

**Current issues
in pharmacy
and medicine:
science and practice**

2013, №3 (13)



**Актуальні питання
фармацевтичної
і медичної
науки та практики**

**№3
(13)
2013**

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

Executive board of editors:

I.A. Mazur – Editor in chief – D.Sc., Professor.

M.A. Voloshyn – Vice-editor in chief –
D.Sc., Professor.

S.I. Kovalenko – Vice-editor in chief –
D.Sc., Professor.

O.YU. Voskoboinik – Secretary – Ph.D.

M.O. Avramenko – Ph.D., Associate professor.

D.YE. Barkovskiy – D.Sc., Associate professor.

I.F. Bielenichev – D.Sc., Professor.

O.YE. Berezin – D.Sc., Professor.

S.O. Vasiuk – D.Sc., Professor.

V.A. Vizir – D.Sc., Professor.

V.V. Hladyshev – D.Sc., Professor.

O.M. Kamyshnyi – D.Sc., Associate professor.

YU.M. Kolesnyk – D.Sc., Professor.

O.A. Kremzer – Phd, Associate professor.

O.A. Ryzhov – D.Sc., Professor.

O.I. Panasenko – D.Sc., Professor.

V.I. Pertsov – D.Sc., Professor.

V.D. Syvolap – D.Sc., Professor.

V.O. Tumanskyi – D.Sc., Professor.

Board of consulting editors:

V.I. Bachurin – D.Sc., Professor.

V.A. Bocharov – D.Sc., Professor.

L.M. Boiarska – Ph.D., Professor.

V.P. Heorhiievskiy – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.

B.S. Zimenkovskiy – member of Higher School
Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc., Professor.

O.YU. Maiorov – D.Sc., Professor.

O.S. Nikonenko – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.

O.B. Riabokon – D.Sc., Professor.

V.P. Chernykh – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.

O.O. Tsurkan – D.Sc., Professor.

Submit papers are reviewed.
Electronic copies of published articles
are transferred
to **Vernadsky National Library**
for open access on-line. Abstracts
of articles are published in «**Ukrainian
Review Journal**», series «Medicine»

Статті, що надходять до редакції, рецензуються.

Електронні копії опублікованих статей
передаються до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного доступу
в режимі on-Line.

Реферати статей публікуються
в «Українському реферативному журналі»,
серія «Медицина».

РЕДАКЦІЯ:

B.M. Міклашевський – начальник

редакційно-видавничого відділу,

O.C. Савеленко – літературний редактор,

O.I. Чумакова – дизайн і верстка.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

I.A. МАЗУР – головний редактор – доктор фармацевтичних наук, професор.

M.A. ВОЛОШИН – заступник головного редактора – доктор медичних наук, професор.

C.I. КОВАЛЕНКО – заступник головного редактора –
доктор фармацевтичних наук, професор.

O.YU. ВОСКОБОЙНИК – відповідальний секретар – кандидат фармацевтичних наук.

M.O. АВРАМЕНКО – кандидат фармацевтичних наук, доцент.

Д.Є. БАРКОВСЬКИЙ – доктор медичних наук, доцент.

I.Ф. БЄЛЕНІЧЕВ – доктор біологічних наук, професор.

O.Є. БЕРЕЗІН – доктор медичних наук, професор.

C.O. ВАСЮК – доктор фармацевтичних наук, професор.

V.A. ВІЗІР – доктор медичних наук, професор.

V.V. ГЛАДИШЕВ – доктор фармацевтичних наук, професор.

O.M. КАМИШНИЙ – доктор медичних наук, доцент.

Ю.М. КОЛЕСНИК – доктор медичних наук, професор.

O.A. КРЕМЗЕР – кандидат фармацевтичних наук, доцент.

O.A. РИЖОВ – доктор фармацевтичних наук, професор.

O.I. ПАНАСЕНКО – доктор фармацевтичних наук, професор.

V.I. ПЕРЦОВ – доктор медичних наук, професор.

V.D. СИВОЛАП – доктор медичних наук, професор.

V.O. ТУМАНСЬКИЙ – доктор медичних наук, професор.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

V.I. БАЧУРІН – доктор медичних наук, професор.

V.A. БОЧАРОВ – доктор медичних наук, професор.

Л.М. БОЯРСЬКА – кандидат медичних наук, професор.

V.P. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ – член-кор. НАН України,
доктор фармацевтичних наук, професор.

B.C. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ – академік ВШ України,
доктор фармацевтичних наук, професор.

O.YU. МАЙОРОВ – доктор медичних наук, професор.

O.C. НИКОНЕНКО – член-кор. НАН України,
доктор медичних наук, професор.

O.V. РЯБОКОНЬ – доктор медичних наук, професор.

V.P. ЧЕРНИХ – член-кор. НАН України,
доктор хімічних наук, доктор фармацевтичних наук, професор.

O.O. ЦУРКАН – доктор фармацевтичних наук, професор.

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**
Свідоцтво про реєстрацію **КВ №16317-4789Р від 16.12.2009 р.**

АТЕСТОВАНИЙ ВАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук –
постанова Президії ВАК України від 6.10.2010 р. №1–05/6

Адреса видавця та редакції: 69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ,
тел.: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ, протокол №3 від 15.10.2013 р.

Підписано до друку 18.10.2013 р. Віддруковано в друкарні
ТОВ «БЕСТ-ПРИНТ» 69057, м. Запоріжжя, вул. Рекордна, б. 20
тел. (061) 701-32-60

Свідоцтво про державну реєстрацію АО1 №020818 від 13.02.2008 р.

Тираж 200 прим. Замовлення № 10/13

Матеріали наукових конференцій

- Аліфанова С. В.**
Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей
- Беш Л. В., Воробець Н. М., Новікевич С. З., Волощук К. В., Калинович Н. О.**
Актуальні аспекти вивчення сезонної алергії у дітей Львівщини
- Беш О. М., Радченко О. М., Бандрівська А. З.**
Вивчення ефективності алерген-специфічної імунотерапії побутовими алергенами в лікуванні бронхіальної астми
- Вертегел А. А.**
Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды
- Герасимчук Т. С.**
Особенности иммунной відповіді у дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій на тлі алергії
- Гостищева Е. В.**
Исследование психоэмоционального статуса у детей с atopическим дерматитом
- Друмова Н. С., Питлик-Яценко М. О., Сажин С. І.**
Диференційний вибір опитувальника з визначення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку
- Кобец Т. В., Стафеев С. К., Танага В. А.**
Оценка влияния санаторно-курортного лечения на особенности течения бронхіальної астми у детей из различных экологических регионов с помощью Р-факторного анализа
- Колоскова О. К., Бєлашова О. В., Макарова О. В.**
Діагностична цінність результатів анамнестичного дослідження у верифікації фенотипу бронхіальної астми раннього початку в дитячому віці
- Колоскова О. К., Тарнавська С. І., Богуцька Н. К., Шахова О. О.**
Фенотипові особливості бронхіальної астми у дітей залежно від ацетиляторного статусу
- Костроміна В. П., Речкіна О. О., Куц В. В., Дорошенкова А. С., Мельник К. О., Стриж В. О., Ярощук Л. Б., Промська Н. В., Кравцова О. М.**
Алгоритм своєчасної діагностики бронхіальної астми у дітей
- Кузнєцова О. Д., Недельська С. М., Приходько О. Б., Кізілова І. А., О. О. Шевченко**
Взаємозв'язок виникнення симптоматики у дітей із сезонною алергією та рівня аероалергенів в атмосферному повітрі м. Запоріжжя
- Марусик У. І., Макарова О. В.**
Показники клітинного імунітету крові у хворих на бронхіальну астму дітей, враховуючи астма-фенотипи
- Недельська С. М., Кузнєцова О. Д., Марчук Н. М., Раскіна К. В., Даценко О. М.**
Якість життя дітей, які хворі на алергічну патологію
- Недельська С. М., Мазур В. І., Солодова І. В., Шумна Т. Е.**
Методичне та методологічне забезпечення викладання алергології студентам медичного факультету на кафедрі факультетської педіатрії
- Недельська С. М., Ярцева Д. О., Солодова І. В., Мазур В. І., Жилєнко І. О., Бєссікало Т. Г., Кляцька Л. І., Тарасевич Т. В.**
Важкі форми полінозу у дітей: поширеність, структура, фактори ризику, лікування
- Овчаренко Л. С., Ткаченко В. Ю., Андриєнко Т. Г., Жихарева Н. В., Самохин І. В., Вертегел А. А.**
Ефективність використання назальних іригацій 0,9% розчину натрія хлориду при ліченні алергічних ринитів у дітей
- Побєдьянна Г. П., Рєвунова Н. В., Бєлєзьорова Н. А., Андрєєва З. Б.**
Стан рН трахеобронхіального дерева у хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості
- Процюк Т. Л.**
Якість життя хворих на бронхіальну астму дітей та чинники, що впливають на неї
- Рєзніченко Н. Ю.**
Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури

Proceedings of scientific conferences

- 4 **Alifanova S. V.**
Risk factors of asthma in children
- 8 **Besh L. V., Vorobets N. M., Novikevych S. Z., Voloshchuk K. V., Kalynovych N. O.**
Actual aspects of studying seasonal allergy in children of Lviv region
- 12 **Besh O. M., Radchenko O. M., Bandriwska A. Z.**
Study of allergen-specific immunotherapy with house dust allergens in the treatment of asthma
- 15 **Vertegel A. A.**
The bone status in children with bronchial asthma obtaining inhaled corticosteroids
- 18 **Herasimchuk T. S.**
Peculiarities of the immune response in young children with recurrent respiratory infections complicated by allergies
- 21 **Gostishcheva E. V.**
Research of the psycho-emotional status at children with atopie dermatitis
- 24 **Drumova N. S., Pytlyk-Yaschenko M.O., Sazhin S.I.**
Differential choice questionnaire definition control of bronchial asthma in children of school age
- 27 **Tanaga V. A., Kobets T. V., Stafeev S. K.**
Assessment of the impact of health resort treatment for asthma in children of different ecological regions with the p-factor analysis
- 31 **Koloskova O. K., Belashova O. V., Makarova O. V.**
The diagnostic value of the results of research in the anamnesis verification of the phenotype of asthma in children an early start
- 35 **Koloskova O. K., Tarnavska S. I., Bogutska N. K., Shakhova O. O.**
Phenotypic features of bronchial asthma in children depending on the acetylating status
- 38 **Kostromina V. P., Rechkina E. A., V. V. Kuts, Doroshenkova A. S., Melnik E. A., Strich V. O., Yaroshchuk L. B., Promskaya N. V., Kravtsova O. N.**
Algorithm for the timely diagnosis of asthma in children
- 43 **Kuznetsova O. D., Nedelskaya S. M., Prikhodko O. B., Kizilova I. A., Shevchenko O. O.**
Interrelation of symptoms in children with seasonal allergy and aeroallergens level in atmospheric air of Zaporozhye
- 47 **Marusyk U. I., Makarova O. V.**
Indicators of blood cell immunity in children with bronchial asthma, with asthma-phenotype
- 50 **Nedelskaya S. N., Kuznetsova O. D., Marchuk N. M., Raskina K. V., Dacenko O. M.**
Quality of life in children with allergic disease
- 54 **Nedelskaya S. N., Mazur V. I., Solodova I. V., Shumna T. E.**
Methodical and methodological support of tuition of allergology for students of medical department (pediatrics)
- 57 **Nedelska S. N., Yartseva D. A., Solodova I. V., Mazur V. I., Zhylenko I. A., Bessikalo T. G., Klyatskaya L. I., Tarasevich T. V.**
Severe pollen allergy: prevalence, pattern, risk factors, treatment
- 61 **Ovcharenko L. S., Tkachenko V. Yu., Andrienko T. G., Zhikhareva N. V., Samohin I. V.**
The effectiveness of the 0,9% sodium chloride nasal irrigations use in the treatment of allergic rhinitis in children
- 64 **Pobedyonnaja G. P., Revunova N. V., Belozeroва N. A., Andreeva Z. V.**
Status of tracheobronchial tree pH at the patients with bronchial asthma different degree of severity
- 66 **Protsiuk T. L.**
The quality of life of patients with bronchial asthma children and the factors affecting on it
- 69 **Reznichenko N. Yu.**
Allergic contact dermatitis: modern concepts of treatment based on the review of literature

