками за віком, статтю і масою тіла. Масу тіла, зріст та індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле. За надмірну масу тіла приймали ІМТ 25,0–29,9 кг/м², за ожиріння – 30,0 кг/м² і більше. Результати

опрацьовані методом варіаційної статистики за допомогою стандартних програм, інформація подана як середнє арифметичне вибірки (M) \pm середня похибка (m). За рівень істотності приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Серед хворих на БА з нормальнюю масою тіла ($n = 5$) середнє значення рівня лептину становило $5,40 \pm 1,70$ нг/мл, що відрізняється від вмісту в пацієнтів із надмірною масою ($n = 10$; $17,60 \pm 4,10$ нг/мл; $p < 0,05$) та ожирінням ($n = 5$; $50,60 \pm 12,04$ нг/мл; $p < 0,05$). У всіх пацієнтів з нормальнюю масою тіла рівень лептину в плазмі був у межах норми, тоді як у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням трапляється як підвищений ($60,0 \pm 11,0$ %), так і нормальній його рівень ($40,0 \pm 11,0$ %). Щодо вмісту лептину зафіксовано гендерну відмінність: у чоловіків він становив $12,10 \pm 3,60$ нг/мл, у жінок – $28,80 \pm 1,20$ нг/мл ($p < 0,05$), хоча за ІМТ різниці не спостерігали ($28,8 \pm 1,2$ кг/м² у чоловіків і $29,2 \pm 1,0$ кг/м² у жінок; $p > 0,05$). Виявлено також гендерна різниця за тривалістю БА: чоловіки хворіли довше (19 років проти 12; $p < 0,05$).

Отже, нормальній рівень лептину спостерігався у 55,0 % хворих на БА (І група), а підвищений – у 45,0 % (ІІ група). Аналіз відносних показників ФЗД у хворих з різним рівнем лептину показав, що зі збільшенням його кількості закономірно зменшувалися всі параметри (табл.1).

Таблиця 1

Показники ФЗД у хворих на БА залежно від рівня лептину

Показники ФЗД, норма, %	I група, 5-15 нг/мл	ІІ група, >15 нг/мл	t	p
ФЖМЛ > 80,0	$71,2 \pm 6,4^*$	$29,0 \pm 6,2^*$	2,15	<0,05
ЖМЛ _{вд} > 80,0	$67,2 \pm 5,7^*$	$48,0 \pm 6,5^*$	2,22	<0,05
ОФВ1 > 80,0	$54,3 \pm 5,3$	$40,9 \pm 4,7$	1,88	>0,05
ОФВ/ФЖМЛ > 85,0	$77,2 \pm 4,1$	$79,8 \pm 7,0$	0,32	>0,05
ІТ > 85,0	$75,8 \pm 1,3$	$77,6 \pm 5,9$	0,30	>0,05
СОШ _{25,0} > 70,0	$34,6 \pm 6,4$	$25,8 \pm 2,1$	1,32	>0,05
ПОШ > 70,0	$48,4 \pm 7,7^*$	$27,9 \pm 4,3^*$	2,32	<0,05
МОШ _{25,0>65,0}	$34,6 \pm 6,4$	$24,6 \pm 3,6$	1,24	>0,05
МОШ _{50,0>50,0}	$37,7 \pm 5,9$	$25,3 \pm 2,2$	1,97	>0,05
МОШ _{75,0>55,0}	$47,6 \pm 3,6$	$54,8 \pm 7,9$	0,84	>0,05

Примітки. * – розбіжність між I і ІІ групами істотна ($p < 0,05$).

ФЖМЛ – форсована життєва місткість легень; ЖМЛ_{вд} – життєва місткість легень на вдиху; ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ІТ – індекс Тіффно; СОШ_{25,0-75,0} – середня об'ємна швидкість форсованого видиху за період від 25,0 до 75,0 % ФЖМЛ; ПОШ – пікова об'ємна швидкість; МОШ_{25,0-75,0} – максимальна об'ємна швидкість руху повітря на рівні 25,0, 50,0, 75,0 % ФЖМЛ.

У пацієнтів із гіперлептинемією ФЖМЛ була істотно нижчою, ніж за умов нормальної кількості лептину ($71,2 \pm 6,4$ % проти $29,0 \pm 6,2$ %, $p < 0,05$), що супроводжувалось істотним зниженням ЖМЛ_{вд} ($67,2 \pm 5,7$ % проти $48,0 \pm 6,5$ %; $p < 0,05$), та ПОШ ($48,4 \pm 7,7$ % та $27,9 \pm 4,3$ %; $p < 0,05$). Ці результати свідчать про більш виражені рестриктивні та обструктивні зміни у хворих із підвищеним рівнем лептину. Ймовірно, це зумовлено здатністю лептину стимулювати виділення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, який бере безпосередню участь у фіброгенезі та ремоделюванні дихальних шляхів, оскільки описані рецептори до лептину в легеневій тканині [13], а гормон, хоч і в незначній кількості, продукується альвеолярними інтерстиціальними фіробластами [10].

Основним критерієм бронхообструктивного синдрому є об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Тому ми визначали рівень лептину у хворих із різним ступенем бронхообструкції, поділивши пацієнтів за рівнем ОФВ₁ на дві підгрупи: із обструктивними змінами важкого (ОФВ₁ < 60,0 %) та легкого і середнього (ОФВ₁ ≥ 60,0 %) ступенів. За віком, гендерним складом, тривалістю БА та ІМТ підгрупи істотно не відрізнялися. У хворих із ОФВ₁ < 60,0 % рівень лептину був істотно вищим, ніж у підгрупі з ОФВ₁ ≥ 60,0 % – $28,60 \pm 8,50$ нг/мл проти $11,80 \pm 5,50$ нг/мл ($p < 0,05$). Це ще раз засвідчує, що високий рівень лептину має негативний вплив на вираженість бронхообструктивного синдрому, що може бути наслідком активації запального процесу в бронхах через посилення вивільнення медіаторів запалення, передусім ІЛ-6, фактора некрозу пухлин- α , ІЛ-8, ростового онкогену- α [8].

Висновки. Виявлено підвищення рівня лептину в плазмі крові у хворих на БА із надмірною масою тіла ($17,60 \pm 1,70$ нг/мл) та ожирінням ($50,63 \pm 12,04$ нг/мл; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з нормальнюю масою тіла ($5,40 \pm 1,70$ нг/мл; $p < 0,05$). У хворих на БА жінок рівень лептину був істотно вищим, ніж у чоловіків ($28,80 \pm 1,20$ нг/мл і $12,10 \pm 3,60$ нг/мл; $p < 0,05$). У хворих із гіперлептинемією констатовано закономірне зниження усіх показників ФЗД, значення ФЖМЛ, ЖМЛ_{вд} та ПОШ були істотно нижчими, ніж за умов нормальної кількості лептину.

Під час поділу пацієнтів за вираженістю бронхообструкції виявлено істотно вищі рівні лептину у хворих на БА з важким бронхообструктивним синдромом ($28,60 \pm 8,50$ нг/мл проти $11,80 \pm 5,50$ нг/мл; $p < 0,05$).

Список літератури

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2008. – 106 с.
2. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти ожиріння в Україні / І. М. Горбась // Матеріали міжнародної конференції "Дискусійні питання діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів у пацієнтів з ожирінням". – К., 2009. – С. 33–37.
3. Лептин та його роль у внутрішній патології / О. М. Радченко, О. Р. Слаба, Н. С. Бек, Л. М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – № 4. – С. 102–107.
4. Огородова Л. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л. М. Огородова, Е. С. Куликов, Е. Л. Тимошина // Терапевтический архив. – 2007. – № 10 (69). – С. 32–34.
5. Скибчик В. А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2 типу / В. А. Скибчик // Український медичний часопис. – 2009. – Т. 69. – № 1. – С. 72–76.
6. Dixon A. E. Adipokines and asthma / A. E. Dixon // Chest. – 2009. – Vol. 135. – P. 255–256.
7. Enfield K. Asthma, obesity and type 2 diabetes – mechanisms, management and prevention / K. Enfield, M. Shim, G. Sharma // Diabetes voice. – 2009. – Vol. 54. – P. 30–33.
8. Luheshi G. N. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 / G. N. Luheshi, J. D. Gardner, D. A. Rushforth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – N 12. – P. 7047–7052.
9. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever /A. Loerbros, C. Apfelbacher, M. Amelang [et al.] // Annals of Epidemiology. – 2008. – Vol.18. – P. 283–289.
10. Sato A. Leptin does not influence surfactant synthesis in fetal sheep and mice lungs / A. Sato, A. Schehr, M. Ikegami // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2011. – Vol. 300. – P. 498–505.
11. Shore S.A. Obesity and asthma: Possible mechanisms / S.A. Shore // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol.121. – P.1087–1092.
12. The effects of body weight on airway caliber / G. G. King, N. J. Brown, C. Diba [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2005. – N 25. – P. 896–901.
13. The effect of obesity on chronic respiratory diseases; pathophysiology and therapeutic strategies / M. Poulin, M. Doucet, C. Major [et al.] // Can. Med. Assoc. J. – 2006. – N 174. – P. 1293–1299.

Стаття надійшла до редакції журналу 21.10.2012 р.

Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму

О. М. Радченко, О. Р. Слаба

Визначено рівень лептину в крові у 20 хворих на бронхіальну астму, проаналізовано зміни показників функції зовнішнього дихання у пацієнтів залежно від його рівня. В усіх пацієнтів з нормальнюю масою тіла він був у межах норми, а у $60,0 \% \pm 11,0$ хворих з надмірною масою тіла та ожирінням – підвищений. Серед хворих з нормальнюю масою тіла ($n = 5$) рівень лептину становив $5,4 \pm 1,7$ нг/мл, що істотно відрізняється від його рівня у пацієнтів із надлишковою масою тіла ($n = 10$) та ожирінням ($n = 5$) – $17,61 \pm 4,1$ нг/мл і $50,6 \pm 12,04$ відповідно. Порівняння рівня лептину у чоловіків та жінок показало істотні гендерні відмінності: у чоловіків середній показник становив $12,13 \pm 3,6$ нг/мл, у жінок – $28,8 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$). Зі збільшенням рівня лептину в крові прогресивно зменшувалися усі показники функції зовнішнього дихання. У пацієнтів із гіперлептинемією фактична життєва місткість легень була значно нижчою, ніж у групі пацієнтів з нормальним рівнем лептину, що супроводжувалось істотним зниженням життєвої місткості легень на вдиху, пікової об'ємної швидкості.

Ключові слова: бронхіальна астма, лептин, ожиріння, функція зовнішнього дихання.

Blood Leptin and the External Respiration Function in Patients with Bronchial Asthma

O. Radchenko, O. Slaba

The level of leptin in the blood of 20 patients with bronchial asthma has been determined and the changes of the indices of external respiration function depending on its level have been analyzed. It has been found that all the patients with normal body weight had normal limits of leptin and $60,0 \% \pm 11$ overweight patients and patients with obesity had increased parameters. Among the patients with normal weight ($n = 5$) the level of leptin was $5,4 \pm 1,7$ ng/ml, which is significantly different from its level in overweight patients ($n = 10$) and patients with obesity ($n = 5$) – $17,6 \pm 4,1$ ng/ml and $50,6 \pm 12,04$ respectively. When comparing the level of leptin in men and women significant gender differences were noted: for men the average index was $12,1 \pm 3,6$ ng/ml and for women – $28,8 \pm 1,2$ ng/ml ($p < 0,05$). We showed that with the increasing of the levels of leptin in blood all the parameters of LF were progressively decreasing. Patients with high levels of leptin had significantly lower levels of FVC, VC and PEF.

Key words: asthma, leptin, obesity, lung function.



**Я. Е. Варес¹, В. М. Горак²,
А. В. Філіпський¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² 1-ша Львівська міська комунальна поліклініка імені Князя Лева

Переломи лобового синуса: сучасна стратегія діагностично-лікувальної тактики

Переломи лобового синуса, незважаючи на доволі низьку частоту їх виникнення, є однією з найбільш складних проблем сучасної черепно-щелепно-лицевої хірургії, а стратегії їх лікування – контролерзйні. Складна анатомічна будова синуса, близькість життєво важливих органів (мозку, очного яблука, порожнини носа), потреба в застосуванні спеціального діагностичного обладнання, високий ризик виникнення інтра-та післяопераційних ускладнень – лише деякі чинники, які підкреслюють важкість ушкодження, визначають його прогноз і вимагають мультидисциплінарного підходу до діагностично-лікувального процесу вказаної категорії потерпілих.

За повідомленнями зарубіжних фахівців [3, 5, 8, 12, 13], переломи лобового синуса становлять 5,0–15,0 % усіх травм щелепно-лицевої ділянки і, залежно від сили агента, що травмує, можуть маніфестиувати як незначною деформацією, так і множинним поєднаним пошкодженням, яке зачіпає лобову кістку, очні ямки, основу черепа та внутрішньочерепний вміст. Із огляду на значну міцність лобової кістки, її переломи належать до т. зв. високоенергетичних пошкоджень, які переважно є наслідком дорожньо-транспортних пригод, значно рідше – побутових інцидентів чи спортивної діяльності. Більшість потерпілих з переломами лобового синуса – чоловіки віком 30–40 років [5, 6, 12, 14].

Метою цієї роботи було узагальнення літературної інформації та власного досвіду хірургічного лікування пацієнтів із травматичними переломами лобового синуса.

Матеріали і методи дослідження. Здійснено аналіз фахових літературних повідомлень та історій хвороб 18 пацієнтів (17 чоловіків та 1 жінка віком 18–45 років) з переломами лобового синуса, які перебували

на лікуванні у відділеннях щелепно-лицевої хірургії, нейрохірургії та оториноларингології Львівської обласної клінічної лікарні та Львівської міської лікарні швидкої медичної допомоги впродовж 2005–2011 рр.

Результати та їх обговорення. Не зупиняючись на особливостях анатомічної будови лобового синуса, яка достатньо висвітлена у фаховій літературі [2, 9, 12], зауважимо, що сучасні стратегії вибору лікувальної тактики за умов травматичних пошкоджень лобового синуса ґрунтуються на ретельній оцінці п'яти клінічно-рентгенологічних параметрів: цілісності передньої, задньої стінок синуса та носо-лобової западини, наявності розривів твердої мозкової оболонки з витіканням спинномозкової рідини та наявності уламків. Ізольовані переломи передньої стінки трапляються у близько 33,0 % випадків, у 67,0 % випадків спостерігається комбінація пошкоджень декількох стінок синуса, а у двох третин потерпілих переломи лобового синуса поєднуються з пошкодженнями інших кісток лицевого скелета [12].

Під час обстеження пацієнта з підозрою на перелом кісток лобового синуса звертають увагу на супутні пошкодження м'яких тканин лобової ділянки, деформації верхнього орбітального краю та лобової кістки, присутність крововиливів, біль під час пальпації та чутливість у ділянці іннервації верхнього очничного нерва. Обов'язковим є проведення тестів на виявлення ліквореї, наприклад, відомої проби "подвійної плями", або "носової хустинки". Комп'ютерна томографія з тривимірною реконструкцією сьогодні є стандартом у діагностиці переломів лобового синуса [12]. Аксіальні проекції дають інформацію про стан передньої та задньої стінок синуса, корональні дають змогу візуалізувати його

дно та склепіння очної ямки, а сагітальні – носо-лобову западину та природну протоку синуса.

У разі підозри на перелом задньої стінки синуса та носо-лобової западини важливо зробити ендоскопічну ревізію синуса, яку ми проводили за допомогою ендоскопічного обладнання "Storz" (Німеччина) за наведеною нижче відомою методикою [7, 11]. Під місцевою інфільтраційною анестезією розтинають шкірні покриви та окістя у ділянці верхньомедіального кута очної ямки завдовжки близько 1,0 см і створюють трепанаційний отвір у проекції синуса діаметром 4,0–5,0 мм. Після висічення слизової оболонки синуса та аспірації його вмісту (слизу, крові) у трепанаційний отвір вводиться 30° ендоскоп і проводиться огляд порожнини синуса.

Відповідно до наведених вище особливостей пошкодження анатомічних структур лобового синуса представники Всесвітньої асоціації черепно-щелепно-лицевого остеосинтезу (AO CMF) сформулювали алгоритм лікувальної тактики, який передбачає різні методики операційних втручань, оскільки показання до консервативного лікування (обсервації) обмежуються лише ізольованими переломами передньої або задньої стінок лобового синуса без значного (< 1,0–2,0 мм) зміщення фрагментів та пошкодження носо-лобової западини.

Суттєве (> 2,0 мм) зміщення фрагментів із кістковими уламками є підставою для їх відкритої репозиції та фіксації. Операція здійснюється під загальним знеболенням за обов'язкової письмової інформованої згоди пацієнта після усвідомлення ним потенційних ризиків втручання у вигляді кровотечі, інфікування, парестезії, ліквореї, порушення зору, косметичних недоліків тощо. Із косметичної точки зору найбільш вдалим операційним доступом до лобового синуса є зигзагоподібний коронарний (бітемпоральний) розтин у межах волосяної частини голови (рис. 1), за латеральних пошкоджень синуса доцільно робити розтин у межах



Рис. 1. Зигзагоподібний коронарний (бітемпоральний) операційний доступ до лобового синуса.



Рис. 2. Надбрівний операційний доступ до лобового синуса. брови з відповідного боку (рис. 2). Наявні рани м'яких тканин також можна використовувати для створення адекватної візуалізації операційного поля. Розтину в проекції природних зморщок чола чи перенісся у вигляді "хвоста чайки" рекомендовано [12] уникати з огляду на виникнення післяопераційних рубців та анестезію лобової ділянки.

Анатомічна репозиція кісткових фрагментів передньої стінки лобового синуса, які часто "вклинилися" у прилеглу кісткову тканину, вимагає значних зусиль. Зазвичай у щілину перелому вводять распатор або кістковий гачок та підважують зміщений уламок (рис. 3). Ефективним є введення у зміщений уламок 2,0 мм титанового гвинта

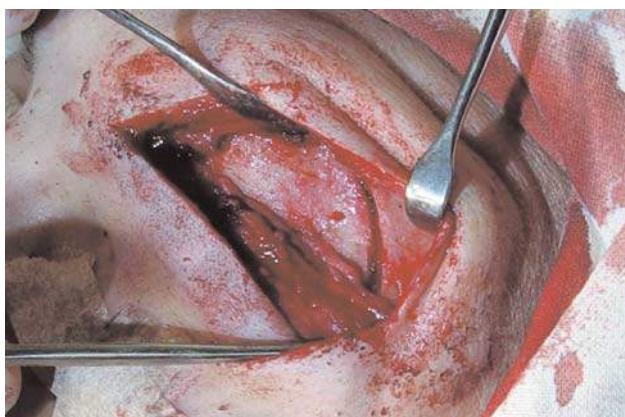


Рис. 3. Репозиція кісткового фрагмента за допомогою распатора.



Рис. 4. Репозиція кісткового фрагмента за допомогою анкерного гвинта.

й використання його як анкера для маневрування зміщеним кістковим фрагментом (рис. 4) [10].

Досягши необхідної "мобілізації" кісткового уламка, в щілину перелому вводять 30° ендоскоп та здійснюють ретельну ревізію порожнини синуса, зокрема, носо-лобової западини і природного отвору синуса. Слизову оболонку в проекції щілини перелому слід повністю видалити, щоб уникнути ускладнень у вигляді мукоцеле. Пізніше кісткові фрагменти укладаються на місце та фіксуються 1,0-мм чи 1,5-мм титановими пластинами та гвintами. Для заповнення (ізоляції) невеликих кісткових дефектів чи щілин між фрагментами зарубіжні науковці [12] рекомендують застосовувати гідроксіапатитний цемент або пасту, хоча ми з цією метою з успіхом використовуємо виготовлені за власною методикою мембрани зі збагаченого тромбоцитами фібрину [1].

Як приклад лікування пацієнтів з переломами лобового синуса методом відкритої репозиції та остеосинтезу наводимо клінічний випадок. Хворий Р., 1988 р.н., шпиталізований у відділення щелепно-лицевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні 12.01.2012 р. зі скаргами на западіння м'яких тканин у ділянці верхнього краю очної ямки та лобової ділянки зліва, крововилив у очну ямку зліва, порушення чутливості шкіри в ділянці іннервації верхнього очничного нерва. На підставі клінічно-рентгенологічного обстеження з зауваженням фахівців суміжних спеціальностей – щелепно-лицевого хірурга, оториноларинголога, нейрохірурга, офтальмолога сформульовано діаг-

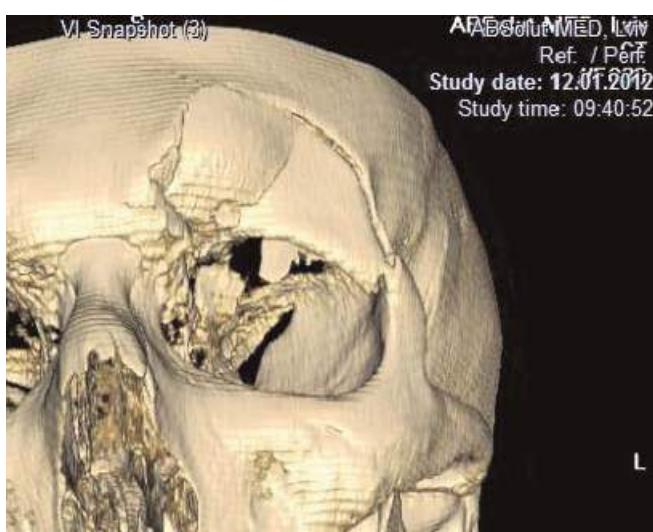


Рис. 5. Фрагмент комп'ютерної томографії хворого Р. під час шпиталізації.

ноз: травматичний уламковий перелом передньої стінки лобового синуса, перелом верхньої стінки очної ямки, гемосинуїт (рис. 5).