Фармакогнозія та хімія природних сполук

- Андрущенко О. О., Криворучко О. В.**
Аналіз ліпофільних екстрактів листя *Sorbus aucuparia*,
Sorbus aria та *Sorbus torminalis*
- Владимирова І. М., Сіра Л. М.**
Морфолого-анатомічне дослідження плодів фейхоа
- Джан Т. В.**
Циноксилон японський – нова плодова і лікарська рослина
України
- Доля В. С., Тржецинський С. Д., Мозуль В. И., Третьяк Н. И.**
Особенности химического состава видов рода *Salvia* L.
- Кулагіна М. А., Козира С. А., Радько О. В., Сербін А. Г.**
Дослідження мікроелементного складу сировини *Duschekia*
viridis (Chaix) Opiz.
- Малюгіна О. О., Мазулін О. В., Мазулін Г. В.,
Смольовська Г. П., Логвін П. А.**
Визначення вмісту каротиноїдів
у суцвіттях чорнобривців розлогих
- Самойлова В. А., Ковальов В. М.**
Амінокислоти листя *Aronia melanocarpa*
- Смалюх О. Г., Нестер М. І., Сур С. В.**
Стандартизація цмину піскового квітів за складом і вмістом
флавоноїдів

Експериментальна та клінічна фармакологія

- Пругло Є. С., Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.**
Актопротекторна активність похідних
N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів

Синтез біологічно активних сполук

- Казунин М. С., Прийменко Б. А., Пругло Є. С.**
Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості
производных 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагідро-
1H-пури-8-ил) пропановой кислоты
- Цапко Є. О., Гриценко І. С., Малоштан Л. М., Тимошина І. О.,
Ситнік К. М., Яковлева Л. В., Шаповал О. М.**
Дослідження гіпоглікемічної активності
та гострої токсичності похідних (±)-камфорної кислоти
з хіназолін-4-оновим фрагментом

Технологія виробництва ліків

- Кучеренко Л. І.**
Щодо питання створення таблеток Індотрил.
Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток-ядер
Індотрил (Повідомлення 2)
- Фізор Н. С., Науменко І. А., Ображенко М. С., Тарасова К. В.**
Розробка технології лікувальної маски
із протизапальною дією на основі природної сировини

Аналіз та стандартизація біологічно активних сполук та лікарських форм

- Івахненко О. Л., Карпова Т. О., Нікішина Л. Є.,
Кустова С. П., Бойко М. О.**
Визначення гліцерину та диметилсульфоксиду у складі
м'якого засобу з катіазином
- Мисяк С. А., Бурлака А. П., Лукин С. Н., Теплухіна З. Г.,
Марченко А. Б., Тавокин В. В.**
Исследования парамагнитных центров в бентонитовых,
каолиновых глинах на примере Бента, Кремневит

Оригінальні дослідження

- Кузнецов А. А.**
Прогностическое значение интегральной оценки
электроэнцефалографического паттерна и церебральной
гемодинамики в остром периоде мозгового ишемического
супратенториального инсульта

Фармацевтичний менеджмент і маркетинг

- Громовик Б. П., Унгуриян Л. М.**
Ролі аптечних фахівців з погляду соціальної фармації
- Музыка Т. Ф.**
Розробка методичних засад з удосконалення організаційно-
економічних схем фармацевтичного забезпечення
лікувально-профілактичних закладів

Інформаційні та інноваційні технології

- Кочін І. В.**
Прогнозування рівня захворюваності на математичних
моделях при формуванні здорового способу життя

Pharmacognosy and chemistry of natural compounds

- 73 **Andruschenko O. O., Krivoruchko O. V.**
Analysis of lipophilic extracts from the leaves of *Sorbus*
aucuparia, *Sorbus aria* and *Sorbus torminalis*
- 76 **Vladymyrova I. N., Seraya L. M.**
Morphological and microscopic studi of feijoa fruit 76
- 79 **Jan T. V.**
Cynoxylon Japanese - new fruit and medicinal plant in
Ukraine
- 83 **Dolya V. S., Trjescynskiy S. D., Mozul V. I., Tretiak N. V.**
Peculiarity of chemical composition of species genus *Salvia* L.
- 86 **Kulagina M. A., Kozyra S. A., Radko E. V., Serbin A. G.**
Study of microelement compound of *Duschekia viridis* (Chaix)
Opiz. row material
- 89 **Malugina E. A., Mazulin A. V., Mazulin G. V.,
Smoylovskaya G. P., Logvin P. A.**
The study of the carotenoid content in the inflorescences
of the spreading marigold
- 92 **Samoilov V. A., Kovalev V. M.**
Amino acids content in leaves of *Aronia melanocarpa*
- 95 **Smalyuh O. G., Nester M. I., Sur S. V.**
Standardization of *Helichrysum arenarium* flowers ingredients
and content of flavonoids

Experimental and clinical pharmacology

- 99 **Pruhlo Ye. S., Safonov A. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.**
Actoprotective activity of derivatives
of N-R-3-alkylthio-5-R₁-4H-1,2,4-triazolo-4-amines

Synthesis of the biologically active compounds

- 102 **Kazunin M. S., Priyemenko B. O., Pruglo Ye. S.**
Synthesis, physicochemical and biological properties
of 3-(7-R-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)
propanoic acid derivatives
- 106 **Tsapko Ye. O., Grytsenko I. S., Maloshtan L. M., Tymoshina I. O.,
Sytnik K. M., Yakovleva L. V., Shapoval O. M.**
The study of hypoglycemic activity and acute toxicity
of camphoric acid derivatives containing
quinazolin-4-ones residue

Pharmaceutical manufacturing

- 109 **Kucherenko L. I.**
On the issue of Indotril tablets development.
Choice of Indotril tablets core adjuvants.
Report 2
- 113 **Fizor N. S., Naumenko I. A., Obrazhenko M. S., Tarasova K. V.**
Development of technology for medical mask with
anti-inflammatory effect on the basis of natural raw materials

Analysis and standardization of biologically active substances and medicinal

- 116 **Ivakhnenko A.L., Karpov T.A., Nikishin L.E.,
Kustova S.P., Boyko M.O.**
Determination of glycerol and dimethylsulfoxide in the soft
product with katiazyin
- 119 **Misiak S. A., Burlaka A. P., Lukin S. N., Teplukhina Z. G.,
Marchenko A. B., Tavokin V. V.**
Studies of paramagnetic centers in bentonite,
kaolin clays such as Benta, Kremnevit

Original research

- 122 **Kuznietsov A. A.**
Prognostic value of integral analysis
of electroencephalographic pattern and cerebral
haemodynamic in acute period of ischemic
supratentorial stroke

Management and marketing in pharmaceutical practice

- 126 **Gromovik B. P., Unguryan L. M.**
The role of pharmacy professionals in the social aspect of pharmacy
- 129 **Muzyka T. F.**
Elaboration of methodological base
for economic-organizing schemes of medical
establishments pharmaceutical supply

Innovations in pharmaceutical education

- 132 **Kochin I.V.**
Prognostication of level of morbidity using mathematical
models at forming of healthy way of life



26–27 вересня 2013 року відбулась
Всеукраїнська науково-практична конференція
«Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого»

УДК 616.248-053.2-07-085

С. В. Аліфанова

Фактори ризику розвитку бронхіальної астми у дітей

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фактори ризику.

З метою вивчення формування бронхіальної астми у дітей проаналізували анамнестичні дані 83 дітей із бронхіальною астмою і 74 здорових дітей віком від 4 до 15 років. Вивчили також дані антенатального та перинатального анамнезу, сімейного анамнезу, статі, віку на момент початку захворювання, характеру харчування на першому році життя, частоти і характеру гострих респіраторних інфекцій тощо. На основі результатів аналізу встановили відсутність надійного монопредиктора розвитку бронхіальної астми у дітей. Визначили, що факторами ризику розвитку астми є обтяжений сімейний алергоанамнез, наявність хронічних неспецифічних захворювань органів дихання у батьків, несприятливий перебіг ante-, peri- і неонатального періоду (внутриутробна гіпоксія, передчасні пологи, асфіксія при народженні, пізні прикладання до грудей і ранній початок штучного вигодовування, харчова сенсibiliзація), відхилення у стані здоров'я протягом першого року життя, пасивне куріння, несприятливі соціальні фактори (незадовільні житлові умови, неповні родини), часті епізоди гострих респіраторних вірусних інфекцій із розвитком бронхіальної обструкції протягом перших років життя.

Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей

С. В. Алифанова

С целью изучения формирования бронхиальной астмы у детей проанализировали анализ анамнестических данных 83 детей с бронхиальной астмой и 74 здоровых детей в возрасте от 4 до 15 лет. Изучили также данные антенатального и перинатального анамнеза, семейного анамнеза, пола, возраста на момент начала заболевания, характера питания в первый год жизни, частоты и характера острых респираторных инфекций и др. На основании анализа установили отсутствие надежного монопредиктора развития бронхиальной астмы у детей. Определили, что факторами риска развития астмы являются отягощенный семейный аллергоанамнез, наличие хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у родителей, неблагоприятное течение ante-, peri- и неонатального периода (внутриутробная гипоксия, преждевременные роды, асфиксия при рождении, позднее прикладывание к груди и раннее начало искусственного вскармливания, пищевая сенсibiliзация), отклонения в состоянии здоровья в течение первого года жизни, пассивное курение, неблагоприятные социальные факторы (плохие жилищные условия, неполные семьи), частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций с развитием бронхиальной обструкции в течение первых лет жизни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, факторы риска.