17.01.2012 р. під загальним знеболенням проведено операцію відкритої репозиції та

фіксації кісткових фрагментів лобового синуса за наступною методикою: після депіляції у ділянці брови зліва та антисептичної санації операційного поля проведено лінійний розтин шкіри, підшкірної клітковини й окістя в проекції надбрівної дуги (рис. 6) та

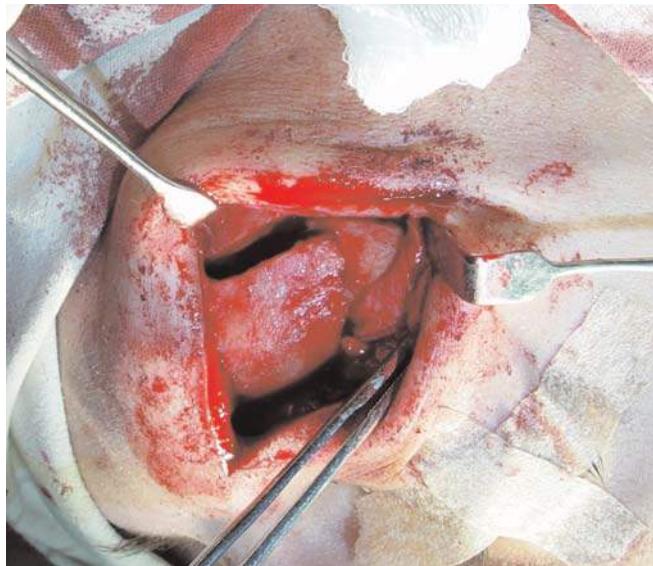


Рис. 6. Візуалізація ділянки пошкодження операційним розтином у проекції брови.



Рис. 7. Видалення кісткового уламка з метою ендоскопічної ревізії порожнини синуса.

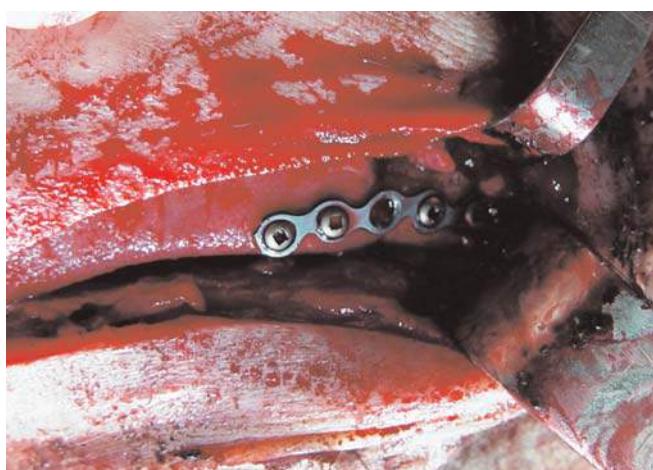


Рис. 8. Фіксація кісткового фрагмента титановими міні-пластинами.

візуалізовано ділянку травматичного пошкодження. Видалено кістковий уламок, що лежав вільно, згустки крові та пошкоджену слизову оболонку синуса та здійснено ретельну ендоскопічну ревізію з використанням 30° ендоскопа "Storz" (рис. 7). Перевірено цілісність верхнього очничного нерва, прохідність природного отвору синуса та видалено кістковий уламок, що вільно лежав, розміром 0,5x0,5 см у ділянці верхньої стінки очної ямки. Кісткові фрагменти передньої стінки синуса репоновано у правильне анатомічне положення та зафіксовано 1,5-мм титановими пластинами з гвинтами "Конмет" (Росія) (рис. 8). Щілини між фрагментами ізольовано за допомогою фібринових мембран, виготовлених ех temporе з венозної крові хворого. Рану м'яких тканин пошарово ушито.

На контрольній рентгенограмі зафіксовано відновлення анатомічних контурів лобового синуса та цілісності верхнього краю очної ямки (рис. 9). Ускладнень післяопе-



Рис. 9. Фрагмент контролює рентгенограми хворого Р. Анатомічна репозиція та фіксація кісткових фрагментів.

раційного періоду та порушення функції лобового синуса не спостерігалося.

Множинні дрібоуламкові переломи лобового синуса є показанням до проведення його облітерації, яка передбачає створення широкого операційного доступу, повне видлення слизової оболонки синуса та заміщення порожнини автологічним чи алопластичним матеріалом. Після проведення коронарного розтину в межах волосяної частини голови та оголення лобової кістки здійснюють її остеотомію по контурах лобового синуса, які попередньо визначають на оглядових рентгенограмах або методом трансілюмінації (введення джерела світла в порожнину синуса). У створений розріз уводять тонкий остеотом, руйнують кісткові перетинки та підіймають передню стінку

синуса. Слизову оболонку синуса, у тому числі в проекції природного отвору, повністю видаляють і проводять ретельну ревізію задньої кісткової стінки, оскільки значні її пошкодження та дефекти є протипоказанням до проведення облітерації. Наступним кроком є закриття природного отвору синуса, яке зарубіжні фахівці [12] зазвичай здійснюють за допомогою клаптика скроневого м'яза з додатковим уведенням блоку губчастої кістки в ділянку лійки синуса. Обираючи матеріал для заміщення власне порожнини синуса, більшість науковців [3,12] надають перевагу абдомінальній жировій тканині, що зумовлено передовсім її "необмеженою" кількістю. Рідше застосовуються подрібнені абдомінальні м'язи, а за невеликих розмірів синуса – фрагменти черепних фасцій або кісткової тканини. Згодом остеотомований фрагмент лобової кістки укладається на місце та фіксується 1,0–1,5-мм міні-пластинами.

Найважчими з точки зору діагностики та лікування є переломи задньої стінки лобового синуса, які належать до компетенції фахівців нейрохірургічного профілю. У випадку переломів без зміщення кісткових фрагментів та за відсутності ліквореї рекомендується ендоскопічна ревізія, спрямована на виявлення пошкоджень слизової оболонки, розривів твердої мозкової оболонки та цілісності носо-лобової западини з подальшим динамічним спостереженням за пацієнтом. Натомість дрібоуламкові переломи задньої стінки лобового синуса зі зміщенням кісткових фрагментів, які характеризуються високим ризиком виникнення ускладнень у вигляді розривів твердої мозкової оболонки, ліквореї, менінгіту, формування мукоцеле тощо, вимагають проведення операції краніалізації – хірургічного відкриття порожнини черепа доступом через передню стінку лобового синуса, як описано вище, з ретельною ревізією ділянки травматичного пошкодження, видаленням кісткових уламків, що вільно лежать, ушиванням твердої мозкової оболонки та ізоляцією дефекту васкуляризованим перикраніальним клапнем [4, 12].

Виникнення післяоператійних ускладнень і прогноз переломів лобового синуса залежать передусім від локалізації та характеру травматичного пошкодження. З-поміж найбільш поширеных ускладнень переломів передньої стінки лобового синуса виокремлюють естетичні недоліки, парестезію лобової ділянки, хронічний синуїт. Переломи більш глибоких структур, які супроводжуються відповідно агресивною хірургічною тактикою, можуть призводити до виникнення стійкої диплопії чи втрати зору, за-

грозливих запальних ускладнень у вигляді менінгіту та абсцесу мозку [3, 5, 12, 14].

Висновки. Незважаючи на доволі низьку частку переломів лобового синуса в загальній структурі травматичних пошкоджень кісток черепно-щелепно-лицевої ділянки, вони вимагають прискіпливої діагностики, мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнтів, переважно хірургічного, й тривалого динамічного спостереження з

метою своєчасного виявлення та ліквідації їхніх ускладнень. Запропоновані представниками Всесвітньої асоціації черепно-щелепно-лицевого остеосинтезу (АО СМФ) науково обґрунтовані та клінічно апробовані алгоритми діагностики та лікування переломів лобового синуса дозволяють надавати кваліфіковану медичну допомогу пацієнтам за умов будь-якої локалізації та комбінації травматичного пошкодження.

Список літератури

1. Варес Я. Е. Наш досвід застосування збагаченого тромбоцитами фібрину в щелепно-лицевій хірургії / Я. Е. Варес, Т. А. Філіпська, А. В. Філіпський // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6. – № 2. – С. 179.
2. Anon J. B. Anatomy of the paranasal sinuses / J. B. Anon, M. Rontal, S. J. Zinreich [et al]. – New York: Thieme Medical Publishers, 1996. – P. 22–34.
3. Bell R.B. A protocol for the management of frontal sinus fractures emphasizing sinus preservation / R. B. Bell, E. J. Dierks, P. Brar [et al.] // J.Oral & Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65. – N 5. – P. 825–839.
4. Donald P. J. Frontal sinus ablation by cranialization. Report of 21 cases / P. J. Donald // Arch. Otolaryngol. – 1982. – Vol. 108. – P. 142–146.
5. Gonty A. A. Management of frontal sinus fractures: a review of 33 cases / A. A. Gonty, R. D. Marciani, D. C. Adornato // J. Oral & Maxillofac. Surg. – 1999. – Vol. 57. – N 4. – P. 372–379.
6. Kalavrezos N. Current trends in the management of frontal sinus fractures / N. Kalavrezos // Injury. – 2004. – Vol. 35. – N 4. – P. 340–346.
7. Kim K. K. Endoscopic repair of anterior table frontal sinus fractures with a Medpor implant / K. K. Kim, R. Mueller, F. Huang, E. B. Strong // Otolaryngol., Head & Neck Surg. – 2007. – Vol. 136. – P. 56–572.
8. Manolidis S. Management of frontal sinus fractures / S. Manolis, L. H. Hollier // Plast. & Reconstr. Surg. – 2007. – Vol. 120. – P. 32–48.
9. Rodriguez E.D. Twenty-six-year experience treating frontal sinus fractures: a novel algorithm based on anatomical fracture pattern and failure of conventional techniques / E. D. Rodriguez, M. G. Stanwix, A. J. Nam [et al.] // Plast. & Reconstr. Surg. – 2008. – Vol. 122. – P. 1850–1866.
10. Scafati T. Anchor screw, a valuable technique in facial and cranio-maxillofacial surgery / T. Scafati // J. Cranio-Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 33. – P. 331–333.
11. Smith T.L. Endoscopic management of the frontal recess in frontal sinus fractures: a shift in the paradigm / T. L. Smith, J. K. Han, T. A. Loehrl, J. S. Rhee // Laryngoscope. – 2002. – Vol. 112. – N 5. – P. 784–790.
12. Strong E. B. Frontal sinus fractures: current concepts / E. B. Strong // Craniomaxillofac. Trauma & Reconstr. – 2009. – Vol. 2. – N 3. – P. 161–175.
13. Wallis A. Frontal sinus fractures: a review of 72 cases / A. Wallis, P. J. Donald // Laryngoscope. – 1988. – Vol. 98. – N 6. – P. 593–598.
14. Zapala J. Results of multidisciplinary treatment of frontal sinus fractures / J. Zapala, F. Saif, M. Moskala, M. Krupa // Neurol. Neurochir. Pol. – 2006. – Vol. 40. – N 5. – P. 376–385.

Стаття надійшла до редакції журналу 04.10.2012 р.

Переломи лобового синуса: сучасна стратегія діагностично-лікувальної тактики

Я. Е. Варес, В. М. Горак, А. В. Філіпський

Переломи лобового синуса, які виникають у 5,0–15,0 % випадків усіх травматичних пошкоджень кісток лицевого скелета, можуть варіювати від ізольованих переломів передньої стінки до множинних поєднаних пошкоджень синуса, очних ямок, основи черепа та внутрішньочерепного вмісту. Незалежно від важкості травми, усі переломи вимагають ретельної діагностики, яка ґрунтуються, переважно, на результатах тривимірної комп'ютерної томографії та ендоскопічної ревізії порожнини синуса, що дає змогу обрати алгоритм адекватної лікувальної тактики та мінімізувати виникнення загрозливих ускладнень.

Ключові слова: переломи лобового синуса, ендоскопічна ревізія, хірургічне лікування.

Frontal Sinus Fractures: Current Strategy of Diagnostics and Treatment

Ya. Vares, V. Gorak, A. Filiplsky

Frontal sinus fractures occur in 5,0–15,0 % of all craniomaxillofacial injuries and may vary from isolated anterior table fractures to complex fractures involving the sinus, orbits, skull base and intracranial content. Regardless of a severity of the trauma all fractures require a thorough diagnostics, including a multiplanar computed tomography and endoscopic revision of the sinus cavity, allowing to choose the most appropriate treatment strategy and to minimize patient's morbidity.

Key words: frontal sinus fractures, endoscopic revision, surgical treatment.



В. М. Фрайт, Я.-Р. М. Федорів

Львівський медичний інститут

Методологія лікування туберкульозу легень

Вступ. Незважаючи на значні успіхи лікування туберкульозу, епідеміологічна ситуація, за якої практично не спостерігається вірогідного покращення основних епідеміологічних параметрів, залишається тривожною [1].

Поширення туберкульозу в Україні дає підстави говорити про епідемію, а результати лікування цього захворювання, зокрема туберкульозу легень, нездовільні. Тому підвищення ефективності й скорочення тривалості лікування хворих на туберкульоз легень є на часі [2].

Це певною мірою зумовлено появою в усьому світі з 90-х років минулого століття хіміорезистентного туберкульозу – за інформацією ВООЗ частота первинної медикаментозної резистентності до будь-якого протитуберкульозного препарату становить у середньому 10,4 %. Серед можливих причин неефективного лікування хворих на туберкульоз легень називають недооцінку та ігнорування хворими рекомендацій лікарів-фтизіатрів, а також недостатнє застосування патогенетичних механізмівсаногенезу через незнання і відповідно невикористання їх лікарями [3].

Зважаючи на це, пошук нових й удосконалення відомих методів лікування туберкульозу, впровадження додаткових патогенетичних впливів, що істотно підвищують його ефективність, є актуальною проблемою фтизіатрії та пульмонології.

Мета роботи: підвищити ефективність лікування хворих на первинний та рецидивний туберкульоз легень, а також одночасно запобігти виникненню і прогресуванню хронічного легеневого серця (ЛС) на основі з'ясованого нами комплексу особливостей їх патогенетичних механізмів.

Методи та результати досліджень. Вивчали залежність між захворюваністю на туберкульоз і середньою температурою січня, липня та відповідно року в 69 країнах світу, а також залежність захворюваності від середньої температури в 23 країнах Америки, Африки та Європи. Обчислено коефіцієнт кореляції r між захворюваністю на туберкульоз і середньою температурою середовища і ступінь його вірогідності p . З'ясовано, що у всіх 69 країнах існує слабка позитивна залежність захворюваності на туберкульоз від середньої температури середовища, тобто, що вища ця температура, то більша захворюваність на туберкульоз. Ця залежність тісніша в січні ($r = 0,27$; $p < 0,05$). У липні вона також позитивна, але дуже слабка ($r = 0,07$; $p < 0,05$). У середньому, залежно від річної температури, цей зв'язок має такий математичний вираз: $r = 0,2$; $p < 0,05$. Між цими двома явищами існує залежність, але не безпосередня, а більш віддалена. Вона дуже добре простежується в країнах Європи. Пряма залежність захворюваності на туберкульоз від річної температури липня ($r = 0,58$) доведена з високою вірогідністю ($p < 0,01$).

Вивчення перебігу та проявів хвороби з одночасним аналізом важливих функціональних показників у процесі антибактеріального лікування 717 хворих віком від 15 до 78 років (середній вік 35,8 років), з них 452 чоловіки (63,0 %) та 265 жінок (37,0 %), на різні форми туберкульозу легень дає змогу зробити обґрунтовані висновки, що допомагають істотно підвищити ефективність лікування й одночасно запобігти виникненню ЛС і рецидивів хвороби.

На підставі досліджень основних регіонарних функцій легень – перфузії і вентиляції у відповідних легеневих ділянках методом зональної реографії за Л. Жуковсь-

ким та Е. Фрінерманом (1976), з одночасним вивченням низки вагомих показників діяльності серцево-судинної системи за допомогою полікардіографії у 96 хворих на вперше виявлений і рецидивний туберкульоз легень констатовано зменшення перфузії в ділянці специфічного процесу стосовно симетричної неураженої ділянки на 30,0 % ($p < 0,01$) і вентиляції – на 22,4 % ($p < 0,05$) [4].

Навіть у разі малих (обмежених) форм туберкульозу погіршується фазова робота правого шлуночка серця. Із поширеністю легеневого процесу, як і за формування ЛС, збільшується період напруження правого шлуночка від 0,12 с у осіб з обмеженими формами туберкульозу без ЛС до 0,13 с – у осіб із поширеними ураженнями та ознаками ЛС ($p < 0,05$). Період вигнання у цих же хворих відповідно скорочується від 0,26 до 0,24 с ($p < 0,01$), що є непрямим свідченням підвищення тиску крові в малому колі кровообігу [4, 5].

Вплив підвищеної температури тіла і туберкульозної інтоксикації знижує судинний, особливо венозний, тонус, що збільшує кількість депонованої в нижніх частинах тіла крові, зменшує приплив венозної крові до правих відділів серця та відповідно призводить до зменшення кровонаповнення легеневого судинного русла, що посилює легеневі мікроциркуляторні розлади.

Недостатньо наповнені кров'ю альвеоллярні капіляри спадаються і не протидіють периваскулярному фіброзу, що виникає в умовах гіпоксії та гіпоксемії, насамперед у ділянці специфічного процесу. Останнє провокує незворотні зміни в легеневій паренхімі та судинах, особливо в капілярах, і, як наслідок, – легеневу гіпертензію.

Недостатнє наповнення кров'ю альвеоллярних капілярів (зменшення в них трансмурального тиску) зумовлює ателектазування легень, оскільки наповнені кров'ю капіляри є пружним еластичним каркасом альвеол і, поряд із сурфактантом, додатково протидіють спаданню легень.

Отже, зниження кровопостачання легеневих капілярів як через зниження судинного тонусу й зменшення припливу крові в легеневі судини, так і в результаті специфічного процесу в умовах гіпоксії призводить до підвищення опору в легеневих капілярах і, як наслідок, до легеневої гіпертензії.

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень головним чином залежить від кровопостачання в ділянці запалення, а це своєю чергою – від висоти системного артеріального тиску (АТ).

Вивчено взаємозалежність між різними проявами туберкульозу та іншими показни-

ками (зокрема, системним АТ) у 431 хворого на туберкульоз легень (І група). Така ж взаємокореляція обчислена у 369 осіб із-поміж цих хворих (VIII група), у яких на час виписування зі стаціонару не виявлено розпаду каверни (КВ-), у 405 осіб (IX група) під час виписування зі стаціонару не виділяли мікобактерій туберкульозу (БК-), у 358 (X група) під час виписування не визначалися каверни (КВ-) і вони не виділяли мікобактерій туберкульозу (БК-).

З'ясовано взаємозалежність між ефективністю хіміотерапії та висотою АТ у великому колі кровообігу, зокрема, між закриттям порожнини розпаду у 456 хворих на вперше виявлений легеневий туберкульоз і систолічним, діастолічним та пульсовим АТ в умовах стаціонару. Виявлено пряму залежність закриття каверни від пульсового АТ (каверни гоїлися за пульсового АТ $45,89 \pm 0,75$ мм рт. ст., тоді як за $42,17 \pm 1,87$ мм рт. ст. порожнини розпаду під час виписування зі стаціонару визначалися ($p < 0,05$)).

Окрім цього, вивчена взаємозалежність між АТ крові на плечовій артерії та формуванням фіброзно-кавернозного туберкульозу легень у 45 хворих. У цих пацієнтів АТ достовірно знижений, тоді як у системі малого кола – підвищений. Зокрема, систолічний АТ на плечовій артерії у цих хворих становив $109,66 \pm 2,48$, діастолічний – $67,55 \pm 1,69$, пульсовий – $42,11 \pm 2,02$ мм рт. ст. Трохи нижчим він був у чотирьох хворих цієї групи з кровохарканням (або легеневою кровотечею) – $105/67,5$ мм рт. ст. Слід зазначити, що середній вік хворих цієї групи 51 рік, а в такому віці у практично здорових людей спостерігається тенденція до підвищення систолічного АТ до 140 мм рт. ст. і більше.

Відтак більший пульсовий АТ є одним із вагомих чинників і сприяє загоюванню вперше виявленого легеневого туберкульозу. Оскільки фіброзно-кавернозний туберкульоз легень формується на тлі зниженого системного АТ, то цей критерій є прогностично несприятливою ознакою перебігу туберкульозу легень, а тому вимагає відповідного коригування. Не менш важливо й те, що у таких хворих існує певний обернений зв'язок між висотою тиску крові у великому та малому колах кровообігу.

Специфічне запалення легень супроводжується значними розладами основних регіонарних функцій органів дихання, зокрема, перфузії та вентиляції, що істотно знижує ефективність у цих хворих хіміотерапії. Виявлена також закономірність, яка вписується в чотири "Т": підвищена температура тіла (T1) і явища інтоксикації призводять до зниження судинного тонусу (T2),

що своєю чергою зумовлює зниження артеріального тиску у великому колі кровообігу (Т3), внаслідок чого створюються передумови для виникнення і несприятливого перебігу туберкульозу (Т4), формування ЛС і появи рецидивів хвороби.

Клініко-рентгенологічна інформація, результати досліджень регіонарних функцій легень (зональна реографія) і низка важливих показників роботи серцево-судинної системи (полікардіографія) у 96 хворих на вперше виявлений або рецидивний туберкульоз легень у фазі розпаду дали змогу констатувати, що основною причиною формування у них ЛС та виникнення рецидивів хвороби є обмеження припливу крові до правих відділів серця і відповідно зменшення кровонаповнення легеневого судинного русла. Ці розлади зумовлені й зниженням судинного (переважно венозного) тонусу внаслідок тривалого підвищення температури тіла і впливу туберкульозної інтоксикації та порушеннями основних регіонарних функцій легень – перфузії і вентиляції у ділянці специфічного запалення. Ситуація загострюється частими у цих хворих гіпотенією, гіповолемією, гіпоксією та гіпоксемією.