Risk factors of asthma in children

S. V. Alifanova

The study included 83 children with bronchial asthma and 74 healthy children aged from 4 to 15 years. The analysis was performed including data of antenatal and perinatal anamnesis, family history, gender, age of onset of the disease, feeding in the first year of life, the incidence and characteristics of upper respiratory infections (URI) and other factors. Difficulties in diagnosing asthma in children may be explained with a lack of monopredictors of development and complex mechanisms contributing to the development and progression of asthma in children. Risk factors of asthma were determined as family history of allergies and chronic nonspecific respiratory diseases, pathological ante- and intra- and neonatal periods (intrauterine hypoxia, premature and abnormal delivery, birth asphyxia, delayed breastfeeding and early artificial feeding, food sensitization), variations in health status in the first year of life, passive smoking, the adverse social factors (poor housing, single-parent families), frequent episodes of URI with the development of bronchial obstruction during the first years of life.

Key words: asthma, children, risk factors.

Значна поширеність і наявність стійкої тенденції до підвищення захворюваності на бронхіальну астму (БА) визначають актуальність і пріоритетність наукових досліджень у напрямі вдосконалення діагностичних і лікувальних заходів у цього контингенту хворих. В аспекті сучасних позицій БА вважають комплексним захворюванням, що може мати різний клінічний перебіг [3]. Діагностика БА

у дітей раннього віку викликає певні труднощі, оскільки у них наявність епізодів хрипів зі свистом і кашель є найчастішими симптомами захворювань органів дихання [1]. У дітей раннього віку БА частіше приховується під такими діагнозами, як обструктивний бронхіт, бронхообструктивний синдром, дерматореспіраторний синдром тощо. Варіабельність клінічної картини, обмеженість

Таблиця 1

Характеристика антенатального періоду життя дітей, які хворі на БА

Патологічні стани	Хворі на БА, n=83		Контрольна група, n=74	
	абс.	%	абс.	%
Аборти в анамнезі	15	18,1	14	18,9
Гестози вагітних	38	45,8*	17	23
Анемія вагітних	13	15,7	7	9,5
ГРВІ під час вагітності	19	22,9*	6	8,1
Загроза переривання вагітності	35	42,2*	8	10,8
Багатоводдя	8	9,6	2	2,7
Хронічна фетоплацентарна недостатність	21	25,3*	4	5,4
Пієлонефрит вагітних	10	12*	2	2,7
Загострення БА у матері	2	2,4*	0	0
Прояви алергії у матері	16	19,3*	5	6,8
Всього дітей від вагітності з патологічним перебігом	56	67,5*	17	22,9

Примітка: * – результати, що вірогідно відрізняються від групи контролю (p<0,05).

Значущими чинниками, що ускладнювали перебіг антенатального періоду, були загроза переривання вагітності та хронічна фетоплацентарна недостатність, які виникали достовірно частіше у матерів дітей, які хворі на БА (p<0,05). У матерів дітей, які хворі на БА, частіше виявляли й екстрагенітальну патологію. Так, у 22,9% випадків матері хворіли на ГРІ, а у дітей групи контролю – 8,1% (p<0,05). Вірогідно частіше спостерігали розвиток пієлонефриту вагітних (12% і 2,7% відповідно, p<0,05), а у 2 (2,4%) матерів визначено загострення бронхіальної астми під час вагітності. Достовірно частіше, ніж у матерів дітей контрольної групи, виявили розвиток харчової та медикаментозної алергії (19,3% і 6,8% відповідно, p<0,05).

Несприятливий перебіг перинатального періоду вірогідно частіше визначали у дітей із БА (p<0,001). Особливості перебігу перинатального періоду життя у дітей обох груп наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристика перинатального періоду життя дітей, які хворі на БА

Патологічні стани	Хворі на БА, n=83		Контрольна група, n=74	
	абс.	%	абс.	%
Патологічні пологи	48	57,8***	18	24,3
Слабкість пологової діяльності	32	38,6***	10	13,5
Кесарів розтин	5	6	3	4,1
Акушерські втручання	22	26,5**	7	9,5
Асфіксія новонароджених	17	20,5***	3	4,1
Недоношеність	9	10,8*	2	2,7
Перинатальне ураження ЦНС	42	50,6***	8	10,8
Пізнє прикладання до грудей	26	31,3***	5	6,8

Примітки: * – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю (p<0,05); ** – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю (p<0,01); *** – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю (p<0,001).

діагностичних можливостей, викликана нездатністю дітей раннього віку до виконання дихального маневру при виконанні спірограми, недостатня інформованість педіатрів і сімейних лікарів про особливості клініки та перебігу БА у дітей раннього віку, фактори та умови формування захворювання ускладнюють своєчасну діагностику [2,6]. Несвоєчасна верифікація діагнозу БА у дітей зумовлює несприятливий перебіг захворювання та його прогноз, призводить до формування тяжких форм та інвалідизації дитини [1,3].

Складність діагностики БА у дітей пояснюється відсутністю монопредикторів розвитку, багатофакторністю механізмів, що сприяють формуванню та прогресуванню бронхіальної астми у дітей, особливостями перебігу захворювання [4,5].

Мета роботи

Визначити основні фактори формування бронхіальної астми у дітей.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 83 дитини, які хворі на бронхіальну астму, і 74 практично здорові дитини віком від 4 до 15 років, яких у дослідження залучили за допомогою методу випадкового відбору. Середній вік обстежених дітей із діагнозом БА становив 10,9±0,4 років, дітей контрольної групи – 9,7±0,8 років. Проаналізували анамнестичні дані, у тому числі наявність обтяженого сімейного алергоанамнезу, стать, вік на момент початку захворювання, характер харчування на першому році життя, частоту та особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), побутові умови, наявність у батьків шкідливих звичок тощо. Вивчили дані ante-, перинатального анамнезу, перебіг неонатального періоду, особливості захворювань у ранньому віці, наявність інших алергічних захворювань (атопічний дерматит (АД) і алергічного риніту (АР)).

Статистичну обробку отриманих результатів виконали за допомогою пакета програм Statistica, 6.0.

Результати та їх обговорення

Бронхіальну астму з тяжким перебігом зареєстрували у 11 (13,3%) хворих, БА середньої тяжкості – у 25 (30,1%), а у 48 (56,6%) осіб визначили легкий перебіг захворювання. У 69,3% випадків БА поєднувалась з іншими алергічними захворюваннями: з АР – у 48,2%, АД – у 15,7% осіб, у 9,6% випадків встановили поєднання БА, АР і АД.

Середній вік дітей на момент встановлення діагнозу бронхіальної астми становив 6,1±0,28 років, середня давність захворювання дорівнювала 4,9±0,31 років.

Особливості антенатального періоду життя дітей, які хворі на БА, наведені в таблиці 1.

Вивчення особливостей перебігу антенатального періоду розвитку дитини виявило, що у матерів дітей, які хворі на БА, вірогідно частіше спостерігали патологічний його перебіг (p<0,05). Найчастішим ускладненням перебігу антенатального періоду були гестози, що визначили у 45,8% матерів дітей основної групи, у групі контролю цей показник становив 23% (p<0,05).

У структурі патології інтранатального періоду найбільшу питому вагу мала слабкість пологової діяльності (виникала при народженні 38,6% дітей, які хворі на БА) та акушерські втручання (у 26,5% дітей), що виявилось вірогідно частішим, ніж у дітей групи контролю ($p < 0,001$).

У дітей, які хворі на БА, достовірно частіше, ніж у дітей контрольної групи, виявляли перинатальне пошкодження ЦНС (50,6% і 10,8% відповідно, $p < 0,001$). Більшим виявився і відсоток дітей, які народились в асфіксії, – 20,5% і 4,1% відповідно ($p < 0,001$). У групі дітей із БА вірогідно частіше встановили недоношеність (10,8% і 2,7% відповідно, $p < 0,05$), крім того, у 2 дітей, які народились недоношеними, у ранньому неонатальному періоді розвинувся синдром дихальних розладів, а у недоношених дітей групи контролю подібних ускладнень не визначили.

У дітей, які хворі на БА, вірогідно високим виявився відсоток дітей із пізнім прикладанням до грудей (31,3% і 6,8% відповідно, $p < 0,001$) і раннім початком штучного вигодовування – 47% дітей, які хворі на БА, переведено на штучне вигодовування протягом перших трьох місяців життя; у групі практично здорових дітей цей показник становив тільки 16,2% ($p < 0,001$).

Для визначення впливу ендогенних факторів ризику на розвиток і формування БА дослідили сімейний анамнез і виявили, що обтяжену спадковість вірогідно частіше визначали в групі дітей, які хворі на БА, у порівнянні з контролем (83,1% і 28,4% відповідно, $p < 0,001$).

Аналіз структури захворювань родичів виявив достовірно переважання частки алергічної патології, котру визначили у 52% родичів дітей, які хворі на БА ($p < 0,001$). Найбільшу питому вагу серед алергічних захворювань мала БА (встановили у 24,1% випадків в основній групі і у 3,4% дітей контрольної групи) та АР (у 21,2% родичів хворих на БА і у 5,2% у дітей групи контролю) ($p < 0,01$).

Вірогідно вищим виявився і відсоток хронічних захворювань дихальних шляхів, який у структурі сімейної патології становив 18,4% і 6,4% відповідно ($p < 0,01$), а частка хронічних неспецифічних захворювань легень дорівнювала 10,6% проти 3,4% у групі контролю ($p < 0,01$).

Кореляційний аналіз засвідчив, що спадкова обтяженість за бронхіальною астмою детермінує більш ранній початок БА у дітей ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Під час вивчення лінії спадкування алергічної патології встановлено, що БА та АР частіше спостерігали у родичів по лінії матері (55,8% і 68,4% випадків відповідно), ніж по лінії батька (44,2% і 31,6% випадків відповідно); АД частіше визначали у родичів по лінії батька (66,7% і 33,3% випадків відповідно).

Значний вплив на розвиток і перебіг БА мали також медико-соціальні чинники. Так, діти, які хворі на БА, вірогідно частіше були з неповних родин, ніж практично здорові діти контрольної групи (33,7% і 12,2% відповідно, $p < 0,001$). Незадовільні житлові умови і наявність у

приміщенні, в якому мешкає дитина, домашніх тварин достовірно частіше встановили у дітей, які хворі на БА (26,5% і 13,5% відповідно, $p < 0,05$). 50,6% дітей, які хворі на БА, зазнають впливу пасивного куріння, у групі практично здорових дітей пасивне куріння відзначили у 31% родин ($p < 0,05$), у присутності дітей палили 25,3% батьків, причому частіше це були матері. Крім того, 8,4% дітей, які хворі на БА, переважно старшого шкільного віку, мали досвід активного куріння.

Батьки дітей, які хворі на БА, статистично достовірно частіше зазнавали впливу шкідливих факторів, що пов'язані із професійною діяльністю, – у 26,5% випадків (у тому числі в обох батьків – у 4,8% випадків), у групі контролю цей показник не перевищував 12,2% ($p < 0,05$).

Відомо, що на формування стану здоров'я дитини значно впливають перенесені захворювання, особливо на першому році життя, та наявність супутньої патології. Частоту виявлення захворювань у ранньому віці наведено в таблиці 3.