Саме тому для підвищення ефективності хіміотерапії та профілактики ЛС і рецидивів під час лікування хворих на свіжий або рецидивний туберкульоз легень, окрім антибактеріального лікування, вимагається:

- 1) знизити температуру тіла до нормальної (як і температуру довкілля до оптимальної);
- 2) коригувати знижений судинний тонус призначенням тонізувальних ліків;
- 3) компенсувати гіповолемію споживанням достатньої кількості рідини (1,5-2,0 л на добу);
- 4) покращити основні регіонарні функції уражених ділянок легень – перфузію і вентиляцію збільшенням венозного припливу крові до серця за допомогою щадного ліжкового режиму в антиортостатичному положенні впродовж перших 1,5–2 місяців перебування хворого в стаціонарі.

Таким чином, хіміотерапія із використанням засобів, що коригують розлади регіонарних функцій, не лише підвищує ефективність лікування, але й запобігає виникненню рецидивів та формуванню ЛС. У цьому випадку не потрібне додаткове й тривале навантаження надмірними дозами численних хіміопрепаратів, що істотно

ускладнює лікування хворих на туберкульоз органів дихання.

Коригування перелічених розладів у 96 хворих зі свіжим (77,1 %) і рецидивним (22,9 %) деструктивним туберкульозом органів дихання забезпечувалося призначенням щадного ліжкового режиму в антиортостатичному положенні (під кутом 3-6°) упродовж перших 1,5–2 місяців перебування в стаціонарі та додаткового (до 1,5–2,0 л за добу) питва. Хворим зі зниженим системним АТ призначали також ліки з тонізувальним впливом. Усе це сприяло покращенню показників роботи кардіореспіраторної системи і, в кінцевому підсумку, підвищенню ефективності антибактеріального лікування. Зокрема, каверни, незалежно від кількості та розмірів, повністю загоїлися у 92,7 % хворих. У процесі лікування знебацилення настало у 97,8 % осіб, які до лікування виділяли бактерії. Після загоювання у легенях і плеврі не залишалося видимих залишкових змін (I тип загоювання – 59,6 %) або спостерігалися незначні залишкові зміни (II тип загоювання – 35,9 %). У 4,5 % хворих після лікування залишилися численні вогнищеві тіні та пневмосклероз. Під час тривалого спостереження за цими хворими ознаки ЛС виявлено лише в одного з них, а рецидив настав у двох випадках.

Висновки.

1. Гіпотенія і гіповолемія – основні чинники, які не лише призводять до виникнення туберкульозу легень і формування ЛС, але й зумовлюють низьку ефективність лікування.

2. ЛГ формується, головним чином, через гіпотенію та гіповолемію, що додатково індукуються зниженням судинним тонусом і посиленою втратою рідини.

3. Коригування регіонарних розладів основних функцій кардіореспіраторної системи, передусім в умовах збільшеного кровопостачання, що забезпечувалося призначенням щадного ліжкового режиму в антиортостатичному положенні впродовж перших 1,5–2,0 місяців перебування в стаціонарі, та додаткового (до 1,5–2,0 л на день) питва, в поєднанні з сучасними антибактеріальними лікарськими засобами не лише запобігає формуванню ЛГ, але й істотно підвищує ефективність лікування хворих на первинний і рецидивний туберкульоз легень.

Список літератури

1. Фещенко О. І., Мельник В. М., Ільницький І. Г. Основи клінічної фтизіатрії: Керівництво для лікарів (в 2 т.). – Київ; Львів: Атлас, 2007. – 1168 с.
2. Фрайт В. М. Діагностичні та прогностичні критерії важкості хворих на туберкульоз легень / В. М. Фрайт // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – № 2. – С. 41–52.
3. Фрайт В. М. Новий спосіб ефективного лікування туберкульозу легень і профілактики легеневого серця / В. М. Фрайт // Вісник Вищої медичної освіти. – 2007. – № 1. – С. 49–59.
4. Фрайт В., Фрайт О., Фрайт Ю. Легеневе кровопостачання, гіпертензія і туберкульоз. / В. Фрайт, О. Фрайт, Ю. Фрайт. – Дрогобич: Відродження, 2001. – 291 с.
5. Frait V. New information on the development of pulmonare heart disease in patients with tuberculosis of the lungs. / V. Frait // Kardiologia Polska. – 2006. – N 64; 5 (Suppl. 1). – S. 99.

Стаття надійшла до редакції журналу 18.12.2012 р.

Методологія лікування туберкульозу легень

В. М. Фрайт, Я.-Р. М. Федорів

Хіміотерапія хворих на первинний або рецидивний туберкульоз легень з одночасним поступальним коригуванням розладів основних регіонарних функцій легень (вентиляції та перфузії) не лише підвищує ефективність лікування, але й запобігає виникненню рецидивів і формуванню хронічного легеневого серця.

Ключові слова: туберкульоз, туберкульоз легень, лікування.

Methodology of the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

V. Frayt, Ya.-R. Fedoriv

Chemotherapy in the patients with primary or recurrent pulmonary tuberculosis on the background of the advancing correction of the disorders of the main regional functions of lungs (ventilation and perfusion) not only increases the efficacy of treatment but also prevents recurrences of the disease and formation of chronic pulmonary heart.

Key words: tuberculosis, pulmonary tuberculosis, treatment.



Я. Р. Дутка

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з пухлинною обструкцією позапечінкових жовчевих проток

Вступ. Проблема хірургічного лікування хворих на пухлини позапечінкових жовчевих проток (ПЖП) є однією з важливих і складних у хірургії органів гепатопанкреатодуоденальної зони і викликає щораз більшу зацікавленість дослідників [1, 4, 5].

Основним методом, що дає шанс на вилікування хворих на рак ПЖП є видалення пухлини, доповнене лімфаденектомією, проте здійснити її вдається лише у 9,0–46,0 % пацієнтів [2, 3]. Обсяг операції залежить від локалізації пухлини, ступеня її розповсюдження – місцевого та регіонального. Середній термін виживання хворих, яким неможливо видалити пухлину, не перевищує 6–7 місяців, натомість після радикального втручання показник п'ятирічного виживання хворих на рак ПЖП становить 8,0–42,0 % [1, 3, 5].

Мета дослідження: опрацювання ефективного алгоритму лікування пацієнтів з пухлинами ПЖП з огляду на вік та загальний стан, локалізацію, розповсюдження і стадію пухлинного процесу.

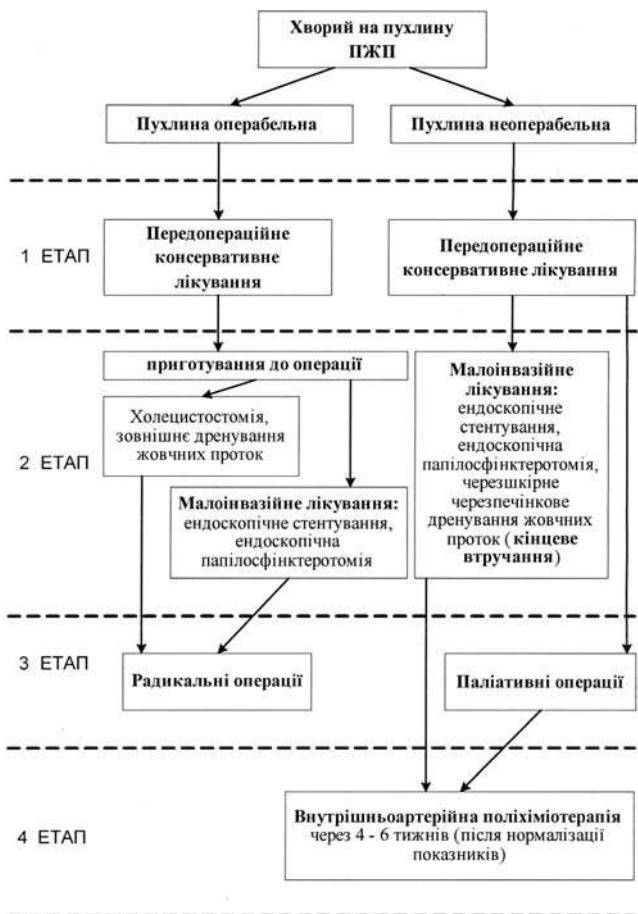
Матеріал і методи. Проаналізовано результати обстеження і хірургічного лікування 205 хворих на пухлини ПЖП, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці в період від 1991 до 2012 року. Чоловіків було 99 (48,3 %) у віці $61,6 \pm 9,7$ років, жінок – 106 (51,7 %) віком $62,7 \pm 9,5$ років. Усім пацієнтам проведено загальні аналізи крові та сечі, визначено в сироватці крові активність лужної фосфатази, аланінаміотрансферази, аспартатаміотрансферази та амілази, рівень білірубіну та його фракцій. З інструментальних методів обстеження для підтвердження діагнозу пухлини біліарної системи застосовано

ультрасонографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію та ендоскопічну ретроградну холангіографію. За результатами цих обстежень, а також під час інтраопераційної ревізії визначали операбельність пухлини.

Вибір методу операції визначали за загальним станом і віком хворого, локалізацією пухлини, ступенем її розповсюдженості, тривалістю жовтяниці, вираженістю печінково-ниркової недостатності та супутніми захворюваннями. Застосували консервативне лікування для підготовки хворого до оперативного втручання, малоінвазивні методи лікування – ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ), ендоскопічне стентування (ЕС) і черезшкірне черезпечінкове дренування (ЧЧД) жовчевих проток, радикальні та паліативні операції, а також внутрішньоартерійну поліхіміотерапію (ВАПХТ).

Результати обговорення. Хірургічне лікування проведено у всіх пацієнтів із пухлинами ПЖП. Вибір методу операції визначали за загальним станом і віком хворого, локалізацією пухлини, ступенем її розповсюдженості, тривалістю жовтяниці, вираженістю печінково-ниркової недостатності та характером супровідніх захворювань. Застосували консервативне лікування, радикальні та паліативні операції, а також ВАПХТ.

На підставі ретельного аналізу ефективності різних методів хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами цієї локалізації та результатів 205 оперативних втручань опрацьовано алгоритм лікування хворих на рак ПЖП, який містив чотири етапи (рис. 1).



Передопераційне приготування хворих на пухлини ПЖП було спрямоване на нормалізацію гомеостазу, створення функціональних резервів для життєво важливих органів, лікування ускладнень і супутніх захворювань. Консервативне лікування призначали всім пацієнтам із пухлинами ПЖП.

Другим етапом проводили дренування біліарних проток, яке було спрямоване на підготовку хворого до радикальної операції або було кінцевим втручанням у пацієнтів з пухлинами цієї локалізації, що не підлягають резекції. Перевагу надавали малоінвазивному лікуванню, яке не потребує загального зневелення, краще переноситься пацієнтами і характеризується меншою кількістю ускладнень. Застосування ЕС, ЕПСТ та ЧЧХГ для дренування жовчевих проток дозволило зменшити кількість ускладнень на 10,2% (з 13,4 % після паліативних операцій до 3,2 % після малоінвазивних паліативних втручань).

На третьому етапі лікування проводили оперативне втручання. Хірургічні операції виконали 163 (79,5 %) хворим на рак ПЖП, з них 36 (22,1%) провели радикальні операції. Вибір методу радикального втручання залежав від локалізації пухлини, анатомічних особливостей, стадії процесу, попередніх операцій на жовчевих протоках. У однієї пацієнтки з пухлиною середньої частини ПЖП радикальну операцію виконали лапароскопічним методом.

Паліативне лікування було спрямоване на дренування жовчевих проток за допомогою реканалізації пухлини та проведення "схованого" дренажу жовчевих проток, накладення різних видів обхідних біліодигесивних анастомозів або зовнішнього дренування.

Четвертий етап лікування передбачав ВАПХТ у пацієнтів з пухлинами ПЖП, що не підлягають резекції. Таке лікування проводили в 12 (7,4 %) хворих через 4–6 тижнів після паліативного втручання після нормалізації стану хворого і лабораторних показників. Застосування ВАПХТ дозволило збільшити однорічне виживання хворих на 14,5 % (із 49,1 % після паліативних втручань до 63,6 % після паліативних втручань, доповнених ВАПХТ).

Висновки

1. Опрацьований алгоритм сприяє адекватній лікувальній тактиці та покращенню результатів лікування у пацієнтів з пухлинами позапечінкових жовчевих проток.

2. Вибір методу оперативного втручання залежить від локалізації пухлини, анатомічних особливостей, стадії процесу, попередніх операцій на жовчевих протоках.

3. Малоінвазивні методи лікування – ендоскопічне стентування, ендоскопічна папілосфінктеротомія і черезшкірне черезпечінкове дренування із меншим ризиком для пацієнта можуть замінити паліативне хірургічне втручання у хворих на рак позапечінкових жовчевих проток, що не підлягає резекції.

4. У хворих на нерезекційні пухлини позапечінкових жовчевих проток доцільно застосувати паліативне хірургічне лікування, доповнюючи його ВАПХТ, що підвищує показник однорічного виживання пацієнтів до 63,6 %.

Список літератури

1. Дяченко В. В. Многофакторный анализ результатов открытого и эндобилиарного хирургического вмешательства у больных с обтурационной желтухой, обусловленной дистальной обструкцией желчевыводящих путей // Клиническая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 24–28.
2. Шалимов А. А., Копчак В. М., Дронов А. И., Тодуров И. М., Дяченко В. В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей желчных протоков // Клиническая хирургия. – 2001. – № 6. – С.11–14.

3. Callery MP., Meyers WC. Bile duct cancer // Current Surgical Therapy. – 1998. – Vol. 15. – N 4. – P. 455–461.
4. Liu CL., Lo CM., Lai EC., Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprothesis insertion in patients with Klatskin tumors // Archives of Surgery. – 1998. – Vol.133. – N 3. – P. 293–296.
5. Spiezia S., Cifarelli V., Cerbone G. La colangiografia con ecografia e mezzo di contrasto nella diagnosi dell'ittero ostruttivo da tumore di Klatskin. Descrizione di un caso // Radiologia Medica. – 1999. – Vol. 97. – N 3. – P. 203–205.

Стаття надійшла до редакції журналу 25.12.2012 р.

Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з пухлинною обструкцією позапечінкових жовчевих проток

Я. Р. Дутка

Проаналізовано досвід хірургічного лікування 205 пацієнтів з пухлинами позапечінкових жовчевих проток. Застосовано як традиційні відкриті оперативні втручання, так і малоінвазивне дренування жовчевих проток у 47 (22,9 %) хворих.

Радикальні операції виконано у 21,5 % пацієнтів. У разі проведення паліативних втручань віддавали перевагу внутрішньому дренуванню жовчевих проток.

Отримані результати дозволили диференціювати й індивідуалізувати вибір оптимальної тактики у хворих на пухлини позапечінкових жовчевих проток і таким чином зменшити кількість післяопераційних ускладнень. На основі отриманих результатів запропоновано комплексний алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з пухлинною обструкцією цієї локалізації, який складається з чотирьох етапів.

Ключові слова: пухлини позапечінкових жовчевих проток, алгоритм лікувальної тактики.

The Algorithm of Treatment Tactics for Patients with Tumor Obstruction of Extrahepatic Bile Ducts

Ya. Dutka

The experience of surgical treatment of 205 patients with tumor obstruction of extrahepatic bile ducts (EBD) has been analysed in the article. Both open surgical interference as well as mini invasive drainage of bile ducts in 47 (22,9%) patients was conducted.

Radical operations were performed in 21,5% patients. While conducting palliative interference a preference was given to internal drainage of bile ducts.

The required results allowed to differentiate and individualize the choice of optimal tactics for patients with tumors of extrahepatic bile ducts and at the same time to minimize a number of postoperation complications. On the basis of required data, the complex algorithm of treatment tactics for patients with tumor obstruction of this localization which consists of four stages has been proposed.

Key words: tumor of extrahepatic bile ducts, algorithm of treatment tactics.



**О. О. Абрагамович¹, У. О. Абрагамович¹,
О. В. Синенький², Т. В. Головач²,
А. П. Кушіна¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Ускладнення раку шлунка в практиці лікаря-ревматолога (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Проблема діагностики та лікування хворих на рак, зокрема, з локалізацією у шлунку, є однією з найактуальніших проблем сьогодення як в Україні, так і в усьому світі. Захворюваність на рак традиційно висока в багатьох країнах, причому серед чоловіків її рівень удвічівищий, ніж серед жінок. Щорічно в світі реєструється близько 750 тис. нових випадків раку шлунка. Зі 48 країн світу, в яких обліковують онкологічні захворювання, Україна посідає восьме місце за показниками цього захворювання. За інформацією Національного канцер-реєстру України (2008), у структурі захворюваності чоловічого населення рак шлунка посідає третє місце, жіночого – п'яте. У структурі смертності від злюкісних новоутворень рак шлунка посідає друге місце як у чоловіків (після злюкісних новоутворень легень), так і у жінок (після раку грудної залози).

У 2006 р. захворюваність на рак шлунка в Україні становила 27,4 на 100 тис. населення, що значно перевищує світовий показник – 15,6 на 100 тис. населення. Найнижчий рівень захворюваності спостерігався у 2006 р. серед жінок європеїдної раси США – 1,1 на 100 тис., а найвищий – серед чоловіків Японії – 114,7 на 100 тис. В Україні у 2006 р. смертність від раку шлунка становила 21,2 на 100 тис. (серед чоловіків – 27,7; жінок – 15,6), у світі – 12,0 на 100 тис. населення (серед чоловіків – 18,9; жінок – 7,5). Серед осіб, які вперше захворіли на цю хворобу, в Україні не прожили одного року 62,6 % хворих [2].

З усіх уперше зареєстрованих випадків раку шлунка в Україні у 2006 р. на профілактичних оглядах виявлено лише 9,0 % (!). Частота діагностики раку шлунка на I-II стадіях досить низька – лише 8,0–12,0 % серед уперше виявленіх випадків. Значну

частину становлять хворі, у яких на час звернення за медичною допомогою діагностують IV стадію захворювання. Лише у 20,0–30,0 % пацієнтів із уперше діагностованим раком шлунка можна виконати радикальну операцію. Виживання хворих із локалізованими пухлинами значно краще, ніж із поширеними. Важливе завдання своєчасної діагностики раку шлунка – виявлення пухлини на доклінічних стадіях, коли можливе радикальне оперативне втручання з мінімальним обсягом (ендоскопічна резекція слизової оболонки – EMR, ендоскопічна підслизова дисекція слизової оболонки – ESD), а також динамічне спостереження в післяоператійному періоді та на етапі диспансерного нагляду з метою запобігання та своєчасної діагностики віддалених метастазів [2].

Рак шлунка метастазує лімфогенним, гематогенним, імплантаційним і змішаним шляхами. Гематогенні метастази – віддалені метастази в печінку, надниркові залози, яєчники, легені. До імплантаційних метастазів належать: карциноматоз очеревини, метастаз у очеревину Дуг'ласового простору (Шніцлер), у пупок, у яєчники (Кру肯берга). В останньому випадку можливий і лімфогенний шлях. Так само утворюється і віддалений метастаз Вірхова – у надключичний лімфатичний вузол між ніжками ківального м'яза. Вздовж пупкової вени можливий метастаз у пупок (сестри Джозеф) [1].

Метастази в кістки найчастіше трапляються у пацієнтів з первинним раком грудних залоз, раком легень, нирок, простати, сечового міхура. Метастазування раку шлунка в кістки відбувається рідко і, як відомо, має дуже поганий прогноз, а інколи може бути першим проявом раку шлунка [8]. У 1983 р. K. Yoshikawa [8] зауважив, що

частота кісткових метастазів становить від 1,0 до 20,0 %. У 1987 р. H. Nishidoi, S. Koga [7] повідомили, що серед 246 хворих на рак шлунка кісткові метастази виявлено у 33 (13,4 %). J. B. Ahn, T. K. Ha, S. J. Kwon [3] дослідили у 2011 р. 2150 пацієнтів з раком шлунка з червня 1992 р. по серпень 2010 р. Кісткові метастази виявлено у 19 (0,9 %). Інакше кажучи, залежно від інститутів і дослідників, результати досліджень щодо частоти метастазування в кістки суттєво відрізняються. Кісткові метастази можуть виникати частіше в разі первинного раку в тілі шлунка, слабо диференційованої аденокарциноми та у випадках із численними метастатичними вогнищами в лімфатичні вузли, що близько розташовані.

Важливим клінічним показником, який може наштовхнути на думку про метастатичне ураження хребта та/або підтверджити його наявність, є підвищений рівень лужної фосфатази (ЛФ). У 1995 р. C. Choi зі співавт. [4] зробили сцинтиграфію кісток у 234 хворих на рак шлунка, і, беручи до уваги відсутність гарячого вогнища поглинання, оцінили та представили частоту й структуру кісткових метастазів. У 106 пацієнтів (45,3 %) виявлено гарячі вогнища поглинання та підвищені рівні ЛФ, зумовлені кістковими метастазами. У дослідженні J. B. Ahn і співавт., проведенному в 2011 р. [3], серед 19 пацієнтів на момент встановлення діагнозу, сироваткові значення ЛФ були підвищені у 12. Okрім цього, у 2006 р. H. Kusumoto зі співавт. [6] повідомляли про клінічні характеристики 9 пацієнтів із кістковими метастазами раку шлунка, констатували підвищення рівня ЛФ у всіх 9 пацієнтів, що дало підстави говорити про підвищені рівні ЛФ як важливого показника для діагностування кісткових метастазів. Таким чином, у хворих на рак, зокрема шлунка, за підвищених рівнів ЛФ слід провести діагностичний пошук щодо виявлення кісткових метастазів.

Загалом для раку шлунка, в тому числі й на ранніх стадіях, найчастіше виявляються гематогенні метастази в печінці [8]. Попри це, існують розбіжності, які можна пояснити відмінностями метастатичних "маршрутів". За наявності високодиференційованої пухлини метастази поширяються за системою ворітної вени, у випадку недиференційованого раку – кісткове метастазування, передусім через хребтові вени [4]. Дослідження виявили, що у хребцях є ділянки, де кісткові метастази трапляються найчастіше, що підтверджує теорію маршруту кісткових метастазів за венозною системою [4, 5, 7]. H. Kusumoto і співавт. [6] повідомили, що кісткові метастази найчастіше спостерігаються у молодих хворих на рак шлунка.