Таблиця 3
Частота виявлення захворювань на першому році життя

Патологічні стани	Хворі БА, n=83		Контрольна група, n=74	
	абс.	%	абс.	%
Залізодефіцитна анемія	20	24,1**	6	8,2
Атопічна конституція	55	66,3***	9	12,2
Рахіт	16	19,3	12	16,2
Перинатальне ураження ЦНС	42	50,6***	8	10,8
Гіпотрофія	18	21,7*	7	9,5
Паратрофія	6	7,2	4	5,4
Гострі респіраторні інфекції	58	69,9***	11	14,9

Примітка: * – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю ($p < 0,05$); ** – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю ($p < 0,01$); *** – результати, що вірогідно відрізняються від показників групи контролю ($p < 0,001$).

У дітей, які хворі на БА, на першому році життя достовірно частіше, ніж у дітей групи контролю спостерігали розвиток залізодефіцитної анемії ($p < 0,01$), порушення трофіки у вигляді гіпотрофії ($p < 0,05$). Привертає увагу висока частота розвитку атопічної конституції, що майже практично в 5,5 раза була вищою, ніж у дітей групи контролю ($p < 0,001$). Достовірно частіше реєстрували ГРІ на першому році життя (69,9% і 14,9% відповідно, $p < 0,001$).

Аналіз структури респіраторної захворюваності дітей, які хворі на БА, виявив, що найчастішим дебютним респіраторним захворюванням була ГРІ з ураженням верхніх дихальних шляхів, котрі відзначено у 25 (43,1%) дітей. Гострий бронхіт діагностували у 16 (27,6%) дітей, гострий обструктивний бронхіт – у 7 (12,1%), бронхіоліт – у 5 (8,6%), пневмонію – у 5 (8,6%) осіб. У структурі респіраторної захворюваності практично здорових дітей на першому році життя переважали ГРІ з ураженням верхніх дихальних шляхів, розвиток яких

встановили у 81,8% випадків, у 9% дітей діагностували гострий бронхіт, ще у 9% – гострий обструктивний бронхіт. У дітей, які хворі на БА, в порівнянні зі здоровими дітьми виявили не тільки вищий рівень респіраторної захворюваності на першому році життя, але й частіший розвиток тяжких форм (бронхіоліт, обструктивний бронхіт, пневмонія). Кореляційний аналіз виявив наявність прямого зв'язку між раннім штучним вигодовуванням і розвитком ГРІ на першому році життя ($r=0,33$, $p<0,05$).

Вивчення вікових особливостей перебігу ГРІ у дітей, які хворі на БА, виявило збільшення частки обструктивних бронхітів у структурі респіраторної захворюваності. Так, якщо у дітей віком до 6 місяців обструктивні бронхіти діагностували у 8,4% епізодів ГРІ, до 1 року життя – у 27,7% дітей, а до 3 років життя епізоди бронхіальної обструкції при ГРІ встановили уже у 51,8% дітей.

За результатами алергологічного обстеження встановили, що серед алергенів найбільшу питому вагу мали алергени домашнього пилу – у 48,2% хворих, пилокві алергени (амброзії, соняшника, полину, лободи, берези, тополі, ліщини, вільхи, тимофіївки, вівсяниці тощо) – у 48,2%, епідермальні – у 36,1%, побутові – у 31,3%, медикаментозні – у 15,7% дітей. У переважній більшості дітей, які хворі на БА, значущими були 3 і більше алергенів різних груп.

Дослідження тригерів загострення БА виявило, що напади ядухи викликані вірусними інфекціями у 90,4% хворих, впливом значущих алергенів – у 71,1%, фізичним навантаженням – у 43,4%, змінами метеорологічних умов – у 24,1% хворих.

Висновки

На основі аналізу встановили, що факторами ризику розвитку БА є спадкова обтяженість за алергічними та хронічними неспецифічними захворюваннями дихальних шляхів, несприятливий перебіг анте- та інтра- та

неонатального періодів (внутрішньоутробна гіпоксія, передчасні та патологічні пологи, народження в асфіксії, пізні прикладання до грудей та раннє штучне вигодовування, харчова сенсibilізація), відхилення у стані здоров'я на першому році життя, пасивне куріння, несприятливі соціальні чинники (незадовільні житлові умови, неповні родини), часті ГРІ з розвитком епізодів бронхіальної обструкції протягом перших років життя.

Для ранньої діагностики БА у дітей, які мали в анамнезі прояви бронхіальної обструкції будь-якого генезу, необхідно ретельно аналізувати анамнестичні дані, в тому числі родинний анамнез, особливості перебігу анте- і перинатального анамнезу, побутові умови і вплив шкідливих чинників, а також визначити наявність інших алергічних захворювань (алергічного риніту, атопічного дерматиту), частоту і характер перебігу ГРІ, у тому числі першого епізоду бронхіальної обструкції у дітей віком до 5 років.

Список літератури

1. Беш Л.В. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, І.З.Мушак // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №4. – С. 56–59.
2. Охотникова Е.И. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е.И.Охотникова // Современная педиатрия. – 2009. – №2 (24). – С. 32–34.
3. Уманець Т.Р. Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку / Т.Р.Уманець // Астма та алергія. – 2012. – №1. – С. 18–22.
4. Bianca D. International study of wheezing in infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years / D. Bianca, G. Wandalsen, K. Miyagi, L. Camargo // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 19. – P. 35–42.
5. Van Bever H.P. Critical evaluation of prognostic factors in childhood asthma / H.P. Van Bever, K.N. Desager, M. Hagedorens // Pediatric Allergy and Immunology. – 2002. – Vol. 13. – С. 77–83.
6. Panitch H.B. The relationship between early respiratory viral infections and subsequent wheezing and asthma / H.B. Panitch // Clinical Pediatrics. – 2007. – Vol. 46. – P. 392–400.

Відомості про автора:

Аліфанова С.В., к. мед. н., доцент каф. госпітальної педіатрії №2 і неонатології ДЗ «ДМА МОЗ України»

Надійшла в редакцію 16.09.2013 р.



Л. В. Беш¹, Н. М. Воробець¹, С. З. Новікевич¹, К. В. Волощук², Н. О. Калинович²

Актуальні аспекти вивчення сезонної алергії у дітей Львівщини

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Львівський національний університет ім. Івана Франка

Ключові слова: діти, сезонна алергія, пилок рослин, аеропалінологічні дослідження, шкірні прик-тести.

Наведено зіставлення даних аеропалінологічного моніторингу щодо видового складу алергомодуючих рослин із результатами клінічних досліджень сезонної алергії у дітей Львівщини у 2011 році. Виконані дослідження дозволили простежити зв'язок клінічних проявів сезонної алергії з окремими результатами аеропалінологічних досліджень. Отримані дані свідчать, що співпраця алергологів і біологів демонструє суттєві результати і дозволяє оптимізувати превентивні заходи щодо розвитку та прогресування сезонної алергії у дітей.

Актуальные аспекты изучения сезонной аллергии у детей Львовской области

Л. В. Беш, Н. М. Воробець, С. З. Новікевич, К. В. Волощук, Н. А. Калинович

Представлены сопоставления данных аэропалінологического мониторинга видового состава алергомодулирующих растений и результатов клинических исследований сезонной аллергии у детей Львовской области в 2011 году. Проведенные исследования позволили проследить связь клинических проявлений сезонной аллергии с отдельными результатами аеропалінологических исследований. Полученные данные доказывают, что сотрудничество аллергологов и биологов демонстрирует значительные результаты и позволяет оптимизировать превентивные меры по развитию и прогрессированию сезонной аллергии у детей.

Ключевые слова: дети, сезонная аллергия, пыльца растений, аеропалінологические исследования, кожные прик-тесты.

Actual aspects of studying seasonal allergy in children of Lviv region

L. V. Besh, N. M. Vorobets, S. Z. Novikovich, K. V. Voloshchuk, N. O. Kalynovych

The article represents the comparing data of aeropalinological monitoring of the allergystimulating plants species and their composition, including the results of clinical researches on seasonal allergy of children in Lviv Region, 2011. The research enabled to trace the link between the clinical symptoms of seasonal allergies with separate results on aeropalinological studies. The obtained data shows that close cooperation of allergists and biologists brings impressive results and gives the opportunity to optimize the preventive measures for the development and progression of seasonal allergies among the children.

Key words: children, seasonal allergies, pollen, aeropalinological study, skin pryktests.

Пилкова сенсibilізація викликає сьогодні значну стурбованість у педіатрів, алергологів і сімейних лікарів, оскільки її частота протягом останніх років зростає, призводячи до розповсюдження проявів сезонної алергії у дітей. Поширеність полінозів серед дитячого населення України становить 10% (згідно з відомостями С.М. Недельської і співавт.) [2].

Нині відомі близько 100 тис. пилкових алергенів. Більше того, під впливом забруднення довкілля значно подовжуються терміни палінації рослин, змінюється антигенна структура пилку, підвищується його алергенність, а також порушуються природні ландшафти, що розширює спектр алергенів і збільшує інтенсивність реакцій на них [3].

Отже, особливої актуальності набуває наука аеропалінологія, що вивчає наявність, видовий склад пилку у повітрі та динаміку його вмісту залежно від погодних та інших умов. Знаючи структуру сенсibilізації хворих, а також закономірності пилення алергенних рослин конкретного регіону, можна запобігти і зменшити ймовірність загострень проявів сезонної алергії, вжити відповідних елімінаційних заходів, знизити ризик трансформації перших її проявів у важку алергічну патологію, покращити якість життя дітей.

У більшості країн Європи функціонує система аеробі-

ологічних станцій, котрі здійснюють аеропалінологічний моніторинг. Інформація про пилковий фон постійно подається у засоби масової інформації та на Інтернет-сайти. В Україні, на жаль, аеропалінологія не розвинута на належному рівні. Існують лише нечисленні роботи, що висвітлюють результати аеробіологічних досліджень пилку в повітрі Києва, Запоріжжя, Вінниці, Львова, Харкова, а також вивчають зв'язок вмісту пилку у повітрі із загостреннями алергічних реакцій у людей [3–5,8]. Історія аеропалінологічних спостережень в Україні є відносно короткою [7]. Перші подібні дослідження виконані понад десять років тому в західних регіонах України зусиллями українських і польських учених [4,5,9,12–16]. Однак отримані результати не були достатніми для створення щорічного регіонального календаря пилення рослин.

Особливе зацікавлення викликає сьогодні вивчення кореляції симптомів сезонної алергії зі вмістом пилку у повітрі. Доведено, що пилкові зерна алергогенних видів рослин відрізняються за розмірами, формою та набором антигенних субстанцій. Концентрація пилку, що викликає алергічні реакції, різна для різних видів рослин. На думку деяких дослідників, межевою величиною для прояву алергічних реакцій можна вважати 5 пилкових зерен у м³ повітря (п.з./м³) (Dechamp et al., 1997).

Протягом останніх років учені багатьох країн актив-

но працюють над дослідженням кореляції симптомів сезонної алергії із вмістом пилку у повітрі, вітчизняні дослідники також зацікавлені цією проблематикою [6,8]. Отримані дані є неоднозначними і потребують поглибленого аналізу і зіставлення. Крім того, їх неможливо автоматично екстраполювати на інші регіони, оскільки кліматичні чинники (фізико-географічне положення) мають значний вплив на початок пилення і концентрацію пилку рослин у повітрі. Більше того, сьогодні доведено, що навіть в одній місцевості у різні роки тривалість проявів загострення сезонної алергії і терміни палінації рослин можуть суттєво відрізнятись залежно від погодних умов. Відомо, що зміни клімату значно впливають на наявність і концентрацію пилку в повітрі. Зокрема, суха сонячна погода, висока температура, сильні і часті вітри сприяють підвищенню концентрацій техногенних забруднювачів і рослинного пилку у повітрі. Всі ці фактори сприяють збільшенню рівня сенсibiliзації населення, при цьому у мешканців міст він набагато вищий (у 4–6 разів), хоча безпосередній контакт із рослинами у жителів міста значно менший, ніж у селян [2]. Така ситуація ще раз засвідчує негативний вплив забруднення навколишнього середовища на формування і перебіг сезонної алергії.

Отже, в Україні існують лише поодинокі дослідження, мета яких полягала у вивченні кореляції між результатами аеропалінологічного моніторингу та клінічними особливостями сезонної алергії, майже немає таких відомостей щодо західних регіонів України. Наведені факти диктують потребу зіставити результати вивчення клінічних особливостей сезонної алергії у дітей і даних аеропалінологічного моніторингу в нашому регіоні, що, власне, і визначило актуальність і мету виконаного дослідження.

Мета роботи

Зіставлення даних аеропалінологічного моніторингу щодо видового складу алергомодулюючих рослин із результатами клінічних досліджень сезонної алергії у дітей Львівщини.

Матеріали і методи дослідження

Наводимо опис першого етапу досліджень, що аналізує стан проблеми у 2011 році. Протягом цього року у клініці обстежили 132 дітей віком від 5 до 18 років із клінічними проявами сезонної алергії, серед них хлопців – 65%, дівчат – 35%.

Дітей оглядали в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру, поліклінічного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру та 2-ї комунальної міської поліклініки м. Львова.

Методика дослідження складалась із ретроспективного аналізу медичної документації, а також загальноклінічних (вивчення анамнезу, даних об'єктивного обстеження), алергологічних (скарифікаційні шкірні прик-тести з пилковими алергенами виробництва Вінницького МП «Імунолог»), інструментальних (комп'ютерна

спірометрія) методів. На базі кафедри ботаніки Львівського національного університету ім. Івана Франка та кафедри фармакогнозії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького виконали також аеропалінологічні дослідження вмісту пилку в повітрі. Збір аеропалінологічного матеріалу здійснювали гравіметричним методом. Аналіз пилку виконали за допомогою світлового мікроскопа. Календар пилення алергенних рослин побудований із застосуванням програми POLPAL-Aero 2006.

Дітей оглядали в період загострення сезонної алергії (квітень-жовтень 2011 р.), а специфічне алерготестування виконали у період ремісії захворювання (листопад 2011 р.).

Результати та їх обговорення

Аеропалінологічні дослідження засвідчили, що пилення дерев, зокрема ліщини, у 2011 році у Львові розпочалося у третій декаді лютого і тривало до третьої декади квітня. Значні підвищення концентрації пилку *Corylus* в атмосфері зареєстровано в третій декаді березня, а саме 22,03 (89 п.з./м³), 23,03 (75 п.з./м³), 24,03 (40 п.з./м³), 25,03 (53 п.з./м³).

Пилок вільхи з'явився в атмосфері Львова у другій декаді березня і був наявний у повітрі до третьої декади квітня. Максимум пилення *Alnus* спостерігали 23,03 (112 п.з./м³). Високі концентрації пилку рослини цього таксону (86 та 78 п.з./м³) спостерігали у третій декаді березня.

Перші пилкові зерна в'яза зареєстрували в повітрі у третій декаді березня. Максимум пилення рослини цього таксону (9 п.з./м³) виявили 6 квітня. Кінець періоду пилення *Ulmus* спостерігали у третій декаді квітня.

Початок періоду пилення берези зареєстрували у першій декаді квітня, і він тривав до другої декади червня. Максимум пилення рослини цього таксону (60 п.з./м³) в повітрі Львова спостерігали 25 квітня. Після короткочасного зниження кількості пилку *Betula* 3 травня вона знову почала збільшуватись і 10 травня становила 50 п.з./м³.

Період пилення граба почався у першій декаді квітня і тривав до другої декади червня. Протягом періоду пилення *Carpinus* зареєстрували три значні підвищення концентрації його пилку в повітрі: 105 п.з./м³ (21.04), 190 п.з./м³ (24.04) та 252 п.з./м³ (25.04).

Перші пилкові зерна дуба з'явилися у повітрі Львова у третій декаді квітня. Значні підвищення кількості пилку *Quercus* в атмосфері спостерігали в першій декаді травня, а саме 7.05 (117 п.з./м³), 8.05 (152 п.з./м³), 9.05 (150 п.з./м³) та 10.05 (269 п.з./м³). Кінець періоду пилення дуба зареєстрували у другій декаді червня.

Період пилення бука розпочався у третій декаді квітня і тривав до другої декади червня. Максимальні його концентрації в повітрі зареєстрували 29 квітня (96 п.з./м³) та 3.05 (95 п.з./м³).

Період пилення злаків тривав із першої декади травня до третьої декади вересня. Найбільші кількості пилку *Poaeseae* виявили 4.06 (66 п.з./м³), 12.06 (61 п.з./м³) та 7.07 (63 п.з./м³).

Період пилення подорожника тривав із другої декади травня до третьої декади вересня. Протягом усього періоду пилення *Plantago* концентрація його пилку в повітрі не перевищувала 6 п.з./м³.

Перші пилкові зерна шавлю з'явилися у повітрі Львова у другій декаді травня. Найвищі концентрації пилкових зерен шавлю визначили 11.06 (6 п.з./м³) та 12.06 (7 п.з./м³). Кінець періоду пилення цієї рослини спостерігали в першій декаді вересня.

Період пилення кропиви у повітрі Львова розпочався у другій декаді травня і тривав до другої декади вересня. Максимум пилку *Urtica* в повітрі зареєстрували 18 червня (21 п.з./м³).

Початок періоду пилення полину зареєстрували в першій декаді червня, він тривав до третьої декади вересня. Максимум пилку полину зареєстрували 8 серпня (39 п.з./м³).

Пилення лободових почалось у другій декаді червня і завершилось у третій декаді вересня. Протягом усього періоду пилення концентрація пилку *Chenopodiaceae* не перевищувала 6 п.з./м³.

Перші пилкові зерна амброзії з'явилися у першій декаді липня і були наявні у повітрі до третьої декади жовтня. Максимум пилення *Ambrosia* визначили 27 серпня (10 п.з./м³). Підвищення вмісту пилку амброзії викликає особливу стурбованість, оскільки є одним із найнебезпечніших для здоров'я. На територію Європи

амброзія потрапила з Америки. В середині ХХ століття її виявили на території України, і зараз рослина поширена переважно у південних і південно-східних областях. Ми показали, що пилок амброзії виявляли й у повітрі Львова від початку липня до третьої декади жовтня. Більше того, його вміст перевищував порогові величини, які вважаються такими, що можуть призвести до прояви алергічних реакцій.

У результаті аеропалінологічних досліджень протягом 2011 р. для Львова побудовано календар пилення алергенних рослин (рис. 1).

Клінічні спостереження традиційно зареєстрували найбільше зростання частоти звернень пацієнтів із симптомами полінозу у червні-липні та другій половині серпня та початку осені. Згідно з результатами аеропалінологічних досліджень, у цей період пилкували деякі злакові, лободові, айстрові. Клінічний огляд на піку проявів полінозу дозволив діагностувати такі прояви сезонної алергії у дітей: риносинусит (12,1%), ларинготрахеїт (7,6%), бронхіальна астма (18,9%). У 61,4% діагностували риносинусит, що поєднаний із кон'юнктивітом. У 6,1% дітей зазначені форми полінозу супроводжувались шкірними проявами сезонної алергії (кропив'янка, набряк Квінке, атопічний дерматит).

Специфічне шкірне алерготестування, виконане у листопаді 2011 р., дозволило встановити, що серед 132 обстежених дітей із проявами сезонної алергії найчастіше (60,6%) виявляли високу сенсibiliзацію до

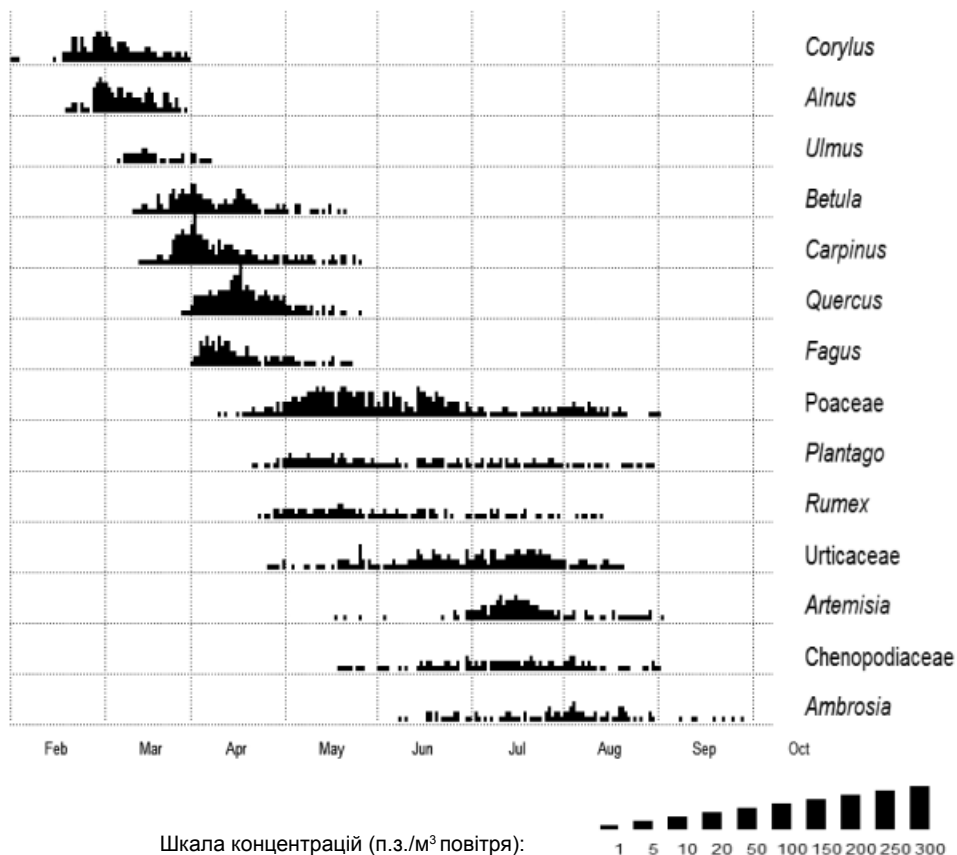


Рис. 1. Календар пилення алергенних рослин для м. Львів за 2011 р.