Якісним методом діагностики кісткових метастазів на ранніх стадіях є сцинтиграфія. Завдяки використанню гамма-камери і тест-агентів (99m Tc-MDP), чутливість сцинтиграфії кісток особливо висока, і тому, як відомо, є найкращим скринінг-тестом. Сцинтиграфія кісток може виявити зміни аномального кровоплину в кістках, зумовлені метастазами, таким чином – метастатичні вогнища на три місяці раніше, аніж звичайне рентгенологічне дослідження [4, 8]. Позаяк вогнища поглинання можуть бути виявлені й за наявності хвороби Педжета, метаболічних, інфекційних, доброкісних захворювань кісток, дегенеративних артритів, переломів, первинних пухлин кісток, сцинтиграфія кісток має обмеження низькою специфічністю.

Прогноз за наявності кісткових метастазів, викликаних раком шлунка, несприятливий, а також може погрішитися в разі пізньої їх діагностики. Тому поєднання визначення ЛФ та сцинтиграфії для виявлення метастазів на етапі первинної діагностики пухлини, на післяопераційному та наступному етапах спостереження, завдяки високій чутливості, має дуже важливе значення. Цей метод може забезпечити продовження тривалості життя та його якість через уведення променевого та іншого, відповідного до ситуації, лікування.

Подамо клінічний випадок із практики лікаря-ревматолога, який демонструє розв'язання проблеми ускладнень раку шлунка за реальних умов практичної охорони здоров'я.

Хворий Б., 30 років, шпиталізований у ревматологічне відділення ЛОКЛ зі скаргами на біль у попереково-крижовому відділі хребта, лівих клубовій і стегновій кістках, лівих клубово-крижовому, кульшовому, колінному суглобах помірної інтенсивності, який посилюється під час фізичного навантаження та вночі, послаблюється під час лежання на правому боці, після приймання НПЗП, підвищення температури тіла до 39,8 °C, втрату маси тіла (10,0 кг за 3 міс.), виражену загальну слабкість.

Із анамнезу життя: 03.09.2010 р. оперативне втручання (гастректомія з лімфаденектомією (за D2 + NIPEC) з приводу раку шлунка (гістологія № 37888, 37891, 37892 від 09.09.2010 р. недиференційований аденогенний Cr шлунка з ділянками слизоутворення, G-3, р-T-3; метастаз пухлини в лімфатичний вузол під пухлиною в чіпці; у 6 лімfovузлах з 20 – метастази). Ад'ювантну хіміотерапію не проводили. Спадковість: обтяжена (у дідуся – онкозахворювання). Перенесені захворювання – гострі респіраторні вірусні інфекції; інфекційні захво-

рювання у дитячому віці (точних назв не пам'ятає). Туберкульоз, венеричні захворювання, паразитози у себе та в сім'ї, у рідних заперечує. Не курить, алкоголем не зловживає. Алергічної реакції на ліки та продукти харчування не спостерігав.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим з того часу, відколи з'явилося відчуття важкості у шлунку. Діагностовано рак шлунка; прооперований. Ранній післяопераційний період минув без ускладнень. Зникли всі скарги, які були до операції. Впродовж півтора року почувався задовільно. Останні три місяці почав відчувати біль у попереково-крижовому відділі хребта, лівих клубовій і стегновій кістках, лівих клубово-крижовому, кульшовому суглобах. За медичною допомогою звернувся до сімейного лікаря, який скерував його до ревматологічного відділення ЛОКЛ з діагнозом "реактивний артрит ?".

Результати об'єктивного обстеження. Загальний стан середньої важкості. Маса тіла – 70,0 кг, зріст – 184,0 см. Індекс Кетле = 20,5 кг/м². Індекс Брука = 83,0 %. Конституція – астенічна. Положення в ліжку вимушене (на здоровому боці (правому)). Температура тіла 38,6 °С. Слизові оболонки бліді, вологі, чисті. Шкіра – звичайної вологості, бліда, чиста. Набряки відсутні. Лімфатичні вузли не пальпуються. Органи дихання: ЧД – 18 за 1 хв; перкуторний звук над легенями – ясний легеневий; аускультивно – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Органи кровообігу: верхівковий поштовх локалізований у V міжребер'ї на 1,5 см до середини від l.m.cl. sin.; ритм серцевих скорочень – правильний; тона серця – чисті, звучні, ритмічні; серцеві шуми – не вислуховуються; ЧСС – 74 за 1 хв; пульс – 74 за 1 хв, задовільного наповнення та напруження; АТ зліва – 120/70 мм рт.ст., справа – 120/70 мм рт. ст. Органи травлення: зуби – сановані; язик – вологий з білим нашаруванням; живіт – овальний, звичайних розмірів, на шкірі сліди післяопераційного рубця (серединна лінія живота), під час пальпації – м'який, не болючий; нижній край печінки не виступає з-під краю ребрової дуги; селезінка не пальпуються; кишка – б/о. Органи сечовиділення: нирки не пальпуються; с-м Пастернацького – зліва "-", справа "-"; дизуричні прояви відсутні. Кістково-суглобова система: суглоби – візуально без змін; обсяг рухів: обмежені в попереково-крижовому відділі хребта, лівих кульшовому і колінному суглобах через болючість; сила кистей рук збережена; ходьба порушена; м'язова система: атрофія легкого ступеня.

Проведено низку лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою

встановлення діагнозу. Загальний аналіз крові – виявлено ознаки гіпохромної анемії: еритроцити – 3,68·10¹²/л, колірний показник – 0,78, гемоглобін – 96,0 г/л, гіпохромія +; лімфопенія (лімфоцити – 10,0 %); ШОЕ – 67,0 мм/год. Серед біохімічних показників – підвищенні рівні трансаміназ, що наростили в динаміці: аспартатамінотрансфераза – 54,0 ОД/л і 81,0 ОД/л (N ч – до 37,0 ОД/л); алланінамінотрансфераза – 59,0 ОД/л і 69,0 ОД/л (N ч – 41,0 ОД/л); ЛФ – 1491,0 (N ч – <128 ОД/л); γ-глутамілтрансфераза – 468,0 ОД/л (N ч – 11,0-61,0 ОД/л); С-РП 96,0 (N до 6,0 мг/л); АСЛ-О 400,0 (N до 200,0 МО/мл).

З метою уточнення діагнозу проведено такі дослідження: герпес Ig G – 42,69 (N – < 9,00 МО/мл); герпес Ig M – не виявлено; цитомегаловірус Ig G – 2,74 (N – < 9,00 МО/мл); цитомегаловірус Ig M – не виявлено; туберкульоз Ig A, M, G total – не виявлено; anti MCV – 10,15 (N – < 20,00 МО/мл); HLA-B27 – не виявлено; антинуклеарні анти-тіла – 0,32 (не виявлено < 1,0); антитіла до двоспіральної ДНК – 29,77 (N – < 25,00 МО/мл); HBS антиген (-) не виявлено; anti HCV (+) виявлено; ПЛР гепатиту С (якісне визначення) – не виявлено. Rtg-ілеосакральних з'єднань: ознаки остеоартрозу у вигляді асиметрії суглобових щілин, ущільнення суглобових поверхонь, переконливих ознак сакролієїту не виявлено; Rtg-хребта попереково-крижового відділу – ознаки спондило-артрозу попереково-крижового відділу хребта (І ст.): випрямлення поперекового лордозу; субхондральний склероз, вдавлення суглобових пластин, звуження міжхребцевих отворів L5-S1, рентгенологічні ознаки поліостеоартрозу дугопаросткових суглобів; Rtg-ОГК: справа в I міжребер'ї, зліва на рівні I ребра округло-фокусні утвори середньої щільноті з нечіткими рівними контурами; корені не поширені; синуси вільні. Висновок: рентгенологічні ознаки утворів верхніх часток легень, mts (?). Консультація онкохірурга: Cr тіла шлунка pT3 pN2 M0 G4, ст. III В – клінічна група, стан після хірургічного лікування (09 2010 р.). За результатами ультразвукового дослідження внутрішніх органів, комп'ютерної томографії, езофагогастродуоденофіброскопії та Rtg-графії інформації про mts не виявлено; із огляду на бальовий синдром, рекомендовано остеосцинтиграфію. Остеосцинтиграфія: множинні вогнища гіперфікації РФП (99mTc-MDP) в основі черепа зліва, нижній третині тіла грудини, ребрах, шийному відділі хребта, Th9, L2, L3, L5, крижовій кістці, клубових і лобкових кістках, верхній третині стегнових кісток. Генералізація.

Діагностичний алгоритм обстеження хворого, скерованого сімейним лікарем з підоз-

рою на реактивний артрит, в умовах ревматологічного стаціонару передбачає використання низки лабораторних тестів, більшість із яких виконується за кошт хворого в приватних лабораторіях. Ці обстеження були виконані, ознак ревматологічного захворювання не виявлено, проте збільшення вмісту ЛФ у сироватці крові майже в 12 разів стало підставою для обґрунтування пошуку причини ураження кісткової системи. Рентгенологічним обстеженням кісток вогнищевих змін не виявлено, Rtg-ОГК – підозра на метастази в легенях. Сцинти-

графічним дослідженням виявлено множинні метастатичні ураження кісток.

Отже, лікар-ревматолог стикається зі зверненнями хворих із поліартральгіями та поліосальгіями, зумовленими віддаленими ускладненнями раку шлунка. Оптимальний і найбільш економічно раціональний діагностичний алгоритм у цих випадках має включати дослідження ЛФ у сироватці крові та сцинтиграфію з ^{99m}Tc -MDP для вчасної діагностики, яка може дати шанс хворому на успішне лікування.

Список літератури

1. Білинський Б. Т. Онкологія: підручник / Б. Т. Білинський, Ю. М. Стернюк, Я. В. Шпарик. – Львів: Медицина світу, 1988. – 134 с.
2. Захаращ М. П. Скринінг передракових змін і раку шлунка / М. П. Захаращ, В. Д. Парій, Н. В. Марченко [та ін.] // Здоров'я України: медична газета. – 2010. – № 4. – С. 19–22.
3. Ahn J. B. Bone Metastasis in Gastric Cancer Patients / J. B. Ahn, T. K. Ha, S. J. Kwon // J. Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 11. – N 1. – P. 38–45.
4. Evaluation of bone metastases by Tc-99m MDP imaging in patients with stomach cancer / C. Choi, D. Lee, J. Chung [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 20. – N 4. – P. 310–314.
5. Gold R. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease / R. Gold, L. Seeger, L. Bassett [et al.] // Radiol. Clin. North. Am. – 1990. – Vol. 28. – N 2. – P. 471–483.
6. Kusumoto H. Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer: the pathogenesis of bone destruction / H. Kusumoto, M. Haraguchi, Y. Nozuka [et al.] // Oncol. Rep. – 2006. – Vol. 16. – N 7. – P. 735–740.
7. Nishido H. Clinicopathological study of gastric cancer with bone metastasis / H. Nishido, S. Koga // Gan To Kagaku Ryoho. – 1987. – Vol. 14. – N 5. – P. 1717–1722.
8. Yoshikawa K. Bone metastasis of gastric cancer / K. Yoshikawa, H. Kitaoka // Jpn. J. Surg. – 1983. – Vol. 13. N 3. – P. 173–176.

Стаття надійшла до редакції журналу 01.10.2012 р.

Ускладнення раку шлунка в практиці лікаря-ревматолога (огляд літератури та опис клінічного випадку)

**О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, О. В. Синенький, Т. В. Головач,
А. П. Кушіна**

Подано короткий огляд літератури за темою особливостей метастазування раку шлунка. Представлений клінічний випадок артральгічного синдрому, зумовленого віддаленими кістковими метастазами раку шлунка в практиці лікаря-ревматолога. Окреслено шляхи оптимізації діагностичного пошуку у пацієнтів з болем у кістках, підвищеним рівнем лужної фосфатази та обтяженим онкологічним анамнезом. Зазначено, що оптимальним і найбільш раціональним методом діагностики в цих ситуаціях є сцинтиграфія з ^{99m}Tc -MDP.

Ключові слова: рак шлунка, біль у кістках, метастази у кістки.

Complications of the Gastric Cancer in a Rheumatology Practice: a Literature Review and Clinical Case Study

**O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Synenkyi, T. Holovach,
A. Kushyna**

The article provides a brief review of the literature on the features of gastric cancer metastasis. It includes the description of the medical case of arthralgic syndrome caused by the distant bone metastasis of the gastric cancer. Taking under consideration a rheumatology practice, the article focuses on the optimal diagnosis of the patients experiencing pain in bones, an having the elevated levels of alkaline phosphatase (ALP), and the patients burdened with a cancer anamnesis. The studies on the problem show that the most effective and rational diagnostic method is ^{99m}Tc -MDP scintigraphy.

Key words: gastric cancer, pain in bones, bone metastasis.



**I. П. Катеренчук¹, І. В. Циганенко¹,
О. І. Катеренчук²**

¹ Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава

² Полтавський обласний клінічний
кардіологічний диспансер

Ефективність і безпека застосування низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому

Упродовж тривалого часу основним препаратом для лікування і профілактики тромботичних ускладнень був нефракціонований гепарин (НФГ). Однак, попри високу ефективність, НФГ має низку недоліків і побічних ефектів. Значні переваги перед НФГ мають гепарини з низькою молекулярною масою, або низькомолекулярні гепарини (НМГ).

НМГ – продукти ферментативної або хімічної деполімеризації звичайного гепарину. Отримані в процесі полімеризації низькомолекулярні фракції гепарину володіють новими фармакодинамічними властивостями.

Механізм дії НМГ полягає у взаємодії з α_2 -глобуліном плазми антиромбіном III та інгібуванні, таким чином, факторів плазмового гемостазу, передусім тромбіну (фактор Па) і фактора Ха. У цьому випадку співвідношення інгібуванального ефекту (анти-Па/анти-Ха), що становить для звичайного гепарину 1:1, для низькомолекулярних фракцій гепарину міститься в діапазоні 1:2–1:6, тобто вони володіють здатністю блокувати процес тромбоутворення на більш ранній стадії. Із огляду на існування позитивного зворотного зв'язку на ранніх стадіях коагуляційного каскаду можна очікувати, що НМГ безпосередньо протидіють процесу утворення тромбіну.

У численних дослідженнях визначені такі особливості фармакокінетики і фармакодинаміки НМГ:

1. НМГ володіють більш тривалою антиромботичною активністю, ніж НФГ. Тоді як період напівжиття у плазмі крові ($T_{1/2}$) НФГ становить, якщо судити за його ак-

тивністю проти фактора Ха, 50–60 хв, $T_{1/2}$ НМГ після внутрішньовенного введення є в межах 1,5–4,5 год. Значна тривалість антиромботичної дії НМГ дозволяє призначати їх один-два рази на добу.

2. Біодоступність більшості НМГ після глибокої підшкірної ін'єкції становить близько 90,0 %, тоді як у НФГ – 15,0–20,0 %. НМГ, на відміну від НФГ, можна призначати підшкірно не лише з профілактичною, але й з лікувальною метою.

3. Механізми і шляхи виведення НФГ та НМГ суттєво відрізняються. Елімінація НФГ після його внутрішньовенного введення має дві фази – швидку і повільну. Швидка елімінація НФГ з крові, як припускають, зумовлена його зв'язуванням з мембраними рецепторами ендотеліальних клітин і макрофагів. У цих клітинах відбувається часткова деполімеризація і десульфатування гепарину. Після цього невеликі його фрагменти вивільняються у кровоплин, а потім частково руйнуються в печінці під дією гепаринази або виводяться нирками. Фаза повільного кліренсу розпочинається тоді, коли відбувається насичення всіх клітинних рецепторів до гепарину. Цими особливостями кліренсу НФГ пояснюють той факт, що його $T_{1/2}$ залежить від дози препарату, що вводиться. Так, після внутрішньовенного болюсного введення гепарину у дозі 25,0 ОД/кг $T_{1/2}$ дорівнює приблизно 30 хв, після введення 100,0 ОД/кг – 60 хв, а після введення 400,0 ОД/кг – 150 хв. Кліренс НМГ більш повільний і більш рівномірний, ніж НФГ, адже НМГ менш сульфатовані й тому гірше зв'язуються з мембраними ендотеліальних клітин і білками плазми крові.

Основний шлях виведення НМГ – нирки. За ниркової недостатності $T^{1/2}$ НМГ значно подовжується.

4. НМГ значно меншою мірою, ніж НФГ, зв'язуються з білками плазми крові, які здатні нейтралізувати їх антитромботичну активність. Низькою спорідненістю НМГ до білків плазми крові, що нейтралізують гепарин, пояснюється їх висока біодоступність низьких доз і більша передбачуваність антикоагулянтної відповіді на високі дози.

Усі розглянуті особливості фармакокінетики і фармакодинаміки НМГ свідчать про їх безперечну перевагу над НФГ, яка полягає в тому, що як з профілактичною, так і з лікувальною метою можна призначати підшкірно постійну дозу. Крім цього, НМГ резистентні до інактивувального впливу фактора 4 тромбоцитів і не посилюють їх агрегацію під впливом різноманітних індукторів. У разі застосування НМГ значно меншою є частота виникнення тромбоцитопенії.

Сьогодні використовується близько 10 препаратів НМГ. Їх отримують різними способами деполімеризації НФГ, внаслідок чого утворюються фрагменти з більш низькою молекулярною масою (від 4000 до 6500 дальтон) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів

Препарат (фірма виробник, країна)	Молекулярна маса, Да	Відношення активності до фактора Ха і до фактора Па	$T^{1/2}$, хв
Ардепарин ("Wyeth-Ayerst", США)	6200,0	2,0:1,0	200,0
Дальтепарин ("Kabi", Швеція)	5000,0	2,0:1,0	119,0-139,0
Надропарин ("Sanofi", Франція)	4500,0	3,2:1,0	132,0-162,0
Парнапарин ("Alfa Wassermann", Італія)	5000,0	2,4:1,0	?
Ревіпарин ("Knoll", Німеччина)	4000,0	3,5:1,0	?
Сандопарин ("Sandoz", Швейцарія)	6300,0	?	?
Тинзапарин ("Novo Nordisk", Данія)	4850,0	1,9:1,0	111,0
Еноксапарин ("Rhône-Poulenc Rorer", Франція)	4500,0	3,7:10	129,0-180,0

Примітка. ? – немає інформації в літературі.

Кількісні структурні зміни гепарину (зменшення молекулярної маси майже втричі) зумовлюють зміни його фармакодинаміки і фармакокінетики. На відміну від НФГ, НМГ більше інгібують фактор Ха згортання і менше впливають на тромбін (фактор II) [4].

Уточнення дози і контроль за лікуванням НМГ, який проводиться визначенням анти-Ха-активності в плазмі крові, рекомендується, головним чином, для хворих з нирковою недостатністю і в разі введення великих доз препарату хворим із надмірною масою тіла. Якщо відсутня можливість такого контролю у хворих з нирковою недостатністю, то перевага надається НФГ, який переважно метаболізується в печінці.

Найбільш серйозним ускладненням НФГ і НМГ є кровотеча. Аналіз значного клінічного матеріалу свідчить, що важкі й фатальні кровотечі значно рідше реєструються після підшкірного введення НМГ, ніж у разі внутрішньовенного застосування НФГ (для гепаринів з низькою молекулярною масою вони становлять 0,0-3,0 % і близько 0,8 %) [4]. За інформацією С. S. Kitchens (огляд геморагій у 474 пацієнтів, які отримували НФГ або НМГ) [9], найчастіше відзначаються носові кровотечі (31,0 %), кровотечі зі шлунково-кишкового каналу (27,0 %), сечової і статевої систем (19,0 %). Рідше (блізько 2,0 %), але з важкими наслідками, діагностуються кровотечі в центральній нервовій системі, надніркових залозах.

Лікування НМГ може ускладнитися імуноопосередкованою тромбоцитопенією. У разі використання гепаринів з низькою молекулярною масою гепарин-індукована тромбоцитопенія трапляється приблизно в 10 разів рідше, ніж у разі застосування НФГ.

Інші побічні ефекти гепаринів включають остеопороз (діагностується значно рідше під час використання гепаринів із низькою молекулярною масою), некроз шкіри, алопецію і гіпоальдостеронізм, який інколи, особливо у хворих з наднірковою недостатністю, може привести до клінічно значимої гіперкаліємії.

Таким чином, можна констатувати, що широке використання НМГ впродовж останніх 15 років зумовлене не лише їх вираженою антитромботичною активністю і невеликою кількістю ускладнень, але й зручністю практичного застосування, яка визначається:

- підшкірним уведенням фіксованих доз препаратів;
- відсутністю необхідності лабораторного контролю навіть за тривалого застосування препаратів із терапевтичною і профілактичною метою.

Найшвидше у багатьох рандомізованих дослідженнях доведено ефективність і безпеку НМГ для запобігання й лікування венозних тромбозів.

Більш пізні дослідження засвідчили також, що деякі НМГ можна з успіхом застосо-

совувати у хворих не лише з тромбоемболією легеневої артерії, але й у разі гострого коронарного синдрому (ГКС) та інших захворювань і синдромів.

Доведено, що всі гострі прояви ішемічної хвороби серця – нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ) з зубцем Q і без зубця Q – мають загальні патогенетичні механізми. У їх основі лежить поверхнева ерозія ендотелію вінцевої артерії над атеросклеротичною бляшкою з подальшою активацією тромбоцитів і формуванням на поверхні розриву спочатку тромбоцитарного, а потім фібринового пристінкового тромбу. Вирішальним чинником виникнення того чи іншого варіанта ГКС є виключно кількісні характеристики процесу тромбоутворення, які визначають тривалість і ступінь тромботичної оклюзії вінцевої артерії.

Термін "гострий коронарний синдром" використовується на тій стадії, коли ще немає діагностичних ознак наявності або відсутності некрозу міокарда. Однак саме на цій стадії потрібно приймати рішення щодо методу лікування, який визначається положенням сегмента ST відносно ізоелектричної лінії на ЕКГ. Якщо у пацієнта з загостренням ІХС відзначається підняття сегмента ST, необхідне термінове тромболітичне лікування.