бур'янів (костриця, мітлиця, пирій, грястиця).

Серед злаків переважала сенсibiliзація до жита (16,7%). Аеропалінологічний аналіз видів, які пилкували протягом періоду загострення полінозу у дітей, підтверджує наведені результати шкірного тестування.

У ході дослідження встановили зростання частоти реєстрації гіперчутливості до алергенів пирію й амброзії, хоча остання традиційно не вважається рослиною, що викликає поліноз у дітей західних областей України. Згідно з результатами наших досліджень, частота виявлення гіперсенсibiliзації дітей до амброзії у 2011 р. становила 7,5%.

Нині доведено, що найвищий сенсibiliзаційний потенціал має пилок полину, що, у свою чергу, впливає на важкість перебігу і частоту загострень полінозу. Згідно із нашими даними, у 2011 р. у Львові й області кількість дітей, чутливих до полину, становила 21,2%. Пік клінічних проявів сезонної алергії у таких дітей визначено у другій половині серпня і вересні, що доводить існування зв'язку симптомів полінозу з наведеними результатами аеропалінологічних досліджень.

Висновки

Виконані дослідження дозволили простежити зв'язок клінічних проявів сезонної алергії з окремими результатами аеропалінологічних досліджень. Отримані дані дозволяють стверджувати, що особливій уваги аеробіологів і клініцистів у західних областях України потребують подальші спільні спостереження за представниками родин злакових (*Poaceae*), лободових (*Chenopodiaceae*), деяких родів із родини айстрових, наприклад, полин (*Artemisia*) і амброзія (*Ambrosia*).

Очевидно, що лише співпраця алергологів і біологів матиме відчутні результати і дозволить оптимізувати превентивні заходи щодо розвитку та прогресування сезонної алергії у дітей Львівщини.

Список літератури

1. Особливості перебігу полінозу в Києві / Сигаєва І.А. // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. – №2. – С. 116–118.
2. Недельская С.Н. Распространенность и факторы риска развития аллергических заболеваний среди детей г. Запорожье / С.Н. Недельская, Т.Г. Бессикало, Т.Е. Шумная // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. – 2011. – №2 – С. 50–53.
3. Сезонна алергія в м. Запоріжжя: взаємозв'язки клініко-імунологічних змін і аеробіологічної ситуації / Недельська С.М., Ярцева Д.О., Кузнецова О.Д. // Клінічна імунологія.

4. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №7 (36). – С. 32–36. Воробець Н.М. Напрямки та перспективи аеропалінологічного моніторингу в Україні / Воробець Н.М., Калинович Н.О. // Український медичний часопис. – 2010. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/5637/napryamki-ta-perspektivi-aeropalinologichnogo-monitoringu-v-ukraini>.
5. Свідрак К. Кількісна динаміка пилку *Artemisia* і *Ambrosia* в повітрі м. Львова та поза його межами / К. Свідрак, Н. Калинович, Н. Воробець // Біологічні студії. *Studia Biologica*. – 2010. – Т. 4, №1. – С. 117–128.
6. Дука К.Д. Сучасний стан спектра сенсibiliзації в дітей, хворих на поліноз / К.Д. Дука, В.О. Дитятковський, Н.В. Науменко // Здоровье ребенка. – 2008. – №6 (15). – С. 45–48.
7. Воробець Н.М. Моніторинг пилку алергенних рослин у Львові – актуальне завдання сьогодення / Н.М. Воробець, Г.О. Потьомкіна, Н.О. Калинович // Імунологія та алергологія. – 2008. – Т. 3, №1. – С. 115.
8. Недельская С.Н. Совместный взгляд клиницистов и аеробиологов на полиноз / С.Н. Недельская, Е.Д. Кузнецова, Т.Г. Бессикало, А.Б. Приходько // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №4 (43). – С. 66–68.
9. Осипова К.П. Поширення амброзії полинолістої (*Ambrosia artemisifolia* L.) на території міста Львова / Осипова К.П., Степанова А.В., Мамчур З.І. // Молодь і поступ біології: Тези доп. II Міжн. конф. студентів та аспірантів (21–24 березня 2006 року, м. Львів). – Львів, 2006. – С. 113–114.
10. Межрегиональное атмосферное загрязнение территории / под. ред. В.Б. Миляева. – СПб, 2000. – 120 с.
11. Govaere E. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens / Govaere E., van Gysel D., Massa G., Verhamme K.V.C. et al. // *Pediatric allergy and immunology*. – 2007. – Vol. 18, №8. – P. 671–679.
12. Kalinowych N. Comparative characteristics of pollen fall of allergenic plants in Wielkopolska region (Poland) and Lviv city (Ukraine) / Kalinowych N., Stach A., Chernetsky M., Uruska A., Nowak M., Szymanska A. // *Studia Biologica*. – 2007. – V. 1, №1. – P. 73–84.
13. Czerneczkyj M. Pyiek astrowatych (*Asteraceae*) w atmosferze Lwowa. *Biologia kwitnienia gołyni i alergije pyikowe*. *Streszczenia / Czerneczkyj M.* – V Oglynopolska Konferencja Naukowa. Lublin, 9–10 listopada 2005. – Lublin, 2005. – S. 92.
14. Kalinowych N. *Chenopodiaceae*-type pollen content in the atmosphere of Lviv city / Kalinowych N., Pavlyk Ju. // *Proceeding of International Conference «Plant ontogenesis in natural and man made habitats: physiological, biochemical and ecological aspects»*, Lviv, 18–24 August 2004. – Lviv, 2004. – P. 343.
15. Weryszko-Chmielewska E. Pyiek ambrozji (*Ambrosia*) i iwy (*Iva*) w powietrzu Lublina i Lwowa / Weryszko-Chmielewska E., Piotrowska K., Czerneczkyj M. // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skiodowska. Sec. Horticultura*. – 2003. – Vol. XIII. – P. 341–348.
16. Kalinowych N. Airborne pollen in Lviv / Kalinowych N., Pavlyshyn S. // *Proceeding of Second European Symposium on Aerobiology*, Vienna, 5–9 September 2000. – Vienna, 2000. – P. 84.

Відомості про авторів:

Беш Л.В., д. мед. н., професор каф. факультетської та шпитальної педіатрії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
 Воробець Н.М., д. біол. н., професор кафедри фармакогнозії та ботаніки ЛНМУ ім. Данила Галицького.
 Новікевич С.З., здобувач каф. педіатрії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
 Волощук К.В., аспірант каф. ботаніки ЛНУ ім. Івана Франка.
 Калинович Н.О., к. біол. н., доцент ЛНУ ім. Івана Франка.

Надійшла в редакцію 10.09.2013 р.



О. М. Беш¹, О. М. Радченко¹, А. З. Бандрівська²

Вивчення ефективності алерген-специфічної імунотерапії побутовими алергенами в лікуванні бронхіальної астми

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Львівська обласна клінічна лікарня

Ключові слова: бронхіальна астма, побутові алергени, алерген-специфічна імунотерапія.

Наведено аналіз ефективності та безпеки алерген-специфічної імунотерапії побутовими алергенами у 78 пацієнтів, які хворі на бронхіальну астму. Для динамічної оцінки клінічних симптомів бронхіальної астми використовували п'ятибальну шкалу, запропоновану в тесті контролю астми. Усі пацієнти разом з алерген-специфічною імунотерапією отримували базисну терапію: інгаляційні глюкокортикостероїди або їх комбінацію із β_2 -агоністами пролонгованої дії. Позитивну динаміку перебігу хвороби відзначали вже на шостому місяці лікування, однак виразнішою вона була наприкінці року. Особливо швидко регресували нічні прояви хвороби. Усі пацієнти переносили алерген-специфічну імунотерапію добре, системних реакцій на введення алергену не спостерігали. Здійснені дослідження засвідчили високу ефективність і безпечність включення алерген-специфічної імунотерапії в комплексну терапію бронхіальної астми.

Изучение эффективности аллерген-специфической иммунотерапии бытовыми аллергенами в лечении бронхиальной астмы

О. М. Беш, Е. Н. Радченко, А. З. Бандриwsкая

Представлен анализ эффективности и безопасности аллерген-специфической иммунотерапии бытовыми аллергенами у 78 пациентов, больных бронхиальной астмой. Для динамической оценки клинических симптомов бронхиальной астмы использовали пятибалльную шкалу, предложенную в тесте контроля астмы. Все пациенты кроме аллерген-специфической иммунотерапии получали базисную терапию: ингаляционные глюкокортикостероиды или их комбинацию с β_2 -агонистами длительного действия. Положительную динамику течения болезни отметили уже к шестому месяцу лечения, но более значимой она была к концу года. Особенно быстро регрессировали ночные проявления болезни. Все пациенты переносили аллерген-специфическую иммунотерапию хорошо, системные реакции на введение аллергенов не отмечены. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность аллерген-специфической иммунотерапии в комплексной терапии бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бытовые аллергены, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Study of allergen- specific immunotherapy with house dust allergens in the treatment of asthma

О. М. Беш, О. М. Радченко, А. З. Бандриwsка

The analysis of the efficacy and safety of allergen- specific immunotherapy with household allergens in 78 patients with bronchial asthma are presented in this article . For a dynamic assessment of the clinical symptoms of asthma have used a five-point scale , as proposed in the test of asthma control. All patients except for allergen- specific immunotherapy basic therapy received inhaled corticosteroids or its combination with β_2 - agonists for long periods. The positive dynamics of the disease is marked by the sixth month of treatment, but more important , it was the end of the year. Especially quickly regressed night manifestation of the disease . All patients tolerated the allergen - specific immunotherapy is good, the system reaction to the allergen is not marked . Studies have shown high efficacy and safety of allergen- specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma.

Key words: asthma, house dust allergens, allergen-specific immunotherapy.

Бронхіальна астма (БА) – актуальна медична і соціальна проблема, що сьогодні потребує все більшої уваги не лише через постійне зростання захворюваності, але й через зниження якості життя пацієнтів і збільшення економічних витрат на їхнє лікування. Незважаючи на розширення уявлень про сутність цієї патології, появу нових фармацевтичних препаратів для її терапії, не можемо сьогодні говорити про абсолютно задовільні результати лікування. Саме тому особливої актуальності набуває пошук способів, які б дозволили підвищити ефективність базисного лікування БА. Протягом останніх років у міжнародних і вітчизняних узгоджувальних документах запропонували конкретний комплекс заходів, що дозволяють контролювати БА,

однак і до сьогодні залишається багато хворих, у яких досягти контролю хвороби не вдається.

Результати багатьох іноземних і вітчизняних досліджень, у яких аналізували причини відсутності контролю БА у конкретних пацієнтів, дозволяють стверджувати, що для переважної більшості таких хворих не використано всі наявні терапевтичні можливості [1,3,9,12]. Зокрема, це стосується і недостатнього призначення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Згідно з Декларацією ЕААСІ (Європейська академія алергології і клінічної імунології), прийнятою у 2011 р., саме АСІТ визнана єдиним методом медичного втручання, що може впливати на природний перебіг алергічного захворювання і сприяти не лише ефективному полегшенню

симптомів алергії, але й зумовлювати тривалу дію після завершення лікування та запобігати прогресуванню хвороби [12]. Положення Декларації підтверджені багаторічним досвідом клінічних випробувань і результатами мета-аналізу досліджень [10,11].

Незважаючи на те, що в останні роки збільшилась зацікавленість науковців і прихильність лікарів до такого методу лікування, не можемо стверджувати, що АСИТ застосовується в усіх хворих, які потребують такої терапії. Зокрема, простежується і недостатнє включення АСИТ у комплексне лікування хворих на БА. Водночас сьогодні не існує однозначних і чітких рекомендацій щодо показань і тривалості призначення АСИТ пацієнтам, які хворі на БА. З одного боку, у багатьох міжнародних узгоджувальних документах рекомендовано застосовувати АСИТ тільки у разі неефективності традиційного медикаментозного лікування. З іншого – опубліковано переконливі результати досліджень, що засвідчують підвищення ефективності АСИТ, якщо її застосувати вже в перші роки після встановлення діагнозу БА [2,4,5,7–9]. Наведені факти диктують потребу розширення досліджень із вивчення ефективності цього методу лікування.

Відомо, що безпосередньою причиною розвитку і повторних епізодів загострення atopічної БА є сенсibilізація до побутових алергенів, зокрема домашнього пилу (близько 60% випадків захворювання) [5,9,11]. Домашній пил містить велику кількість різноманітних компонентів: волокна одягу та покриття меблів, дупу і шерсть домашніх тварин, бактерії та спори грибів. Але основним джерелом алергенів домашнього пилу є кліщі. Так, найчастіше побутову сенсibilізацію зумовлюють кліщі *Dermatophagoides pteronissinus* *Dermatophagoides farinae*.

Мета роботи

Вивчення ефективності АСИТ побутовими алергенами у пацієнтів, які хворі на БА.

Пацієнти і методи дослідження

Ефективність АСИТ вивчали у 78 пацієнтів, які хворі на БА. Критерії залучення у дослідження: наявність загальних показань до АСИТ, вік 18–50 років, тривалість анамнезу БА не менше ніж один рік і відсутність попередніх курсів АСИТ.

Специфічне алерготестування і лікування здійснювали із застосуванням алергенів виробництва підприємства «Імунолог» (м. Вінниця). АСИТ виконували ін'єкційним способом.

Для динамічного оцінювання клінічних симптомів БА використовували п'ятибальну шкалу, запропоновану в тесті контролю астми. Ступінь зміни нічної симптоматики оцінювали за кількістю нічних пробуджень: 1 бал – пробудження через симптоми астми чотири ночі на тиждень або частіше; 2 бали – 2–3 ночі на тиждень; 3 бали – один раз на тиждень; 4 бали – 1–2 рази протягом чотирьох тижнів; 5 балів – відсутність нічних пробуджень, викликаних симптомами астми.

Денні симптоми (дихання зі свистом, задишка, кашель) оцінювали так: 1 бал – симптоми частіше, ніж раз на день; 2 бали – раз на день; 3 бали – 3–6 разів на тиждень; 4 бали – 1–2 рази на тиждень; 5 балів – відсутність симптомів.

Потребу в застосуванні β_2 -агоністів швидкої дії оціню-

вали так: 1 бал – застосування тричі на день або частіше; 2 бали – 1–2 рази на день; 3 бали – тричі на тиждень; 4 бали – раз на тиждень чи рідше; 5 балів – не було потреби в застосуванні β_2 -агоністів швидкої дії.

Оцінюючи ефективність терапії, звертали увагу на те, як часто БА не дозволяла хворому виконувати звичні обов'язки та фізичні навантаження, тобто на те, як впливала хвороба на працездатність людини. Оцінювали також у балах: 1 бал – БА постійно впливала на працездатність; 2 бали – заважала дуже часто; 3 бали – іноді; 4 бали – рідко; 5 балів – ніколи.

Пацієнт також у балах оцінював ступінь контролю хвороби: 1 бал – астма зовсім не контролюється; 2 бали – слабо контрольована; 3 бали – помірно контрольована; 4 бали – добре контрольована; 5 балів – повністю контрольована.

Максимальний загальний астма-рахунок становив 25 балів і відповідав повному контролю БА, 20–24 бали відповідали частково контрольованій БА, менше ніж 20 балів – відповідав неконтрольованій БА.

Пацієнтів оглядали до початку лікування і через 6 і 12 місяців. Для дослідження розробили спеціальну анкету, до якої записували результати суб'єктивної оцінки АСИТ пацієнтами та результати астма-контроль тесту.

Усі пацієнти разом із АСИТ отримували базисну терапію: інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) або комбінацію ІГКС і β_2 -агоністів пролонгованої дії.

Результати та їх обговорення

У всіх хворих (78 осіб) визначили сенсibilізацію до домашнього пилу, суміші побутових алергенів та/або кліщів *D. pteronissinus*, *D. farinae* і призначили відповідну АСИТ. Катамнестичні спостереження за перебігом хвороби і лікуванням здійснювали протягом року.

Позитивну динаміку клінічних проявів відзначали вже на шостому місяці лікування, однак виразнішою вона була наприкінці року. Особливо швидко зміни відбулися у нічній симптоматиці, істотно зменшилась потреба у використанні β_2 -агоністів швидкої дії. Призначена терапія сприяла підвищенню працездатності пацієнтів. Динаміку контрольованості кожного показника за результатами тесту контролю астми наведено на *рис. 1*.

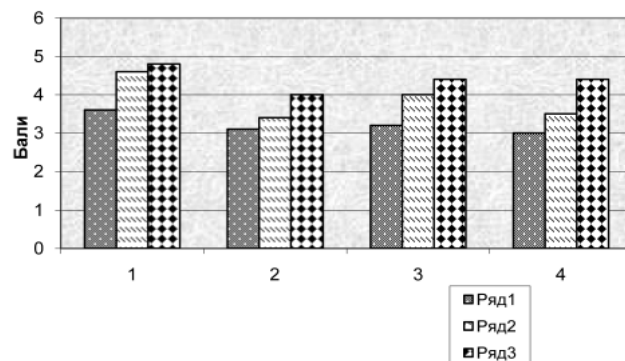


Рис. 1. Динаміка показників контрольованості БА.

Примітки: ряд 1 – до лікування; ряд 2 – через 6 місяців після лікування; ряд 3 – через 12 місяців після лікування. 1 – контроль нічних симптомів; 2 – контроль денних симптомів; 3 – контроль використання β_2 -агоністів короткої дії; 4 – контроль обмеження працездатності.

Загальний «астма-рахунок» досягнення контролю суттєво підвищився (з 14,1±0,40 до 18,2±0,75 бали, $p < 0,05$) до кінця 12-місячного спостереження.

Усі пацієнти переносили АСИТ добре, під час її проведення не визначили жодної системної реакції на введення алергену. Місцеві реакції зареєстрували у 7 (8,97%) пацієнтів, вони виявлялись гіперемією на місці ін'єкції діаметром до 6–18 мм. Такі реакції розцінювали як безпечні для хворого. У 11 (14,1%) пацієнтів після введення алергену короточасно спостерігали сухі хрипи, котрі вдалось зняти однією-двома інгаляціями бронхолітиків короткої дії. Всі ці прояви ми вважали індивідуальною реакцією на введення алергену і не

розглядали як протипоказання для подальшої АСИТ, однак темпи нарощування доз алергену у цих пацієнтів сповільнювались. Введення попереднього дозування продовжували доти, поки не зникла місцева реакція, і лише тоді знову збільшували дозування алергену.

Висновки

Дослідження ефективності та безпеки АСИТ у хворих на БА засвідчили, що комплекс базисної протизапальної терапії з включення АСИТ побутовими алергенами дозволив суттєво покращити показники контрольованості БА. Системні реакції на введення алергену не визначили, а місцеві були безпечними для хворого, і їх можна вважати індивідуальною реакцією на введення алергену.

Список літератури

1. Альошина Р.М. Алерген-специфічна імунотерапія: механізми та ретроспективний аналіз ефективності / Р.М. Альошина, В.Т. Германов // Астма та алергія. – 2005. – №1. – С. 33–35.
2. Беляя книга по аллергии Всемирной организации по аллергии // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №3 (52). – С. 33–40.
3. Корицька І.В. Алерген-специфічна імунотерапія: сучасні рекомендації та практичні аспекти / І.В. Корицька, Д.О. Коряцька//Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – №9. – С. 9–12.
4. Лапшин В.Ф. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее / В.Ф.Лапшин, Т.Р.Уманец// Здоров'я України. – 2011. – №3 (15). – С. 44–45.
5. Недельська С.М. Профілактика та лікування бронхіальної астми методом специфічної алерговакцинації / С.М. Недельська, Т.Г. Бессікало, О.П. Пахольчук, Д.О. Ярцева // Астма та алергія. – 2007. – №1/2. – С. 129.
6. Пухлик Б.М. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань органів дихання – найбільш ефективна сучасна технологія їх лікування / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька // Новости медицины и фармации. – 2010. – №8 (321). – С. 1–3.
7. Пухлик Б.М. Ефективність специфічної імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №2. – С. 51–56.
8. Победьонна Г.П. Ефективність специфічної імунотерапії алергенами у хворих на бронхіальну астму / Г.П. Победьонна // Астма та алергія. – 2005. – №1. – С. 30–32.
9. Хутуєва С.Х. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы [Текст] / С.Х. Хутуева, В.Н. Федосеева. – М.: Медицина, 2000. – 250 с.
10. Abramson M. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review / Abramson M., Puy R., Weiner J. // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P. 1022–1041.
11. Loureiro G. Effect of Dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity / Loureiro G., Tavares B., Chieira C., Pereira C. // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 39(1). – P. 5–8.
12. Malet-Casajuana A. Allergen immunotherapy – new aspects in diagnostics and treatment / Malet-Casajuana A. // Scientific contribution 31 Congress of the EAACI. – 2012.

Відомості про авторів:

Беш О.М., клінічний ординатор каф. внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Радченко О.М., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Бандрівська А.З., головний позаштатний алерголог Львівської обласної клінічної лікарні.

Надійшла в редакцію 10.09.2013 р.



А. А. Вертегел

Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, костная система, глюкокортикостероиды.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в дозах выше средней терапевтической для терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте 4–10 лет не сопровождалось негативными изменениями ни параметров кальций-фосфорного обмена и метаболического обеспечения остеогенеза, ни морфологическими изменениями структуры костной ткани.

Стан кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні глюкокортикоїди

А. О. Вертегел

Застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів у дозах вище за середню терапевтичну для терапії бронхіальної астми у дітей віком 4–10 років не супроводжувалось негативними змінами ні параметрів кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, ні морфологічними змінами структури кісткової тканини.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, кісткова система, глюкокортикостероїди.