Незважаючи на різноманітність клінічних проявів ГКС, підняття ST більш ніж у 80,0 % випадків асоціюється з гострим ІМ. Навпаки, хворі з ГКС без підняття сегмента ST на ЕКГ утворюють гетерогенну як у діагностичному, так і в прогностичному відношенні групу.

Значення стандартної ЕКГ для прогнозування вказане у дослідженнях GUSTO ІІв [12] і RISC [16]. Ризик смерті й ІМ високий у випадку підняття і депресії сегмента ST одночасно, децо нижчий – якщо є ізольоване депресія та ізольоване підняття сегмента ST. Прогноз у хворих з ГКС з негативним зубцем Т або незміненою ЕКГ найбільш сприятливий. Таким чином, депресія сегмента ST на ЕКГ не лише не поступається, але і за несприятливою прогностичною значущістю переважає його підняття. Мають значення вираженість і поширеність депресії [19].

Досить важливу прогностичну інформацію дає дослідження деяких тропонінів (білків, що локалізуються у скоротливому апараті кардіоміоцитів) крові. Тропоніновий комплекс складається з тропонінів С, Т, І. Специфічними для ушкодження кардіоміоцитів є тропініни Т і І. Підвищення рівня тропонінів є наслідком мікронекрозів у міокарді через мікроемболії компонентів нестабільної атеросклеротичної бляшки і тромбу,

що утворюється в ній, у дистальне коронарне русло. Підвищення рівня тропонінів у системному кровоплині є маркером внутрішньокоронарного тромбозу і дає змогу виокремити групу хворих із тромбозами вінцевої артерії, тобто субстрату для анти тромботичного лікування [18].

Подальший ризик коронарних подій (смерть, ІМ) серед пацієнтів цієї категорії різний. Річний показник серцевої летальності у хворих із депресією ST на ЕКГ може сягати 39,0 %. Водночас прогноз хворих із негативним зубцем Т або незміненою ЕКГ зазвичай сприятливий [11].

Мета лікування ГКС без зубця Q – насамперед запобігти виникненню великовогнищевого ІМ (із зубцем Q). В основі такого лікування лежить антитромботичне лікування, яке полягає в застосуванні аспірину й антитромбіну. З'ясовано, що у випадку ГКС аспірин (дози 160,0–500,0 мг) зменшує частоту виникнення великовогнищевого ІМ і випадків коронарної смерті впродовж перших 48 год. на 71,0 %, перших 3 міс. – на 60,0 %, впродовж 2 років – на 52,0 % [14].

Антитромбоцитарними препаратами резерву для пацієнтів із непереносимістю або неможливістю призначення аспірину є тиклопідин і клопідогрель. Але навіть у разі застосування аспірину ризик повторних ішемічних атак становить 5,0–10,0 % упродовж першого тижня, близько 20,0 % – у наступних 40 днів і 40,0 % – у період до 150 днів [9]. Основною причиною ішемії може бути неконтрольоване утворення тромбіну.

Той факт, що в процес тромбоутворення у випадку ГКС залучені як активація тромбоцитів, так і утворення фібрину під впливом тромбіну, став підставою для включення до лікування ГКС одночасно з аспірином і гепарину. Клінічне значення застосування НФГ та НМГ для лікування ГКС обговорюється.

НФГ вважаються класичними засобами для лікування всіх проявів ГКС, хоча переважно доказів для цього не вистачає. Так, за інформацією великого рандомізованого дослідження RISC [15], частота ІМ на 5-ту, 30-ту і 90-ту добу у хворих, яким проводили лікування аспірином по 75,0 мг щоденно, була нижча, ніж у тих, які отримували НФГ внутрішньовенно по 7500,0–10 000,0 МО 4 рази на добу впродовж 5 днів; у останньому випадку ефект гепарину був зіставний із плацебо. Ця інформація засвідчує, що НФГ, якщо призначати його з перервами, не забезпечує адекватної антикоагуляції. Що більше перериване призначення НФГ, тим більшою є небезпека реактивації тромботичного процесу в ділянці пошкодження через декілька годин після

припинення інфузії гепарину [14]. Додавання ж до аспірину безперервної внутрішньовеної інфузії НФГ додатково знижує коронарний ризик у гострому періоді ГКС, завдяки зменшенню частоти нефатальних ІМ, які є більш поширеним ускладненням ГКС без підняття сегмента ST, ніж випадки смерті [14].

Однак безперервне введення НФГ має багато труднощів. У цьому випадку з метою контролю ефективності й безпеки лікування необхідне визначення часткового активованого тромбопластинового часу (ЧАТЧ), а також потрібна інфузійна помпа. ЧАТЧ слід підтримувати в діапазоні 1,5–2,5 від контролю впродовж усього часу інфузії й визначати після початку введення гепарину або зміни його дози, потім через кожних 6 год., поки бажаний показник не буде отриманий у двох наступних аналізах. Після цього ЧАТЧ досить контролювати раз на добу. Крім цього, лікування НФГ обмежене термінами шпитального періоду, тоді як патофізіологічне обґрунтування вимагає більш тривалого антитромбінового лікування.

Реальною альтернативою НФГ є НМГ, які не потребують визначення ЧАТЧ, застосовуються підшкірно і забезпечують достатній антитромботичний ефект з дворазовим уведенням. Потенційні переваги НМГ стали підґрунтям для проведення великих багаточентрових досліджень, у яких оцінювалась їх ефективність. Сьогодні використовують близько 10 препаратів НМГ, однак їх ефективність для лікування ГКС в умовах великих рандомізованих досліджень доведена лише для трьох. У цих дослідженнях вивчали дальтепарин (FRISC I, FRIC, FRISC II), еноксапарин (ESSENCE, TIMI 11B) і надропарин (FRAXIS).

Суттєву роль у веденні хворих із гострим ІМ без зубця Q відіграє лікування антикоагулянтами, яке забезпечує зменшення прогресування патологічного процесу і зниження смертності. Докази доцільності одночасного використання НФГ з аспірином одержані понад 10 років тому: аналіз шести рандомізованих досліджень (1353 хворих із нестабільною стенокардією та ІМ без підняття сегмента ST) засвідчили достовірне (на 33,0 %) зниження ризику смерті й ІМ [17].

В останні роки поряд із НФГ рекомендують гепарини з низькою молекулярною масою впродовж 2–8 діб, позаяк метааналіз чотирьох великих рандомізованих досліджень (FRIC, FRAXIS, ESSENCE, TIMI IIІ) засвідчив приблизно однакову ефективність і безпеку НМГ і НФГ у хворих на гострий ІМ без зубця Q [14]. Таким чином, НМГ з

успіхом можуть замінити НФГ у випадку нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q.

У разі гострого ІМ рекомендується призначати гепарини з низькою молекулярною масою [2]:

- надропарин – 86,0 МО/кг внутрішньовенно струминно, потім 86,0 МО/кг підшкірно через кожних 12 год.;
- еноксапарин – 1,0 мг/кг підшкірно через кожних 12 год. Першому підшкірному введенню препарату може передувати внутрішньовенне струминне введення 30,0 мг еноксапарину;
- дальтепарин – 120,0 МО/кг підшкірно через кожних 12 год. Максимальна доза не повинна перевищувати 10 000,0 МО двічі на добу.

Дотепер відсутні переконливі докази того, що триває використання НМГ (30–90 днів) у всіх хворих із ГКС без підняття сегмента ST підвищує ефективність лікування. Однак, уявивши до уваги результати дослідження FRISC II, можна рекомендувати пролонговане лікування НМГ пацієнтів групи високого ризику, які отримують лише консервативне лікування, а також у випадках відкладеної реваскуляризації міокарда.

Сучасне антитромботичне лікування гострого ІМ без зубця Q включає антикоагуляцію (підшкірне введення НМГ або внутрішньовенне введення НФГ) і комбінацію двох дезагрегантів (аспірину і клопідогрелю), яка більш ефективна, ніж монолікування аспірином. Доведено ефективність і безпечність одночасного застосування НМГ і антагоністів глікопротеїнів ІІ/ІІІа тромбоцитів.

Дослідження FRISC I [10] – перше велике плацебо-контрольоване дослідження ефективності низькомолекулярного гепарину дальтепарину у хворих з ГКС, яке показало високовірогідне зниження (порівняно з монолікуванням аспірином) кумулятивної частоти випадків смерті та ІМ у разі лікування ним (доза 120,0 МО/кг двічі на добу підшкірно) у поєднанні з аспірином.

У дослідженні FRIC [7] уперше порівнювали ефективність НМГ і НФГ у пацієнтів з ГКС. Протокол передбачав дві фази дослідження. Перша (відкрита) фаза – впродовж перших 6 діб захворювання застосовували або дальтепарин (120,0 МО/кг з інтервалом 12 год.), або внутрішньовенну інфузію НФГ впродовж щонайменше 48 год. з підтриманням ЧАТЧ на рівні 1,5 від висхідних значень і продовження гепаринолікування до 6 діб – 12 500,0 ОД двічі на добу. Всім хворим призначали аспірин – 75,0–165,0 мг/добу. Друга фаза дос-

лідження (подвійний сліпий метод) – з 6-ї по 45-ту добу застосовували або дальтепарин (добова доза 7 500,0 МО), або плацебо. Різниця в кумулятивній частоті основних коронарних подій (смерть, виникнення ІМ, рецидиви ангінозних нападів упродовж перших 6 днів спостереження) не виявила жодних переваг дальтепарину перед НФГ. Друга фаза дослідження також не показала будь-яких переваг дальтепарину – 7 500,0 МО на добу упродовж 45 днів перед 6-денним лікуванням (доза 120,0 МО/кг): кумулятивна частота випадків смерті й ІМ серед хворих, що отримували дальтепарин, склала 4,3 %, плацебо – 4,7 %.

Рандомізоване дослідження FRAXIS [20] виконували з метою порівняння трьох лікувальних стратегій. Виділили три групи хворих з ГКС: групу, яка отримувала НФГ, і дві групи, які отримували надропарин. Хворим групи з НФГ внутрішньовенно болюсно вводили гепарин (доза 5 000 ОД), а потім безперервною інфузією упродовж 6 ± 2 днів із підтриманням ЧАТЧ у межах 1,5–2,5 від контролю. Після болюсного введення надропарину (86 МО/кг) одна група отримувала таку ж дозу цього препарату двічі на день, підшкірно упродовж 6 ± 2 днів, у другій групі підшкірне введення надропарину тривало 14 днів. Дослідження не виявило переваг надропарину перед НФГ у частоті первинних кінцевих точок ні через 6, ні через 14 днів лікування. Дослідження FRIC і FRAXIS засвідчили, що НМГ і НФГ однаково ефективні у випадку ГКС у гострому періоді захворювання.

Проведені дослідження, в яких переконливо доведено клінічну ефективність, безпечність і переваги застосування еноксапарину в разі ГКС порівняно з НФГ [1].

Особливий інтерес становлять результати іншого дослідження порівняльної ефективності еноксапарину і НФГ (ESSENCE [6], TIMI II В [3]). Вони передбачали порівняння двох лікувальних стратегій: застосування еноксапарину з розрахунку 1,0 мг (100,0 МО/кг) підшкірно двічі на добу і безперервна інфузія НФГ (перше введення болюсом 5 000,0 ОД) під контролем ЧАТЧ, яке збільшували у 1,5–2,5 разу. Пацієнтам усіх груп призначали аспірин – 100,0–325,0 мг/добу. Тривалість антикоагулянтного лікування НФГ коливалась від 48 год. до 8 діб (у середньому 3 доби), еноксапарином – 2–8 діб у дослідженні ESSENCE і 3–8 днів у стаціонарі, а потім 35 днів по 40,0–60,0 мг двічі на день амбулаторно в дослідженні TIMI II В.

Терапевтичний ефект еноксапарину порівнювали на 8-й, 14-й і 43-й день за суттєво більш м'якою кумулятивною кінцевою точ-

кою, ніж у дослідженнях FRISC I, FRIC і FRAXIS (брали до уваги не лише випадки смерті та ІМ, але й рецидивування стено-кардії зі змінами на ЕКГ). До 14-ї доби в дослідженні ESSENCE зафіковано переважання еноксапарину перед НФГ. Слід мати на увазі, що насправді це було порівняння 8-денного застосування еноксапарину з 3-денним лікуванням НФГ. У цьому випадку більш значне зменшення кількості комбінованих первинних наслідків виявлено вже після завершення лікування, а не в період активного лікування. Дати цьому переконливе пояснення неможливо, оскільки відомо, що перерва у введенні НМГ, НФГ та прямих інгібторів тромбіну може викликати клінічно значущі ригошетні тромботичні реакції.

У дослідженні TIMI II В в амбулаторну фазу лікування еноксапарином на 43-й день також зіставляли з результатами 3-денного лікування НФГ. Після завершення однакових періодів лікування НМГ і НФГ ні в дослідженні ESSENCE, ні в дослідженні TIMI II В не відбулося зниження частоти смерті і великовогнищевих ІМ.

Таким чином, судити про перевагу будь-якого НМГ на основі побічного зіставлення з НФГ, коли адекватна антикоагуляція утруднена, некоректно.

У березні 2002 р. опубліковано перші результати прямого порівняльного дослідження впливу дальтепарину і еноксапарину на показники плазмово-коагуляційного гемостазу і активність системи фібринолізу у хворих на ГКС. Як і варто було очікувати, ефект від дальтепарину і еноксапарину щодо гемостатичних параметрів у них був однаковим [8].

Отже, сучасна стратегія ведення хворих з ГКС без підняття сегмента ST може виглядати так:

1. Виділення хворих, що потребують гострого інвазивного втручання.
2. Стратифікація ризику ІМ і смерті у решти хворих.
3. Тривале антитромботичне лікування до стабілізації стану.
4. Визначення заходів вторинної профілактики після стабілізації стану, в тому числі реваскуляризація (імплантация стента або аортокоронарне шунтування).

Ознаки, за якими хворих слід відносити до тієї чи іншої групи ризику, визначені в результаті великих міжнародних досліджень, що передбачали проспективне спостереження за пацієнтами. Ризик серцевої смерті у випадку ІМ може бути низьким (частота коронарних подій упродовж найближчих 30 днів не перевищує 1,0 %), проміжним (ризик ІМ і смерті становить

1,0–5,0 %) і високим (5,0 % і більше). Ступінь ризику визначають на основі клінічної інформації, результатів ЕКГ і вмісту в крові деяких біохімічних компонентів.

Клінічно найбільш важливим є розподіл хворих за ступенем важкості, який враховує дві кардинальні ознаки – давність виникнення захворювання і характер стенокардії. До I класу важкості (найбільш сприятливого) належать хворі з ознаками прогресивної стенокардії навантаження, до II класу – хворі з нападами стенокардії спокою давністю понад 48 год., до III класу (найбільш несприятливого) – хворі зі стенокардією спокою, що виникла у межах 48 год. Ризик кардіальних ускладнень зростає зі збільшенням ступеня важкості. Незалежним предиктором високого ризику смерті та ІМ є збереження, незважаючи на лікування, рецидивних нападів стенокардії впродовж перших 48 год. шпиталізації. Крім цього, клінічними маркерами високого ризику ІМ і смерті впродовж найближчих 30 днів є вік, частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску, раніше перенесений ІМ (або реваскуляризація).

Єдине дослідження, у якому вивчено тривале лікування НМГ, – це дослідження FRISC II [13]. Усі хворі отримували 75,0–320,0 мг' аспірину щоденно і 5 днівdalteparin – 120,0 МО/кг' двічі на добу. Потім виокремили групу для раннього інвазивного втручання і групу для неінвазивного лікування. Першу групу після стабілізації стану скеровували для реваску-

ляризації (у багатьох випадках до іншого центру). Після рандомізації пацієнти з другої групи отримували впродовж наступних трьох місяців подвійним сліпим методом dalteparin у дозі 5 000,0 МО (жінки з масою тіла менш ніж 80,0 кг і чоловіки – менш ніж 70,0 кг) і 7 500,0 МО (з масою тіла відповідно понад 80,0 і 70,0 кг) підшкірно двічі на день та аспірин або аспірин і плацебо. Через 30 і 45 днів у основній групі спостерігалось достовірне зниження частоти смертельних наслідків та ІМ. Кумулятивна частота випадків смерті й екстреної реваскуляризації у групі хворих, яким призначали dalteparin, була достовірно нижча і через 90 днів. У підгрупі хворих з ГКС, стратифікованих за рівнем тропоніну (понад 0,1 мг'/л), достовірні відмінності в результаті лікування dalteparinом порівняно з контролем через 90 днів спостереження відбулися і в частоті важких коронарних подій – серцевих смертей та ІМ.

Шестимісячне спостереження за хворими з групи неінвазивного лікування нівелювало відмінності у частоті коронарних подій у обох групах. Водночас сумарний показник частоти випадків смерті й ІМ у групі раннього інвазивного втручання виявився статистично значимо меншим, ніж у групі консервативного лікування з інвазивним втручанням за чіткої потреби.

Сьогодні є всі підстави стверджувати, що НМГ – ефективний і безпечний засіб лікування ГКС і запобігання коронарних подій у пацієнтів різного ступеня ризику.

Список літератури

- Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. Ефективність та безпечність низькомолекулярного гепарину еноксапарин у лікуванні гострого коронарного синдрому / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 79–83.
- Рекомендации ВНОК "Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ" // Сердце.– 2005. – № 4.– С. 93–103.
- Antman E. M., McCabe C. H., Gurfinkel E. P. [et al.]. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Results of thrombolysis of myocardial infarction (TIMI) 11B trial / E. M. Antman, C. H. McCabe, E. P. Gurfinkel [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1593–1601.
- Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy / R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green // Third edition. Professional communications. – 2004. – P. 36–40.
- Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy. R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green // Third edition. Professional communications. – 2004. – P. 253.
- Cohen M ., Demers C., Gurfinkel E. P. [et al.]. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events StudY Group / M. Cohen, C. Demers, E. P. Gurfinkel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 447–452.
- Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 461–568.
- Hoedl R., Huber K., Kraxner W. [et al.]. Comparison of effects of dalteparin and enoxaparin on hemostatic parameters and von Willebrand factor in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction / R. Hoedl, K. Huber, W. Kraxner [et al.] // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 89. – P. 589–592.
- Kitchens C. S. Evaluation and treatment of bleeding associated with heparin and low-molecular-weight heparin administration. In: Alving B.M., ed. Blood components and pharmacologic agents in the treatment of congenital and acquired bleeding disorders / C. S. Kitchens AABB press. – 2000. – P. 167–184.

10. Klein W., Buchwald A., Hillis S. E. [et al.]. Comparison of low-molecular-weight heparin with untractionated and with placebo for 6 weeecs in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) / W. Klein, A. Buchwald, S. E. Hillis [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 61–68.
11. Kuijer P. M. M., Prins M. H., Buller H. R. Low-molecular-weight heparins: treatment of venous thromboembolism. Advances in therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis / P. M. M. Kuijer, M. H. Prins, H. R. Buller. – New York, 1997. – P. 129–147.
12. Lee K. L., Woodlief L. H., Topol E. A. [et al.]. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41021 patients / K. L. Lee, L. H. Woodlief, E. A. Topol [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1659–1668.
13. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 701–707.
14. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (European society of cardiology) // Europ. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809–1840.
15. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. [et al.]. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials / P. Mismetti, S. Laporte-Simitsidis, B. Tardy [et al.] // Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 83. – P. 14–19.
16. Nyman I., Areskog M., Areskog N. H. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISK Study Group / I. Nyman, M. Areskog, N. H. Areskog // J. Intern. Med. 1993. – Vol. 234. – P. 293–301.
17. Oler A., Whooley M. A., Oler J. [et al.]. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis / A. Oler, M. A. Whooley, J. Oler [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 811–815.
18. Ravkilde J., Horder M., Gerhardt W. [et al.]. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction / J. Ravkilde, M. Horder, W. Gerhardt [et al.] // Scand. J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 53. – P. 677–685.
19. Savonitto S., Ardissino D., Granger C. B. [et al.]. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndrome / S. Savonitto, D. Ardissino, C. B. Granger [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 707–713.
20. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment duration (6 days and 14 days) of low-molecular-weight heparin with 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparin in Ischemic Syndrome) // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 1553–1562.

Стаття надійшла до редакції журналу 05.12.2012 р.

Ефективність і безпека застосування низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому

I. П. Катеренчук, І. В. Щиганенко, О. І. Катеренчук

Наведено аналіз ефективності й безпечності використання низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому. Здійснено порівняння ефективності різних препаратів низькомолекулярних гепаринів з урахуванням результатів проведених багатоцентрових досліджень. Результати аналізу свідчать про те, що низькомолекулярні гепарини – ефективні та безпечні засоби лікування гострого коронарного синдрому і профілактики коронарних подій у пацієнтів із різним ступенем ризику.

Ключові слова: низькомолекулярні гепарини, гострий коронарний синдром, лікування, профілактика.

Efficacy and Safety of the Low-molecular Heparin in Treatment and Prevention of the Acute Coronary Syndrome

I. Katerenchuk, I. Tsyanenko, O. Katerenchuk

The article represents the efficacy and safety of application of the low molecular weight heparins for treatment and prevention of the acute coronary syndrome. The comparative analysis of the effectiveness of various low molecular weight heparins considering the results of multi-center studies was performed.

Results of the analysis indicate that low molecular weight heparins are effective and safe remedies for the acute coronary syndrome treatment and prevention of the coronary events in patients with different levels of risk.

Key words: low molecular weight heparins, acute coronary syndrome, treatment, prevention.



ГЕПАДИФ®

- СПРИЯЄ ЗБЕРЕЖЕННЮ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРІЙ КЛІТИННІЙ НЕДОСТАТНОСТІ¹
- УСУВАЄ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО, ХОЛЕСТАТИЧНОГО СИНДРОМІВ²
- ЗАПОБІГАЄ ЗАГИБЕЛІ ГЕПАТОЦІТІВ
- МАЄ ПРОТИНАБРЯКОВУ ТА ЛІПОТРОПНУ ДІЮ
- НОРМАЛІЗУЄ ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ³
- МАЄ МЕТАБОЛІЧНУ ТА ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ
- ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ ТЕРАПІЇ ЗА РАХУНОК НІВЕЛЮВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ
- ШВІДКО НІВЕЛЮЄ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ХОЛЕСТАТИЧНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ

Гепадиф®

ФОРМУЛА ЗДОРОВОЇ ПЕЧІНКИ

ЛІКУВАННЯ:⁴

- гострого і хронічного гепатиту (у складі комплексної терапії)
- цирозу печінки
- жирової дистрофії (стеатозу) печінки
- алкогольних уражень печінки
- інтоксикації внаслідок прийому антибактеріальних, протипухлинних та інших засобів

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ПО ЗАСТОСУВАННЮ ПРЕПАРАТУ ГЕПАДИФ®

Склад. 1 капсула містить карнітину оротату 150 мг (що еквівалентно 73,8 мг кислоти оротової та 76,2 мг карнітину), антитоксичної фракції екстракту печінки 12,5 мг, піридоксину гідрохлориду 25 мг, цянкобаламіну 0,125 мг, аденину гідрохлориду 2,5 мг, рибофлавіну 0,5 мг.
1 флакон містить карнітину оротату 300 мг (що еквівалентно 147,6 мг кислоти оротової та 152,4 мг карнітину), DL-карнітину гідрохлориду 184 мг (що еквівалентно 150 мг карнітину), антитоксичної фракції екстракту печінки 25 мг, аденоазину 5 мг, піридоксину гідрохлориду 25 мг, цянкобаламіну 0,25 мг.

Форма випуску. Капсули і порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакологічні властивості. Стимулює метаболізм жирів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процеси проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і відновлює нормальну функцію печінки, поліпшує травлення і ховчовиділення, необхідний для підтримання нормальної мікрофлори кишечнику. Сприяє поліпшенню глікогенофіксуючої, синтетичної, антитоксичної функції печінки, підвищує чутливість клітин до дії інсуліну.

Показання. Гострий і хронічний гепатит, цироз печінки (у складі комплексної терапії), жирова дистрофія печінки (стеатоз), алкогольне ураження печінки, інтоксикація внаслідок тривалого прийому противульгінних, протитуберкульозних та ін. препаратів.

Спосіб застосування та дози. Капсули приймають всередину. Дорослим по 2 капс. 2-3 рази на добу. Розчин застосовують довінно краплинно один раз на добу. Середня добова доза для дорослих становить 8,625 мг/кг маси тіла - вміст 1 флакона препарату, розчиненого в 400-500 мл 5% розчину глукози (декстрози). Максимальна добова доза 17,25 мг/кг маси тіла - вміст 2 флаконів препарату, розчиненого в 400-500 мл 5% розчину глукози (декстрози).

Протипоказання. Індивідуальна непереносимість компонентів препарату. Діти віком до 7 років.

Побічна дія. Алергічні реакції (шкірний висип, крапивниця), біль у животі, нудота, блівлення, діарея.

Вагітність та лактація. Негативний вплив препарату в період вагітності та годування груддю не зареєстрований, однак, при призначенні вагітним або жінкам, які годують груддю, необхідно ретельно зважити співвідношення користі від застосування препарату з потенційним ризиком.

Література:

1. Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк, І.Я. Лопух, І.А. Коруля. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування // Сучасна гастроентерологія № 6 (56) 2010.

2. Н.Б. Губергриц, Е.Ю. Голуб. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатита у больных с хронической абдоминальной ишемией. // Сучасна гастроентерологія № 4 (42) 2008.

3. І.С. Чекман, Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.В. Харченко. Клініко-фармакологічні властивості та особливості застосування комбінованого гепатопротекторного препарату "Гепадиф" як середника терапії супроводу при прийомі статінів. // Сучасна гастроентерологія № 4 (54) 2010.

4. Інструкція для медичного застосування препаратору "Гепадиф"

PRC PHARMA

Ексклюзивний представник:
ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма»,
031115, Київ, вул. М. Котельникова, 1, тел.: (044) 422-50-70

УКРАЇНСЬКА НЕЗАЛЕЖНА ІМУНОЛОГІЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

UNILAB

UKRAINIAN INDEPENDENT IMMUNOLOGY LABORATORY

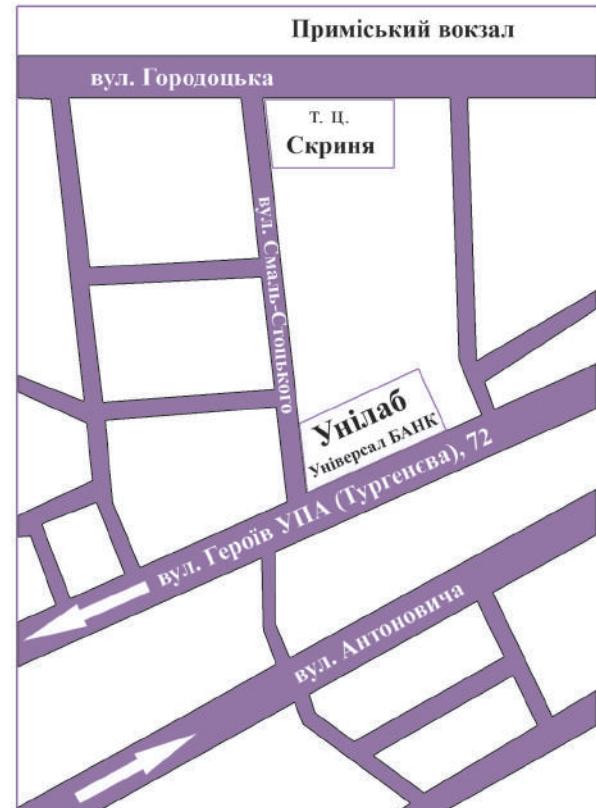
Медична лабораторія Унілаб

- сучасна високотехнологічна лабораторна діагностика:
 - загально-клінічні та біохімічні дослідження
 - імуноферментний аналіз (ІФА)
 - полімеразні ланцюгові реакції (ПЛР)
- визначення гормонів, онкомаркерів, TORCH-інфекцій, гепатитів, аналіз стану імунітету
- дослідження крові, сечі та інших біологічних матеріалів
- діагностика здійснюється на обладнанні провідних світових виробників
- методична та інформаційна підтримка лікарів
- можливість отримання результатів через інтернет.
- інформування пацієнтів про готові результати через SMS

Адреса:

м. Львів, вул. Героїв УПА (Тургенєва), 72
тел./факс: (032) 297-76-00
e-mail: info@unilab.com.ua
web: www.unilab.com.ua

Sulata casusa, tollitur morbus



Графік роботи:

пн.-пт.: з 9:00 до 17:00
суб.: з 9:30 до 12:00

Лікуйте причину, тоді пройде і хвороба

(Гіпократ)



А. С. Свінціцький

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

Функціональна диспепсія: сучасні засади діагностики та лікування

Функціональна диспепсія (ФД) – комплекс функціональних розладів, які тривають не менше ніж три місяці (не обов'язково поспіль) упродовж шести останніх місяців і включають біль або відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці, близче до серединної лінії, зумовлені або ні прийманням їжі, важкість і раннє насичення, відчуття переповнення в епігастрії після їди, нудоту та інші ознаки диспепсії, за яких у процесі ретельного обстеження у хворого не вдається виявити органічне ураження верхнього відділу травного каналу [1, 4, 36, 40, 42].

Первинний синдромний діагноз, який вимагає подальшого дослідження з метою з'ясування органічних або функціональних причин диспепсії, позначається терміном "необстежена диспепсія".

Якщо симптоми диспепсії зумовлені виразковою хворобою, гастроезофагальною рефлюксною хворобою, злюкісною пухлиною, жовчнокам'яною хворобою і хронічним панкреатитом, йдеться про синдром органічної диспепсії [34].

Епідеміологія. Функціональна диспепсія поширені в популяції у всьому світі. У розвинених країнах диспептичні розлади трапляються у 30,0–40,0 % населення і є причиною 4,0–5,0 % усіх звертань до лікарів загального профілю. У цьому випадку левова частка (60,0–65,0 %) стосується ФД. Частіше хворіють жінки після психічних травм [21].

В Україні поширеність ФД становить 30,0–40,0 %, однак насправді кількість пацієнтів може бути більшою, оскільки багато осіб із подібними скаргами до лікаря не звертаються, а у звітах лікарів первинної медичної ланки серед хворих диспансерної групи домінує діагноз "хронічний гастрит", неправомірний без гістологічного дослідження гастробіоптатів, яке здебільшого не проводять [1].

Значна поширеність синдрому диспепсії серед населення визначає і великі витрати в системі охорони здоров'я на обстеження та лікування. Майже 25,0 % хворих з ФД звертаються до лікаря більш як чотири рази на рік. Пацієнти з ФД у 2,6 разу частіше беруть лікарняний листок, порівняно з іншими працівниками й упродовж року переважають на ньому на три–четири тижні більше, порівняно з середніми показниками, розрахованими для всього населення [6].

Етіологія і патогенез ФД вивчені недостатньо. Серед можливих чинників і механізмів, що призводять до виникнення ФД, розглядаються такі:

- спадковість – GN-β3 генотип СС;
- порушення моторної функції шлунка та кишок;
- інфікованість *Helicobacter pylori*;
- психосоціальні чинники.

Певне значення у виникненні ФД мають також чинники зовнішнього середовища: тривале приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зловживання алкогольними напоями, міцною кавою та харчовими продуктами, які викликають порушення процесу травлення [15, 28, 32].

Головну роль у формуванні симптомів ФД відіграють порушення рухової функції верхніх відділів шлунково-кишкового каналу (ШКК). Три четверті хворих з ФД мають різні порушення гастродуоденальної моторики:

- уповільнення евакуаційної функції шлунка;
- зниження частоти і амплітуди перистальтики;
- порушення антродуоденальної координації;
- послаблення постпрандіальної моторики антрального відділу;
- розлад рецептивної та адаптивної реляксації шлунка, що призводить до пору-

- шення розподілу їжі в шлунку й викликає відчуття швидкого насилення;
- порушення циклічної активності шлунка в період між травленням – тахі-, брадигастрія, антральна фібріляція [2, 3, 26, 35].

Класифікація. У сучасній класифікації функціональних шлунково-кишкових розладів, запропонованій консенсусом 60 провідних гастроентерологів світу (Римський консенсус III, 2006), ФД віднесено до розділу гастродуоденальних захворювань (категорія В) і представлено у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду підшифром К 30 [9, 41].

Для більш детального визначення ФД з урахуванням її патофізіологічних механізмів і клінічних проявів виділяють два варіанти диспептичних симптомів:

1) постпрандіальний дистрес-синдром (біль або дискомфорт, що виникають після приймання звичайної кількості їжі, часто поєднуються зі швидким насиленням);

2) епігастральний більовий синдром (періодичний біль у епігастральній ділянці, не пов'язаний із прийманням їжі, дефекацією та за відсутності ознак порушень жовчовивідних шляхів) [25, 44].

Діагностика. Клінічно ФД характеризується різноманітністю проявів і залежить від клінічного варіанта захворювання.

На ФД переважно хворіють особи віком до 40 років. Спостерігається тісний зв'язок між психоемоційними чинниками і появою клінічних ознак захворювання, а також їх зникненням під час відпочинку або після застосування седативних засобів. Часто виявляються симптоми вегетативної лабільності (астенія, роздратованість, серцепиття, дихальна аритмія, лабільність шлунка, підвищена пітливість, сухість слизової

Таблиця 1

Спектр і рекомендовані визначення симптомів ФД [37]

Симптоми	Визначення
Біль у епігастрії	Епігастрій – ділянка, розташована між мечоподібним відростком груднини і пупковою ділянкою та обмежена справа і зліва відповідними середньоключичними лініями. Деякі хворі суб'ективно вважають біль відчуттям "пошкодження тканин", інші – інтерпретують скарги не як біль, а як неприємні відчуття
Відчуття печії в епігастрії	Неприємне відчуття жару в епігастральній ділянці
Відчуття переповнення в епігастрії після їди	Неприємне відчуття тривалого затримання їжі в шлунку
Раннє насилення	Відчуття, що шлунок переповнюється невдовзі після початку вживання їжі, незалежно від кількості їжі, внаслідок чого процес їди не може бути завершеним

оболонки рота, яка змінюється підвищеною салівациєю, порушення сну), захворювання часто має інтермітивний перебіг [12].

Діагноз ФД – клінічний діагноз, який відображає наявність у хворого певних клінічних симптомів (табл. 1), що виникають не внаслідок супутніх хронічних запальних змін слизової оболонки шлунка, а через порушення шлункової секреції, гастродуоденальної моторики, вісцеральної чутливості, часто зумовлених нервово-психічними чинниками [10, 24].

Згідно з рекомендаціями погоджувальної наради Міжнародної робочої групи з удосконалення діагностичних критеріїв функціональних захворювань ШКК (Римські критерії III), діагноз функціональної диспепсії може бути поставлений, якщо упродовж не менш ніж трьох місяців (не обов'язково поспіль) за останніх шість місяців є хоча б один із наведених симптомів:

- відчуття важкості після приймання їжі;
- відчуття раннього насилення;
- епігастральний біль;
- печія в епігастрії,
- а також
- відсутність органічних захворювань (у тому числі за результатами езофаго-гастродуоденофіброскопії (ЕГДФС)), які б пояснювали ці симптоми.

Діагноз постпрандіального дистрес-синдрому може бути поставлений, якщо хоча б одне відчуття з наведених нижче триває упродовж трьох місяців за останніх шість місяців:

- відчуття важкості після їди:
 - ✓ після приймання звичайної кількості їжі;
 - ✓ виникає принаймні декілька разів на тиждень;
- відчуття раннього насилення:
 - ✓ випереджає закінчення приймання звичайної кількості їжі;
 - ✓ виникає принаймні декілька разів на тиждень.

Діагноз епігастрального більового синдрому може бути поставлений, якщо хоча б один із наведених нижче симптомів триває за цей же час:

- біль або відчуття жару:
 - ✓ має періодичний характер;
 - ✓ прояви середньої сили в надчеревній ділянці хоча б раз на тиждень;
- біль або відчуття жару не генералізується та не локалізується в інших ділянках живота або грудної клітки;
- біль або відчуття жару не зменшується після дефекації та відходження газів;
- відсутні ознаки функціональних захворюю-

вань жовчевого міхура та сфинктера Одді [1, 22, 37].

Лабораторні та інструментальні методи дослідження. Із огляду на велику кількість захворювань, які можуть перебігати з синдромом диспепсії, у діагностиці ФД обов'язково застосовується ЕГДС (дає змогу виявити рефлюкс-езофагіт, пухлини шлунка), ультразвукове дослідження (дає змогу виявити хронічний панкреатит і жовчнокам'яну хворобу), клінічні та біохімічні аналізи крові (зокрема, вміст еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, рівень аланінаміnotрансферази, аспартатаміnotрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамінтрансферази, сечовини, креатиніну), копрограму з аналізом калу на приховану кров, інфікованість слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* двома методами. Найбільш прийнятним варіантом діагностики гелікобактерійної інфекції за її високої поширеності в популяції є уреазний дихальний тест і виявлення антигену в фекаліях методом імуноферментного аналізу. Менш оптимальною є серологічна діагностика.

У разі потреби проводять рентгенологічне дослідження шлунка і дванадцятипалої кишki, електрогастрографію і сцинтиграфію шлунка (допомагають виявити гастропарез), добове моніторування внутрішньостравоходіного рівня рН, яке дає змогу виключити гастроезофагальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) [6, 10, 36].

Диференційна діагностика передбачає виключення органічних захворювань, що перебігають з аналогічними симптомами (ГЕРХ, виразкова хвороба, рак шлунка, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит). Симптоми, властиві ФД, можуть спостерігатись у випадку цукрового діабету (діабетичний гастропарез), системної склеродермії, вагітності.

Таблиця 2
"Симптоми тривоги" у хворих зі синдромом диспепсії

- Дисфагія
- Блювання з кров'ю, мелена, гематохезія (свіжа кров у калі)
- Лихоманка
- Невмотивоване схуднення
- Симптоми диспепсії вперше виникли у віці понад 45 років
- Анемія
- Лейкоцитоз
- Підвищена ШОЕ

Важливу роль під час проведення диференційної діагностики за синдрому диспепсії відіграє своєчасне виявлення наявності

т. зв. симптомів тривоги (табл. 2). Наявність у хворого хоча б одного з цих симптомів ставить під сумнів діагноз ФД і вимагає ретельного обстеження з метою пошуку органічного захворювання [3, 7, 38].

Для розмежування диспепсії функціонального та органічного походження слід брати до уваги також відмінності клініко-анамнестичних показників (табл. 3) [34].

Таблиця 3
Клініко-анамнестичні ознаки синдрому ФД та органічних захворювань ШКК

Клініко-анамнестичні ознаки	Функціональна диспепсія	Органічні захворювання
Тривалість захворювання	Значна	Невисока
Вираженість скарг	Мінлива	Постійна
Локалізація болю	Мінлива	Обмежена, дифузна
Зв'язок між виникненням скарг і стресовими ситуаціями	Чіткий	Переважно відсутній
Зв'язок з прийманням їжі (тимчасовий) та її якістю	+	++
Скарги на порушення нічного сну	+	++
Інші функціональні вегетативні скарги: щodo ШКК; щodo інших органів	+++ +++	+ +

ФД часто диференціюють із синдромом подразненої кишki – захворюванням також функціональної природи, яке виявляється болем у животі, що минає після акту дефекації, метеоризмом, проносами, закрепами або їх чергуванням, відчуттям неповного випорожнення, імперативними потягами до дефекації тощо [18].

Синдром ФД слід диференціювати з іншими функціональними порушеннями шлунка – аeroфагією та функціональним блюванням.

Відповідно до Римських критеріїв II (1999), аeroфагія визначається як повторна відрижка, зумовлена заковтуванням повітря, яка турбує хворого і відзначається ним не менш ніж 12 тижнів поспіль упродовж року. Діагноз зазвичай ставиться на підставі анамнезу та об'єктивного підтвердження підвищеного заковтування повітря. Хворі, які страждають на аeroфагію, обов'язково потребують консультації психіатра для виключення депресії та синдрому підвищеної тривоги.

Функціональне блювання діагностують у тих випадках, коли у хворого не менш ніж 12 тижнів підряд упродовж року, але не

рідше ніж 3 дні на тиждень, спостерігається блювання, а ретельне обстеження не виявляє інших причин цього симптуму (відсутність блювання, яке самостійно викликається, і блювання, спровоковане прийманням медикаментозних препаратів, немає органічного ураження кишок або центральної нервової системи, метаболічних порушень і серйозних психічних захворювань) [20, 27].

Лікування хворих із синдромом ФД має бути комплексним і включати заходи з нормалізації способу життя, режиму харчування, прапі, психотерапевтичні методи, а в разі потреби – медикаментозні препарати [16].

Стратегія ведення хворих, які вперше звернулися з симптомами диспепсії, передбачає такий план дій:

1. Отримати доказ зв'язку симптомів із верхнім відділом ШКК.

2. Виключити "симптоми тривоги", які вимагають дообстеження з метою виключення більш важкої хвороби.

3. Виключити приймання аспірину або НПЗП.

4. За наявності типових рефлюксних симптомів поставити попередній діагноз – ГЕРХ і призначити лікування інгібіторами протонової помпи (ІПП). Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на адекватне лікування ІПП, діагноз ГЕРХ малоймовірний.

5. Доцільні неінвазивне визначення *H. pylori* та подальша ерадикація – стратегія *test and treat*.

6. Хворим із "симптомами тривоги" або віком понад 40–45 років слід проводити ЕГДС. У регіонах з високим рівнем інфікованості *H. pylori* і захворюваності на рак шлунка деякі вчені рекомендують знизити віковий поріг до 30–35 років [8, 15, 29].

Практичні заходи щодо оптимізації режиму праці та відпочинку включають:

- 2–3-годинний відпочинок у ліжку впродовж дня;
- психотерапію;
- нормалізацію нічного сну (у разі потреби призначають седативні препарати);
- припинення куріння;
- вечірні прогулянки;
- теплі ванни (36,0–37,0 °C) з прісною водою впродовж 20 хв перед сном.

Важливе значення для усунення диспептичних явищ має раціональний дієтичний режим, який передбачає:

- харчування 4–5 разів на добу (істи слід повільно, ретельно пережовуючи їжу, що потребує санованої порожнини рота); загальна кількість їжі не має бути надмірною;
- зменшення в добовому раціоні вмісту насищених жирних кислот;

- обмеження вживання міцних м'ясних наварів, прянощів;
- заборону вживання алкогольних напоїв, дуже грубої, гострої та соленої їжі;
- вітамінотерапію (кількість вітамінів у добовому раціоні має бути вдвічі більшою, ніж у здорових людей) [17].

Медикаментозне лікування проводиться з урахуванням клінічного варіанта ФД, але не є суvero визначенім [33].

У випадку *епігастрального більового синдрому* використовуються антацидні й антисекреторні препарати (Н2-блокатори гістамінових receptorів та ІПП). Застосування ІПП в стандартних дозах (омепразол 20,0 мг, лансопразол 30,0 мг раз на добу) зумовлює швидке стихання клінічних проявів. Н2-блокатори гістамінових receptorів ефективні для усунення симптомів у пацієнтів з ФД за дворазового приймання (ранітидин по 150,0 мг, фамотидин по 20,0 мг двічі на добу) [11, 23, 27].

Для лікування ФД слід розглянути можливість застосування ерадикаційного антигелікобактерійного лікування за однією з прийнятих схем потрійної терапії або квад-

Таблиця 4

Рекомендовані схеми ерадикаційного лікування *H. pylori* (згідно з Міжнародними консенсусами Маастрихт III, 2005, Маастрихт IV, 2010) [19]

Трикомпонентне лікування (лікування I лінії)				
Трикомпонентна схема (7–14 днів)	Варіант 1	<ul style="list-style-type: none"> • ІПП (стандартна доза) двічі на день • кларитроміцин 500,0 мг двічі на день • амоксицилін 1000,0 мг двічі на день 		
	Варіант 2 (алергія на пеницилін)	<ul style="list-style-type: none"> • ІПП (стандартна доза) двічі на день • кларитроміцин 500,0 мг двічі на день • метронідазол 400,0 мг двічі на день 		
Послідовне лікування				
ІПП 1 доза двічі на добу + амоксицилін 1000,0 мг двічі на добу 5 днів з подальшим переходом на ІПП+кларитроміцин 500,0 мг двічі на добу + метронідазол (або тинідазол) 500,0 мг двічі на добу 5 днів				
Стандартне чотирикомпонентне лікування (лікування II лінії)				
Чотирикомпонентна схема (10–14 днів)	<ul style="list-style-type: none"> • ІПП (стандартна доза) двічі на день • тетрациклін 500,0 мг тричі на день • метронідазол 400,0 мг двічі на день • вісмуту субцитрат 120,0 мг тричі на день 			
Лікування "порятунку" за неефективності первинних схем				
ІПП 1 доза двічі на добу + амоксицилін 1000,0 мг двічі на добу + рифабутин 300,0 мг раз на добу або левофлоксацин 500,0 мг раз на добу 10–14 днів				

ротерапії (Маастрихтські угоди ІІ, 2005 і IV, 2010) (табл. 4). Оскільки *H. pylori* є однією з основних причин виникнення диспепсії, а в Україні середній рівень інфікованості *H. pylori* серед дорослого населення досить високий і становить 70,0 %, існує загальноприйнята тактика *test and treat* – тестування на наявність Нр-інфекції з подальшим призначенням відповідного лікування. Згідно з Міжнародним консенсусом Маастрихт IV, ерадикація *H. pylori* приводить до стійкого покращення в 1 із 12 пацієнтів з ФД, що ефективніше від будь-якого іншого лікування. Проте, якщо після ерадикаційного лікування зменшуються симптоми, це не означає, що *H. pylori* є причиною клінічних проявів. Спостерігається змішаний ефект низки чинників: плацебо, дія ІПП як компонента ерадикаційного протоколу, можливе також спонтанне покращення стану [5, 13, 30, 33].

За вираженого бульового синдрому та посилення диспептичних явищ призначають:

- сульпірид по 0,05–0,1 г тричі на день упродовж одного-двох тижнів;
- холінолітики (атропіну сульфат, гастроцепін, платифіліну гідротартрат), спазмолітики (но-шпа, дротаверин) у звичайних дозах [16, 39].

У разі посттрандіального дистрес-синдрому головна роль відводиться прокінетикам. Відповідно до Римських критеріїв ІІІ, ефективність прокінетичних препаратів за ФД перевищує плацебо. Їх призначають курсом на два–четири тижні, а в разі досягнення клінічного ефекту їх можна застосовувати "на вимогу": метоклопрамід, домперидон або цизаприд – по 10,0 мг за 10–15 хв до їди 3–4 рази на день; застосовувати метоклопрамід (особливо тривало) не бажано, оскільки цей препарат проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і у багатьох хворих (20,0–30,0 %) викликає побічні ефекти у вигляді сонливості, втоми, неспокою, а також екстрапірамідних реакцій [31].

Для усунення нудоти і бл涓ання призначають ондасетрон (антагоніст 5НТ3-рецепторів) усередину по 0,004–0,008 г або внутрішньом'язово по 2,0–4,0 мл двічі-тричі на день.

Застосовуються також поліферментні препарати (панзинорм, фестал – по 1 табл. тричі на добу під час їди; панкреатин, мезим форте, трифермент – по 1 табл. тричі на добу до їди), рослинні та антигомотоксичні засоби.

Якщо є метеоризм, призначають симетикон по 40,0–80,0 мг (1–2 капсули) після кожного приймання їжі та перед сном упродовж 7–10 днів [17].

Доцільно також застосовувати психотропні та антидепресивні препарати, зокрема, амітриптилін (25,0–50,0 мг двічі-тричі на

день), флувоксамін (50,0 мг раз на день), особливо жінкам [43].

Хворі з неврозом потребують фізіотерапії (електрофорез натрію бромистого за методом Щербака або Вермеля, йодобромні, кисневі ванни, акупунктура), транквілізаторів (адаптол, діазепам, еленіум).

Якщо є диспепсія з проявами секреторної недостатності шлунка, то призначають мінеральні води малої та середньої мінералізації, переважно хлоридні, хлоридно-сульфатні, сульфатно-хлоридні, кімнатної температури – 18,0–20,0 °C, газовані, по 200,0–250,0 мл тричі на день за 20–30 хв до їди, швидко, невеликими ковтками. У стадії нестійкої ремісії (субкомпенсації), за наявності проносів спочатку застосовується тепла, дегазована вода двічі на день, виключаючи ранковий прийом, по 100,0–150,0 мл через 40–60 хв після їди; після нормалізації випорожнень і зникнення ознак загострення рекомендується звичайна схема використання мінеральних вод.

За умови диспепсії з проявами ацидизму призначають гідрокарбонатні, гідрокарбонатно-сульфатні, гідрокарбонатно-хлоридні мінеральні води малої або середньої мінералізації, теплі, дегазовані, по 200,0 мл тричі на день за 1–1,5 год. до їди [14].

Широко застосовується бальнеотерапія: лікувальні душі (циркулярний, Шарко) – 10–15 процедур на курс, через день; природні та штучні ванни – соляні, прісні або шавлієві (експозиція 10–15 хв, температура 34,0–37,0 °C, 8–10 на курс); вихрові ванни (тривалість 10–15 хв, температура 34,0–37,0 °C, 8–10 на курс); перлисті ванни (експозиція 10–15 хв, температура 34,0–37,0 °C, 8–10 на курс); вібраційні ванни (частота механічних коливань 10–200 Гц, температура 34,0–37,0 °C, тривалість 8–15 хв); вуглекислі ванни (концентрація 0,8–1,0 г/л, експозиція 10–15 хв, температура 35,0–33,0 °C, 8–10 на курс).

Грязе- і теплолікування: грязьові аплікації на ділянку передньої черевної стінки та попереку (грязьовий пояс) або комірцеву ділянку, температура грязі 40,0–42,0 °C, експозиція 20 хв, через день, 9–10 процедур на курс; аплікації озокериту або парафіну на ділянку передньої черевної стінки і попереку (грязьовий пояс), температура 45,0–50,0 °C, експозиція 30–40 хв, через день, 9–10 процедур на курс [14].

Якщо це лікування не досягає успіху, можливе застосування інших лікувальних чинників. Деякі автори вивчали ефективність фітолікування у випадку ФД у контролюваних дослідженнях і виявили позитивний ефект різних засобів (наприклад, перцевої м'яти, кмину, ромашки), однак

механізм їх дії невідомий, так само не з'ясовано безпечність їх довготривалого приймання [18].

Обстеження та лікування хворих з ФД проводиться зазвичай у амбулаторних умовах до зникнення її проявів.

Під час ремісії хворі зберігають працездатність. Диспансеризація передбачає виконання хворими рекомендацій щодо нормалізації способу життя і лікувального харчування, проведення періодичних оглядів пацієнтів (один-два рази на рік) та своєчасне лікування рецидивів захворювання.

Прогноз у хворих з ФД вважається досить сприятливим. Із часом спостерігається зменшення вираженості скарг, що зумовлене як зменшенням стресових впливів, так і адаптацією пацієнтів до чинників, що привели до появи клінічних симптомів. Спонтанне зникнення симптоматики конста-тують близько у третини пацієнтів. Вважають, що ризик виникнення виразкової хвороби у хворих з ФД не відрізняється від безсимптомної популяції [18].

Список літератури

1. Адаптована клінічна настанова, побудована на доказах "Ведення диспепсії у дорослих": Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 600 [Текст]. – К., 2012. – 70 с.
2. Аникин К.С. Функциональная диспепсия – от патогенеза к лечению: преимущества комбинированных препаратов [Текст] / К. С. Аникин // Therapia (Український медичний вісник). – 2011. – № 9. – С. 126–129.
3. Бельмер С. В. Современное понимание функциональной диспепсии [Текст] / С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 30–35.
4. Васильев Ю. В. Функциональная диспепсия [Текст] / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2007. – № 1. – С. 50–54.
5. Губская Е. Ю. Функциональная диспепсия и Римские критерии III. Что нового? [Текст] / Е. Ю. Губская // Therapia (Український медичний вісник). – 2007. – № 6. – С. 64–66.
6. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей [Текст] / В. Т. Ивашкин [и др.]. – М.: РГА. – 2011. – 28 с.
7. Дорофеев А. Э. Функциональная диспепсия: современные представления, механизмы и тактика ведения пациентов [Текст] / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко, О. В. Томаш // Новости медицины и фармации.– 2012. – № 9. – С. 3–9.
8. Желудочная диспепсия, регургитационные симптомы и пути их коррекции [Текст] / И. В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 2. – С. 39–44.
9. Иванов А. Н. Современные представления о диагностике и лечении функциональной диспепсии [Текст] / А. Н. Иванов, А. С. Прянишникова, Л. П. Краснолобова // Фарматека. – 2011. – № 12 . – С. 69–73.
10. Ивашкин В. Т. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство [Текст] / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 112 с.
11. Морозов С. Монотерапия ингибиторами протонного насоса при функциональной диспепсии [Текст] / С. Морозов, Ю. Кучерявый // Врач. – 2011. – № 14. – С. 18–21.
12. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии [Текст] / В. М. Махов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 15. – С. 778–781.
13. Пиманов С. И. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса [Текст] / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Cons. Med. (Прил.). Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 3–6.
14. Протокол санаторно-курортного лікування функціональної диспепсії: Додаток до наказу МОЗ України від 06.02.2008 р. № 56 "Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю) для дорослого населення" [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/9459_dodatok.rar
15. Разработка оптимального алгоритма диагностики и лечения функциональной диспепсии [Текст] / И. В. Маев [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 5. – С. 3–9.
16. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей [Текст] / В. Т. Ивашкин [и др.]. – М.: Литтерра, 2007. – 1045 с.
17. Свінціцький А. С. Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення [Текст] / А. С. Свінціцький. – К.: Медкнига, 2007. – 296 с.
18. Тумак І. Функциональна диспепсія: визначення, діагностичні та лікуванні підходи [Текст] / І. Тумак // Медицина світу. – 2007. – № 6. – С. 345–350.
19. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги "Диспепсія": Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 600 [Текст]. – К., 2012. – 26 с.
20. Функціональні захворювання органів травлення: Навч. посібн. [Текст] / Т. Д. Звягінцева [та ін.]. – Харків: Точка, 2010. – 167 с.
21. Харченко Н. В. Функциональная диспепсия – актуальная проблема гастроэнтерологии [Текст] / Н. В. Харченко // Gastroenterology. – 2009. – № 4. – С. 2–6.
22. Циммерман Я. С. "Римские критерии III" синдрома функциональной (гастродуоденальной) диспепсии [Текст] / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – № 4. – С. 59–66.
23. Чернявський В. В. Функциональна диспепсія: можливості фармакологічної корекції [Текст] / В. В. Чернявський, В. О. Козлов // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6. – С. 41–47.
24. Шептулин А. А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? (Размышления, навеянные Римскими критериями III) [Текст] / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 84–88.
25. Baker G. Subtypes of functional dyspepsia [Текст] / G. Baker, R. Fraser, G. Young // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2667–2671.

26. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia [Текст] / H. Miwa [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 26, Suppl. 3. – P. 53–60.
27. Geeraerts B. Functional dyspepsia: past, present, and future [Текст] / B. Geeraerts, J. Tack // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 251–255.
28. Genetic factors for functional dyspepsia [Текст] / T. Oshima [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 26, Suppl. 3. – P. 83–87.
29. Giurcan R. Functional dyspepsia: a pragmatic approach [Текст] / R. Giurcan, T. A. Voiosu // Rom. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 9–15.
30. Kandulski A. Therapeutic strategies for the treatment of dyspepsia [Текст] / A. Kandulski, M. Venerito, P. Malfertheiner // Expert Opin. Pharmacother. – 2010. – Vol. 11. – P. 2517–2525.
31. Loyd R. A. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia [Текст] / R. A. Loyd, D. A. McClellan // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83. – P. 547–552.
32. Mimidis K. Pathogenesis of dyspepsia [Текст] / K. Mimidis, J. Tack // Dig. Dis. – 2008. – Vol. 26. – P. 194–202.
33. Monkemuller K. Drug treatment of functional dyspepsia [Текст] / K. Monkemuller, P. Malfertheiner // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2694–2700.
34. Oustamanolakis P. Dyspepsia: organic versus functional [Текст] / P. Oustamanolakis, J. Tack // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46. – P. 175–190.
35. Pathophysiology of functional dyspepsia [Текст] / S. Futagami [et al.] // J. Nippon. Med. Sch. – 2011. – Vol. 78. – P. 280–285.
36. Quigley E. M. Dyspepsia [Текст] / E. M. Quigley, J. Keohane // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 24. – P. 692–697.
37. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders // D. A. Drossman (Editor). – Degnon Associates, 2006. – 1048 p.
38. Simadibrata M. Dyspepsia and gastroesophageal reflux disease (GERD): is there any correlation? [Текст] / M. Simadibrata // Acta Med. Indones. – 2009. – Vol. 41. – P. 222–227.
39. Tack J. Emerging drugs for functional dyspepsia [Текст] / J. Tack, P. Janssen // Expert Opin. Emerg. Drugs. – 2011. – Vol. 16. – P. 283–292.
40. Tack J. Functional dyspepsia [Текст] / J. Tack, T. Masaoka, P. Janssen // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 27. – P. 549–557.
41. Tack J. Gastroduodenal Disorders [Текст] / J. Tack, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 757–763.
42. Talley N. J. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia [Текст] / N. J. Talley // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 1753–1755.
43. Talley N. J. Antidepressants in functional dyspepsia [Текст] / N. J. Talley, L. Herrick, G. R. Locke // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 4. – P. 5–8.
44. The Rome III Classification of dyspepsia: will it help research? [Текст] / N. J. Talley [et al.] // Dig. Dis. – 2008. – Vol. 26. – P. 203–209.

Стаття надійшла до редакції журналу 28.10.2012 р.

Функціональна диспепсія: сучасні засади діагностики та лікування

A.C. Свінціцький

Функціональні розлади шлунково-кишкового каналу, зокрема функціональна диспепсія, – одна з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології. Римським консенсусом III чітко стандартизовані визначення, класифікація, діагностичні критерії, підходи до діагностики та лікування функціональної диспепсії. Проте багато питань досі не розв'язані й потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: функціональна диспепсія, Римський консенсус III, діагностика, лікування.

Functional Dyspepsia: Current Approaches to Diagnosis and Treatment

A. Svintsitskyi

The article summarizes the recent progress in the diagnosis and treatment of the functional dyspepsia (FD), which is the most widespread functional gastrointestinal disorder. The Rome III Consensus clearly standardized the definition, classification, diagnostic criteria, approaches to the diagnosis and treatment of the FD, but a lot of issues still remain unresolved and require further study.

Key words: functional dyspepsia, Rome III Consensus, diagnosis, treatment.

**O. Katerenchuk**Regional Clinical Cardiological Dispensary of
Poltava

The Possible Pathological Role of Endogenous Cannabinoid System in Heart Failure Syndrome

(presented at The First International Forum of Young Cardiologists,
1-2 June 2012, Samara, Russian Federation).

Introduction. During the last decades the heart failure syndrome has become the area of special interest for pathologists, cardiologists and clinical researchers worldwide. Such interest can be easily explained by four main reasons.

First of all, it is a clinical component. Nowadays, despite the new achievements in our understanding of the etiology, pathophysiology and mechanisms of heart failure progression this syndrome is still associated with a poor prognosis for survival and has a high mortality rates in short- and long time period. New pharmacological and surgical methods of the treatment of heart failure make possible only to achieve a slight decrease in the speed of heart failure progression. However, the prognosis for patients with heart failure is more worth than for patients having malignancies.

Secondary, it is an economic component. It means that managing of patients with heart failure syndrome requires significant financial costs. For example, The National Health Service of The United Kingdom spends approximately 2% of the general funds on the heart failure management. The major part of these costs relates to hospitalization. Importantly, proven pharmacological therapies make up only a very small proportion of the overall cost of chronic heart failure to the health-care budget in industrialized society [10]. There is no information how much finances are spent on heart failure in Ukraine, but we have to keep in mind that these costs have to be significant enough due to the considered high rates of cardiovascular diseases morbidity among population in general.

Thirdly, it is a social component. Heart

failure syndrome for the majority of patients is associated with bad quality of life, long-time periods of physical incapability, bad mental status, and depression, and in severe cases requires life-long nursing help.

Fourthly, it is an epidemiological component. For example, the incidence of heart failure is constantly growing in West European countries and in the United States. Current estimations range between 0.1% and 0.5% per year. Among persons aged 75 years and older the incidence of the heart failure exceeds 3% per year [10]. According to the prognosis the number of patients with heart failure will be continuously rising during the next decades. It can be explained by the better survival rates after several cardiological conditions (first of all, acute myocardial infarction) and also by the population ages.

For changing the situation for better we need a complete understanding of the role of etiological factors for primary heart damage, the role of the risk factors for the development of heart failure, the pathological processes of adaptive and dissadaptive character that accompany the heart failure progression.

Historical Aspects. The history of heart failure explorations accurately shows how the new achievements in the understanding of pathological processes that accompanied heart failure syndrome have further resulted in implementation of the new methods of treatment.

The most typical signs of heart failure known from ancient times are edema, lung congestion and breathlessness. So it has resulted in the wide-spread implementation in

clinical practice of the loop diuretics (for congestion resolving) and glycosides (especially, digoxin). The positive therapeutical effects of these drugs have been well-known since the 18th century. During a long period of time the term 'heart failure' was defined as a syndrome, associated with the disturbance of blood pumping by the heart. As a negative role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in the heart failure syndrome was clearly defined the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and type I angiotensin receptors inhibitors became wide-spread. In the 20th century the experiments in basic sciences showed an important role of the sympathetic nervous system and its mediators in the progression of the heart failure syndrome. The data obtained from the meta-analysis and clinical trials clearly defined the positive role of beta-blocker agents when prescribed for chronic heart failure. This resulted in strong renaissance of beta-blockers in clinical practice. Also, the discovery of the contribution of electrophysiological remodeling in the progressing of the heart failure resulted in the implementation of the cardiac resynchronization therapy in clinical practice.

Nowadays the heart failure definition is evolved to the definition of the heart failure as not just a syndrome of cardiac weakness, but also as a multiple system disorder characterized by abnormalities in the heart, changes in skeletal muscles, kidneys dysfunction, stimulation of the sympathetic nervous system and complex type of neurohumoral changes. Current definition of the heart failure may be presented as a clinical syndrome caused by the disorders of the heart, manifested by characteristic combination of hemodynamic, renal, neurological and hormonal disturbances.

The treatment targeting the different types of neurohumoral systems looks promising direction in the achievement of the therapeutic control over the heart failure progression. This is confirmed by the improved survival rates when using medications that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathoadrenal and natriuretic peptide system.

Available data obtained from the scientific researches carried over the past two decades makes us consider a significant pathophysiological role in the pathogenesis of heart failure syndrome of new neurohumoral system – the endogenous cannabinoid system [5,7,9,11]. This system now appears as a relevant modulator of physiological functions not only in the central nervous system but also in the autonomic nervous system, the endocrine network, the immune system, the gastroin-

testinal tract, the reproductive system and in hemodynamic.

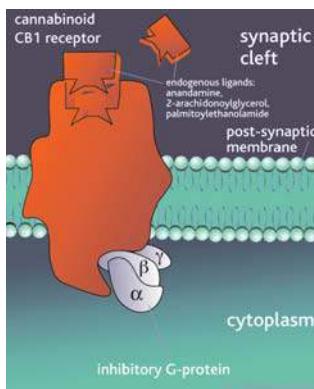
Endogenous Cannabinoid System in General. The history of the discovery and study of the endogenous cannabinoid system is closely related with the study of the effects caused by the use of hashish, marijuana and other cannabis products.

The first mention of the use of cannabis for medical purposes refers to the third millennium BC in the description of medicinal plants during the reign of the Chinese Emperor Cheng Nang. Around 500 BC Assyrian records referred to the cannabis as an effective remedy for pain relief. In 60 BC, the medicinal properties of cannabis were described in the Pharmacopoeia of the Roman military doctor Dioskorides, who lived during the reign of Emperor Claudius and Nero. In 1597 John Gerard in England recommended the use of cannabis as an analgesic for ear pain and Nicholas Culpeper in 1653 – for the treatment of joint inflammation in gout.

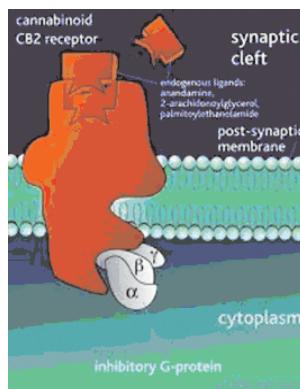
Scientific interest in the study of mechanisms of cannabis influence on human body renewed in the 60-ies of the last century. The endogenous cannabinoid system is a ubiquitous lipid signaling system that appeared early in the evolution and which has important regulatory functions throughout the body. It was found that the main component of the cannabis that causes a number of specific psycho-emotional effects is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) [9]. It is a lipophilic compound with a slow rate of metabolism in the liver. However, for more than 20 years the mechanisms of THC interaction with the structures of the brain have been a secret for researchers. In 1988 Ellin Haulett from the University of St. Louis, using the method of radioactive carbon labels established the interaction of a metabolite of THC with the specific receptors of the brain of mice. This gave rise to further studies and in 1990 was identified and described the structure of cannabinoid receptor type 1 (CB1). Two years later the cannabinoid receptor type 2 (CB2) was identified. Due to the well-established psychological effects of cannabis components at first the majority of experiments on cannabis were performed for determination of the possible positive therapeutical effects on brain structures and only in the last years the effects of the endogenous cannabinoid system for cardiovascular system were reported.

Receptors and mediators. Both CB1 and CB2 receptors relate to the family of G-protein coupled receptors. CB1 is a complex

structure presented by the seven transmembrane domains that permeate a cell membrane and are closely associated with the several intracellular signaling systems (see Pict. №1). The activation of CB1 results in activating the intracellular cascade of complex signaling biochemical reactions, that changes the permeability of transmembrane ion channels, such as calcium (inactivation) and potassium (activation). CB1 receptors are predominantly localized in central nervous system, but also were found in ganglia of autonomic nervous system, pituitary gland, adrenal glands, heart, vessels endothelium, gastrointestinal system, urine bladder, immune cells. It is also found that CB1 localized in the vascular wall, by controlling the L-type calcium ion channels, can cause strong vasodilation. CB1



Picture 1
The Structure of CB1-receptor
(from the
www.cnsforum.com)



Picture 2
The Structure of
CB2-receptor
(from the
www.cnsforum.com)

receptors located on nerve endings (postsynaptic) modulate the release of excitatory and inhibitory neurotransmitters, thus adjusting the intensity of the signals [12].

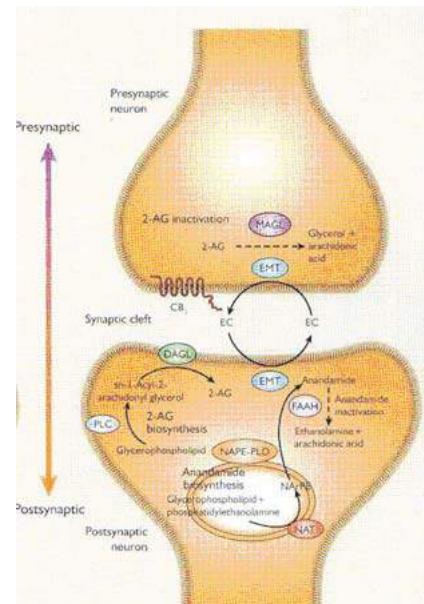
CB2 receptor has a similar structure to CB1, but slightly differs in components. CB2 receptors localize in lymphoid tissues and macrophages and are absent in the central nervous system. The main effect of stimulation of CB2 is immunosuppression.

The principles of CB1 and CB2 functioning are similar. Activation of the receptor leads to the inhibition of adenylyl cyclase and stimulation of mitogen-activating protein kinase, thus providing the control of intracellular functions. CB1 and CB2 receptors are negatively coupled to adenylate cyclase through Gi/o proteins, but can also signal via protein kinases A and C, mitogen-activated protein kinases, and cyclooxygenase 2 pathways, among others. First of all it results in inactivation of calcium ion channels and activation of potassium ion channels.

Nowadays, two endogenous ligands are considered to provide a typical regulation of CB1

and CB2 functioning – 2-arachidonylglycerin and arachidonylethanolamide (anandamide).

In 1992 the first putative endocannabinoid was identified from porcine brain. This ligand was later called anandamide, which is derived from the Sanskrit word for bliss (ananda) due to its possible cannabimimetic, psychotropic properties.



Picture 3. The Metabolism Of Endogenous Cannabinoid Ligands In Neuronal Synapse (from the Cefalu.W., Cannon Ch., "Atlas of Cardiometabolic Risk", Informa Healthcare

Anandamide is generated by the transacylation of membrane phosphatidylethanolamine to yield N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, which is then hydrolyzed into arachidonoyl ethanolamide. 2-arachidonylglycerin is formed from glycerophospholipids by the actions of phospholipase C. Endocannabinoids are cleared from the extracellular space by cellular uptake through a putative membrane transporter, followed by enzymatic degradation (see Pict. 3).

2-arachidonylglycerin binds to both CB1 and CB2 receptors, whereas anandamide has higher affinity for CB1 receptors and may also bind to vanilloid VR1 receptors. The important feature of these mediators is the fact that they are predominantly released "on demand". In the case of stress of any origin (especially in shock cases) mediators are synthesized for normalization of such general functions as energy balance, homeostasis, analgesia and haemodynamic. The tissue levels of endocannabinoids are determined by the balance between their biosynthesis (involving phospholipase D and diacylglycerol lipase-dependent and other pathways), cellular uptake, and degradation by fatty acid amide hydrolase and/or monoacylglycerol lipases.

Heart failure syndrome can be considered as stress state as it accompanies with strong

activation of compensatory and adaptative resources.

Endogenous cannabinoid system and hemodynamic regulation. The first scientific publications appeared in 60-ies of the 20th century, but major advances in understanding of the endogenous cannabinoid effects on hemodynamic regulation have been obtained in last 15 years [14].

Despite the great diversity of the effects caused by endogenous cannabinoid substances that affect CB1 receptors the most typical effects are:

- Negative chronotropic effect
- Negative inotropic effect
- Antiatherosclerotic
- Antiarrhythmic
- Stimulation of the cirrhotic process in liver.

As noted by Siquiera et al. in 1979 intravenous administration of the anandamide in rats caused marked bradycardia. Also it was reported the three-phase reaction in blood pressure when anandamide was administered in parenteral rout [6, 15]. The first phase – rapid lowering of the blood pressure, the second – a short-term stabilization with a slight elevation of blood pressure, the third – marked progressive fall in blood pressure. The concomitant administration of atropine was found to lose the first phase, but the steady fall in blood pressure (3rd phase) was observed in all experiments despite the atropine influence. This led to the formulation of an explanation that these changes in blood pressure of the third phase, certainly are due to the activation of the CB1 receptors and are independent of the sympathetic nervous system. Experiments by Batkai et al. in 2004 demonstrated that anandamide associated hypotensive response can be explained by two mechanisms – by the decrease of peripheral vascular resistance and by the decrease in inotropic function of the heart [2]. Thus the introduction of the selective experimental antagonist of the CB1 receptors – SR141716, completely eliminates these hemodynamic effects. It confirms the approved hypothesis [2].

As CB-1 receptors in their functioning are closely related to the functioning of potassium and calcium ion channels, as this haemodynamic responses on CB1 activation can be explained in such ways:

- the stimulation of the CB1 receptors localized in the walls of blood vessels causes inactivation of calcium ion channels that leads to vasodilation and reduced peripheral vascular resistance, followed by the fall of blood pressure [8,17];

- the stimulation of the CB1 receptors

localized in heart results in inactivation of the calcium ion channels that further reduces the transmembrane calcium flow and thus – reduces inotropic function of the heart. The negative inotropic effect was also observed for atriums [3, 4];

- the stimulation of the CB1 receptors localized in heart results in potassium ion channels activation and leads to bradycardia.

Also the effects of endogenous cannabinoid system regulation are realized via central nervous system. Both sympathetic and parasympathetic nerve terminals have presynaptic CB1 receptors, stimulation of which suppresses norepinephrine and acetylcholine release respectively.

Incidentally, do not forget about the role of sympathoadrenal system as a compensatory regulator in heart failure syndrome as the effects of its stimulation could overlap and reverse the effects of stimulation of peripheral CB1 receptors.

So we have to expect that several pathological processes in heart failure syndrome are the consequences of endogenous cannabinoid system influence on the hemodynamic:

1. For the majority of patients with the end-stage heart failure a strong and progressive loss of appetite and weight are observed. There are no doubt that this fact can be explained by impaired liver function as the phenomena of "congestion liver," but this is probably also due to the hyperactivation of endogenous cannabinoid system. As its known, the activation of cannabinoid system due to the activation of CB1 receptors causes an increase in appetite, changes in metabolism of adipose tissue and further leads to obesity. The drug rimonabant was studied as a central cannabinoid receptor blocker as blocking the CB1 receptors that results in the loss of appetite and weight [16]. Heart failure is a condition associated with the hyperstimulation of cannabinoid receptors and\or the depletion of effects of the mediators on them, which leads to loss of appetite and weight [13].

2. Heart failure is associated with the development of abnormal liver function, elevated liver enzymes and progressive fibrosis process in liver. Also the hyperactivation with further depletion of CB1 is strongly related with the progressive cirrhotic process in the liver as it was observed in several experiments on mice [1].

3. Depression. For most patients with the high functional class of heart failure the development of depression is usually observed. According to the own observations, among the patients with heart failure NYHA I the depression rate is not more than 5,0 %,

in NYHA II – 12,0 % in NYHA III – 40,0 %, in NYHA IV – up to 70,0 %. Theoretically, this could be due to hyperactivation and further depletion of CB1 stimulation in the central nervous system, as it is known that stimulation of the CB1 causes euphoria, inhibition/depletion leads to depression.

4. Pain. The acute decompensation of chronic heart failure does not often accompany the patients' complaints on pain of muscular origin. CB1 receptor activation is known to lead to stable analgesia, inhibition/depletion – to the pain.

References

1. Bátka S., Jarai Z., Wagner J.A., Goparaju S.K., Varga K., Liu J. et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis// Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 827–832.
2. Bátka S., Pacher P., Jarai Z., Wagner J. A., Kunos G. Cannabinoid antagonist SR-141716 inhibits endotoxic hypotension by a cardiac mechanism not involving CB1 or CB2 receptors// Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004a. – Vol. 287. – P. 595–600.
3. Bilfinger T. V., Salzet M., Fimiani C., Deutsch D. G., Tramu G., Stefano G. B. Pharmacological evidence for anandamide amidase in human cardiac and vascular tissues. Int. J. Cardiol.// 1998. – Vol. 64, Suppl 1. – P. 15–22.
4. Bonz A., Laser M., Kullmer S., Kniesch S., Babin-Ebell J., Popp V. et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle// J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 41. – P. 657–664.
5. Cannon C.P. The endocannabinoid system: a new approach to control cardiovascular disease// Clin. Cornerstone. – 2005. – V. 7. – P. 17–26.
6. Garc?a M.C., Adler-Graschinsky E., Celuch S. M. Hypotensive effect of anandamide through the activation of CB1 and VR1 spinal receptors in urethane-anesthetized rats Naunyn Schmiedebergs// Arch. Pharmacol. – 2003. – Vol. 368. – P. 270–276.
7. Hiley C. R., Ford W. R. Cannabinoid pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signaling// Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. – 2004. – Vol. 79. – P. 187–205.
8. Hillard C. J. Endocannabinoids and vascular function// J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 294. – P. 27–32.
9. Jones R. T. Cardiovascular system effects of marijuana. // J. Clin. Pharmacol. -2002, – Vol. 2. – P. 58S–63S.
10. Kearney Mark. Chronic Heart failure. Oxford Univercity Press, 2008. – P. 6–7.
11. Kunos G., Jarai Z., Batkai S., Goparaju S.K., Ishac E.J., Liu J. et al. Endocannabinoids as cardiovascular modulators // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – Vol. 108. – P. 159–168.
12. Matsuda L. A., Lolait S. J., Brownstein M.-J., Young A.-C., Bonner T.-I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA// Nature. – 1990. – Vol. 346. – P. 561–564.
13. Osei-Hyiaman D., Harvey-White J., Batkai S., Kunos G. The role of the endocannabinoid system in the control of energy homeostasis// Int. J. Obes. (London). – 2006. – Vol. 30. – P. 33–38.
14. Randall M. D., Harris D., Kendall D. A., Ralevic V. Cardiovascular effects of cannabinoids// Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 95. – P. 191–202.
15. Siqueira S.W., Lapa A.P., Ribeiro do Valle J. The triple effect induced by delta 9-tetrahydrocannabinol on the rat blood pressure// Eur. J. Pharmacol. – 1979. – Vol. 58. – P. 351–357.
16. Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors// Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2006. – Vol. 16. – P.156–162.
17. Wagner J.A., Jarai Z., Batkai S., Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors// Eur. J. Pharmacol. – 2001a. – Vol. 423. – P. 203–210.

Стаття надійшла до редакції журналу 24.12.2012 р.

The Possible Pathological Role of Endogenous Cannabinoid System in Heart Failure Syndrome

O. Katerenchuk

Heart failure is a clinical syndrome associated with the high rates of short-time and long-time mortality. The pathological role of several neurohumoral systems is well-established in heart failure progression. According to the data available from the basic experiments the role of the endogenous cannabinoid system in heart failure progression is considered. The hyperstimulation with further depletion of CB1 receptors and mediators results in hypotension, bradycardia, depression, muscle pain and liver cirrhosis – that usually accompanies the decompensated and end-stage heart failure. Further discovering of CB1 exogenous agents acting on central nervous system and/or peripheral CB1 receptors can result in creating the new group of drugs in heart failure treatment.

Key words: endogenous cannabinoid system, heart failure, treatment.

Можлива патологічна роль ендогенної канабіноїдної системи в синдромі серцевої недостатності

О. І. Катеренчук

Серцева недостатність – клінічний синдром, пов'язаний з високими показниками смертності в коротко- та довготривалий період часу. Патофізіологічна роль низки нейрогуморальних систем у випадку серцевої недостатності чітко визначена. Згідно з отриманими результатами експериментів є підстави вважати наявність впливу ендогенної канабіноїдної системи на прогресування серцевої недостатності. Гіперстимуляція з подальшим виснаженням активності CB1-рецепторів і медіаторів призводить до гіпотензії, брадикардії, депресії, м'язового болю та циротичних змін печінки, що характерно для декомпенсованої та термінальної серцевої недостатності. Подальше вивчення екзогенних препаратів, що впливають на центральні та периферійні CB1-рецептори, сприятиме створенню нової групи препаратів у лікуванні серцевої недостатності.

Ключові слова: ендогенна канабіноїдна система, серцева недостатність, лікування.

ВИМОГИ ДО РОБІТ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені неопубліковані раніше наукові статті за всіма напрямами клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.
2. Мова: українська, російська, англійська, німецька.
3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлєтень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):
 - 3.1. Постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
 - 3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання порушеної проблеми, на які спирається автор; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
 - 3.3. Формулювання мети статті (постановка завдання);
 - 3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; 3.5. Висновки з дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку:
 - 1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;
 - 1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);
 - 1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без абревіатур);
 - 1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;
 - 1.5. Фото (електронне, з дозволом 300 dpi) першого автора, якщо лише два автори – дві фотографії;
2. Вимоги до написання тексту статті:
 - 2.1. Оригінальна стаття має містити виділені півжирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета; 3) методологія, методи і методики із вказанням у кінці способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу; 4) результати й обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) використана література. 2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ ХХ перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – за Державною Фармакопеєю (XXI). Назви фірм та ЛЗ подавати в оригіналі (без перекладу). Називаючи ЛЗ, надавати перевагу міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. 2.3. У експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених МОЗ України; 2.4. Якщо є опис експериментів над людьми, вказати, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією; 2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210x297 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом TimesNewRomanCyr, кегль 14, інтерліньяж 2 інтервали; 2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити абревіатуру; 2.7. Не використовувати примусовий та ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20]; 2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них вміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок, який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово “Таблиця” та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними; 2.9. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як “рис.”, уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починатися зі слова “Рис.” та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки “верх”, “низ”. Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером таблиці чи рисунка.

3. Список використаної літератури за алфавітом – спочатку кирилицею, а потім латиницею в оригіналі (оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”; Бюлєтень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13). Скорочення слів і словосполучень наводять за стандартами “Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів” (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 “Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі”). У списку літератури оригінальних робіт (за останніх п'ять – вісім років) – до 15 джерел, в оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починається з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) в тексті подавати у квадратних дужках. За достовірність бібліографічної інформації відповідає автор.

4. Анотації двома мовами – українською чи російською та англійською чи німецькою (не більш ніж 0,5 стор.; 14–15 рядків по 57–60 знаків), залежно від мови тексту роботи (якщо українська – українською та англійською, якщо російська – російською та англійською, якщо англійська – англійською та українською, якщо німецька – німецькою (або англійською) та українською мовами).

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень мовами анотації).

5. Обсяг оригінальної статті 7–10 стор., оглядової, проблемної – до 12 стор., коротких повідомлень – 3–5 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Адреса, номер телефону, e-mail одного з авторів.

ІІІ. Вимоги до порядку подання роботи до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника; 2. Два примірники авторського оригіналу тексту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі; 3. Електронний варіант роботи (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word. Назву файла вказувати латинськими літерами за прізвищем першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо на диску є графічний файл, ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами в форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 300 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого; тло – біле, без рамки; 4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з “Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування”, Київ, 1992); 5. Відомості про автора (-ів) на окремому аркуші (та у файлі після статті на дискету, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім’я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail.

До уваги авторів

1. Роботи, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються; 2. Усі статті рецензуються. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редактування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання; 3. Автор (-и) несе (уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами; 4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук робіт заборонено; 5. Публікація матеріалів у журналі платна. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиленням поштою на адресу: редакція журналу “Львівський клінічний вісник”, I поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів-79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: “lkvisnyk@gmail.com”;

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Уляні Орестівні в офіс “ЛКВ” за адресою: редакція журналу “Львівський клінічний вісник”, I поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.

Тел./факс +38(032) 260-15-56; тел. +38(032) 2786-386; +38067-757 21 09.

REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lections, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.
2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.
3. Scientific articles must include (see ‘Bulletin of HAC of Ukraine’. – 2003. – № 1. – P. 2):
 - 3.1. Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
 - 3.2. Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the raised problem on which the author relies; singling out of the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted; 3.3. Formulating of the article’s aim (raising a task);
 - 3.4. Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results; 3.5 Conclusions from the research and recommendations for further surveys in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:
 - 1.1 Name of rubric for which the article is assigned;
 - 1.2 UDC index (in the upper left corner over the name (-s) of the author (-s));
 - 1.3. Title of the article (short, specific, without abbreviations);
 - 1.4. The initials and the surname of the author (-s), place of work. If the authors work at different establishments – they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;
 - 1.5. Photographs (electronic, with a resolution of 300 dpi) of the first author, if there are only two authors – two photographs;
 - 1.6. Annotations in two languages – Ukrainian or Russian and English or German (not more than 0.5 page – 14–15 lines with 57–60 characters each), depending on the language of the text (if it is written in Ukrainian, then in Ukrainian and English, if in Russian – Russian and English, if in English – English and Ukrainian, if German – German (or English) and Ukrainian languages).
 - 1.6.1. Key words (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).
 2. Requirements to the writing of the article text:
 - 2.1. It should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (topicality of the problem), 2) volume and results of the research (methodology of the research performance, methods and techniques with specifying in the end the approach (-es) of statistical processing of the material), 3) results and discussions; 4) conclusions and/or practical recommendations, 5) used literature;
 - 2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms – according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, names of diseases – according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (LS) – according to the State Pharmacopoeia (XXI). The names of companies and LS should be presented in the original (without translation). Naming the LS preference should be given to the International Nonproprietary Name (INN), writing it with a lowercase letter.
 - 2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with “The rules of conducting the works using experimental animals” approved by the order of the MoH of Ukraine 2.4. If there is a description of the experiments on human beings, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration of 1975 and its revision of 1983 and whether it is coordinated with the Ethics Committee; 2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210x297 mm) in the Microsoft Word editor, in type Times New Roman Cyr, size 14; 2.6. Provided the name of the disease, organ or method is being frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text; 2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References to the used literature in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the edition cited, it should be indicated that these are the page numbers, and not number of the position in the list of references, for example [1, p. 20]; 2.8. Tables are to be presented directly in the text after the para-

graphs. Each table has to have a title written in a language of work, which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline on the right, also in a separate line, is to be written the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures). Notes and footnotes to the tables are to be printed below them;

2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, charts, etc.) should be marked as "Fig." and be located in the text after the reference to them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted with their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately and numbered according to the numbering of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (with Arabic figures). Type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration in a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of placement in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.

3. Reference list in alphabetical order – in Cyrillic alphabet first, and then in the Roman alphabet in the original (should be arranged in accordance with the DSTU GOST 7.1:2006 'System of standards on information, librarianship and publishing. Bibliographic description. General requirements and rules of composition'; "Bulletin of the HAC of Ukraine. – 2008. – № 3. – P. 9–13. Shortenings of words and word-combinations are to be given according to the standards of 'Rules for the abbreviation of words and word combinations in foreign European languages in bibliographic descriptions of printed works' (GOST 7.11–78 and 7.12–77), as well as DSTU 3582-97 'Abbreviation of words in the Ukrainian language in bibliographic description'). In the reference list of the original works (for the last five to eight years) – up to 15 sources, in reviews – up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. References to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

4. The volume of the original article – 7–10 p., of the review, topical article – up to 12 p., of short reports – 3–5 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of decision of the editorial board.

5. Address, phone number, e-mail of one of the authors.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

1. Request letter signed by the director; 2. Two copies of the author's original article text (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script; 3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) without transfers must be formatted in Microsoft Word for Windows. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 300 dpi, formulas – formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; background - white, without a frame; 4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the 'Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing,' Kyiv, 1992); 5. Information about the author (-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication are not returned to the authors; 2. All the articles are reviewed. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If

necessary, work may be returned to the authors for correcting 3. Author (-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers – for the advertising content; 4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited; 5. Publication of the materials in the magazine is paid. Payment is carried out after their review, which the authors are additionally informed about. Funds are transferred in compliance with the invoice.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal ‘Lvivskyi klinichnyi visnyk’, ground floor of the therapeutic clinic Lviv Regional Clinical Hospita, 4 Nekrasova St., Lviv – 79010, Ukraine.

2. Forwarding of an e-mail to the address: ‘lkvisnyk@gmail.com’;

3. Hanging over to the executive secretary associate professor Abrahamovych Uliana Orestivna, office “LKW” at the address: editorial office of the journal ‘Lvivskyi klinichnyi visnyk’, ground floor of the therapeutic clinic Lviv Regional Clinical Hospita, 4 Nekrasova St., Lviv - 79010, Ukraine.

Tel. / Fax: +38 (032) 260-15-56; tel. +38 (032) 278-63-86; +38(067) 757-21-09.