The bone status in children with bronchial asthma obtaining inhaled corticosteroids

A. A. Vertegel

The use of inhaled corticosteroids at doses higher than the average for the therapeutic treatment of bronchial asthma in children aged 4-10 years was not accompanied as by any adverse changes parameters of calcium-phosphorus metabolism and metabolic processes of bone formation and no morphological changes in bone structure.

Key words: children, asthma, bone system, glucocorticosteroids.

Современная стратегия лечения бронхиальной астмы (БА) у детей предполагает использование в качестве средств первой линии терапии (в том числе поддерживающей) ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС) [7,8], что потенциально может влиять на состояние остеогенеза у пациентов. И если остеотоксическое действие системной глюкокортикоидной терапии давно известно, то в отношении использования ИГКС этот негативный эффект остается спорным и недостаточно выясненным. В частности, в нормативных документах GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2011) указано, что высокие дозы ИГКС ассоциированы с риском снижения роста у детей [7].

В ходе клинических исследований установлено, что у 42% детей с БА имеют место нарушения структурно-функционального состояния костной ткани, ассоциированные с длительным течением заболевания и продолжительным приемом ИГКС [3]. В другой работе снижение минеральной плотности кости (МПК) обнаружено у 30,7% детей с БА [1].

Нельзя исключить, что на состояние остеогенеза пациентов с БА влияет проводимая терапия. Наиболее часто обсуждаемой проблемой в этом аспекте является безопасность использования ИГКС для состояния скелета детей с БА, и однозначный ответ на этот вопрос пока не получен.

По данным специализированной литературы, ИГКС в высоких дозах при БА у детей могут уменьшать рост пациентов [10], однако пока не достаточно данных о

влиянии ИГКС в стандартных дозах, принимаемых на протяжении 1–2 лет на МПК, рост и частоту переломов у детей [5]. По мнению Н.В. Kelly et al. (2012), использование ИГКС у детей в препубертатном возрасте сопровождается уменьшением параметров роста во взрослом возрасте [11].

Высокие дозы ИГКС могут быть фактором повышенного риска переломов, при этом риск значительно увеличивается при длительном применении данных препаратов [15].

По данным Н.В. Kelly et al. (2008), ИГКС потенциально имеют возможность уменьшать прирост МПК [12], но этот негативный эффект минимален [9].

В других исследованиях влияние ИГКС на рост и скелет не установлено [13]. Galván Fernández C. et al. (2007) изучили влияние ИГКС на остеогенез у детей с БА и не обнаружили разницу в МПК и показателях маркеров костного метаболизма у пациентов, которые получали ИГКС постоянно (6 месяцев) или эпизодически при обострении [6]. Последние исследования подтверждают, что пользу от ИГКС превосходят потенциальные неблагоприятные результаты и риски, связанные с неконтролируемой астмой [4]. Таким образом, отсутствие единой точки зрения о влиянии ИГКС на процессы остеогенеза у детей с БА обуславливают необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель работы

Исследование состояния костной ткани у детей с БА, получавших и не получавших ИГКС для терапии основного заболевания.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей с БА в возрасте от 4 до 10 лет. Для оценки влияния ИГКС на состояние костной системы у детей с БА проведен анализ данных, полученных при исследовании состояния костной ткани у пациентов, получавших ИГКС в дозах выше средней рекомендуемой, на протяжении как минимум 6 месяцев. Эквивалентными суточными дозами для разных препаратов ИГКС определены: для бекламетазона дипропионата, будесонида – 200–400 мкг/сутки, флутиказона – 200–500 мкг/сутки [2]. На основании этого критерия пациенты с БА разделены на две группы: 1 – дети с БА, получавшие ИГКС (19 детей), 2 – дети с БА, не получавшие ИГКС (41 ребенок).

Для точного измерения состояния МПК по показаниям, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии у детей (2007) [14], проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DXA) на аппарате Lunar Prodigy Primo DXA System (analysis version: 11.40) производства General Electric Healthcare (США). При исследовании МПК измерения выполнены в таких регионах: поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и шейка бедра (суммарно или по регионам). Лучевая нагрузка при 1 исследовании DXA – 0,02–0,03 мЗв (суммарно). По данным DXA в расчет принимали только Z-критерий как разность между измеренной плотностью костной ткани и среднепопуляционной нормой для того же пола и возраста. Уровень Z-критерия в диапазоне ≤ -2,0 расценивали как «возрастное снижение МПК», более -2,0 – как «МПК в пределах возрастной нормы» [14].

Определение в сыворотке крови общего кальция проводили по Мойжису и Заку («Кальций» АО «Реагент») с поправкой на уровень альбумина плазмы. Уровень фосфора в сыворотке крови определяли по восстановлению фосфорно-молибденовой кислоты («Фосфор» АО «Реагент»). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли путем фотометрии расщепленного фенилфосфата до фенола. Витамин Д3 (25(ОН)Д3), остео-

кальцин и паратгормон определяли в сыворотке крови методом электрохемиллюминисцентного иммуноанализа «ECLIA» на анализаторе Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта полученные результаты обрабатывали непараметрическим угловым критерием Фишера φ. Все исследования выполнены в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией (2008) и Качественной Клинической Практикой (GCP).

Результаты и их обсуждение

Сравнительные данные относительно количества детей с отклонениями уровня биохимических маркеров костного метаболизма среди пациентов с БА, получавших или не получавших ИГКС, представлены в *таблице 1*.

Представленные в *таблице 1* показатели указывают на отсутствие статистически значимых данных об изменении большинства показателей костного метаболизма (кроме активности ЩФ) у детей с БА в зависимости от использования средних доз ИГКС. Большее количество детей 1 группы, имеющих повышенный уровень активности ЩФ, косвенно может указывать на усиление костной резорбции и является фактором, определяющим необходимость мониторинга данного показателя у пациентов с БА, получающих ИГКС, для выяснения его диагностической сути в каждом конкретном клиническом случае.

Таким образом, анализ результатов исследования биохимических показателей, характеризующих процессы костного метаболизма у детей с БА, продемонстрировал, что использование ИГКС в средних рекомендуемых дозах на протяжении как минимум 6 месяцев не сопровождается нарушением кальций-фосфорного обмена и метаболизма формирования костной ткани. Статистически значимые отклонения исследуемых параметров характеризуют общее негативное влияние БА на минеральное обеспечение остеогенеза.

Таблица 1

Количество детей с отклонениями уровня биохимических маркеров костного метаболизма среди пациентов с БА, получавших или не получавших ИГКС

Показатель	Дети с БА, получавшие ИГКС, n=19		Дети с БА, не получавшие ИГКС, n=41	
	с показателем выше нормы	с показателем ниже нормы	с показателем выше нормы	с показателем ниже нормы
Общий кальций	0	6 (31,6%)	1	10 (24,4%)
Фосфор	0	2 (10,5%)	0	2 (4,9%)
Активность щелочной фосфатазы	10 (52,6 %)*	0	10 (24,4%)	0
Остеокальцин	17 (89,5 %)	0	38 (92,7%)	0
Паратгормон	3 (15,8 %)	0	4 (9,8%)	0
Продукты деградации коллагена 1 типа	6 (31,6 %)	0	10 (24,4%)	0
25(ОН)Д3	0	14 (73,7%)	0	28 (68,3%)

Примечание: * – P<0,05 от показателей между группами.

Таблица 2
Показатели костной денситометрии методом DXA у детей в возрасте 6 лет и старше (n=47), получавших и не получавших ИГКС

Показатель	Дети с БА, получавшие ИГКС, n=15	Дети с БА, не получавшие ИГКС, n=32
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L1 (Z-критерий < -2,0 SD)	5 (33,3 %)	10 (31,3 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L2 (Z-критерий < -2,0 SD)	5 (33,3 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L3 (Z-критерий < -2,0 SD)	4 (26,7 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК позвоночника в L4 (Z-критерий < -2,0 SD)	7 (46,7 %)	14 (43,7 %)
Количество детей со снижением МПК шейки левого бедра (Z-критерий < -2,0 SD)	6 (40,0 %)	11 (34,4 %)
Количество детей со снижением МПК шейки правого бедра (Z-критерий < -2,0 SD)	4 (26,7 %)	12 (37,5 %)
Среднее количество участков сниженной МПК на 1 ребенка	2,1	2,2

Примечание: * – P<0,05 от показателей между группами.

Список литературы

1. Почкайло А.С. Минеральный обмен, гормональный гомеостаз и костный метаболизм в зависимости от состояния костной плотности у детей с хронической аллергической патологией / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 75–78.
2. Уманец Т.Р. Сучасні принципи базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманец // Астма та алергія. – 2011. – №3. – С. 32–36.
3. Морозова К.М. Характеристика структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей, хворих на бронхіальну астму і корекція виявлених порушень на різних етапах реабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / К.М. Морозова; Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І. Георгієвського. – Сімферополь, 2008. – 21 с.
4. Allen D.B. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function / D.B. Allen // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 34 (3). – P. 555–564.
5. Bartkowiak-Emeryk M. Effectiveness and safety of fluticasone propionate in therapy of children suffering from asthma. Part II. Safety aspects of therapy with fluticasone propionate in asthmatic children / M. Bartkowiak-Emeryk, A. Breborowicz, A. Emeryk et al. // Pol. Merkur. Lekarski. – 2004. – Vol. 17, Suppl 2. – P. 11–15.
6. Galván Fernández C. Inhaled corticosteroid therapy and bone metabolism in asthmatic children / Galván Fernández C., Oliva Hernández C., Suárez López de Vergara R.S., Rodríguez Hernández P. J., Allende Riera A., García-Nieto V., Aguirre-Jaime A. // An. Pediatr. (Barc). – 2007. – Vol. 66 (5). – P. 468–474.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, December 2011. – 124 p. – Режим доступа: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf

Результаты сравнительного исследования МПК методом DXA у 47 детей в возрасте 6 лет и старше приведены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, статистически значимой разницы в состоянии МПК у детей в зависимости от использования ИГКС не обнаружено. Однако обращает на себя внимание факт, что дети, которые не получали ИГКС, имели незначительно большее количество негативных отклонений МПК, что подтверждает отрицательное влияние аллергического воспаления на костную ткань при БА, терапия которой могла производиться без включения необходимых противовоспалительных компонентов.

Выводы

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в дозах выше средней терапевтической для терапии БА у детей в возрасте 4–10 лет не сопровождалось негативными изменениями ни параметров кальций-фосфорного обмена и метаболического обеспечения остеогенеза, ни морфологическими изменениями структуры костной ткани.

8. Global Strategy For The Diagnosis And Management Asthma In Children 5 Years And Younger, GINA, May 2009. – 28 p. – Режим доступа: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Under5_2009_CorxAug11.pdf
9. Greenberg S.B. Spine bone densitometry in asthmatic children treated with high dose corticosteroids: correcting for racial discrepancies / S.B. Greenberg, P.M. Simpson, S.M. Jones et al. // J. Ark. Med. Soc. – 2006. – Vol. 102 (7). – P. 200–202.
10. Karkoulias K. Aseptic femoral head necrosis in a patient receiving long term courses of inhaled and intranasal corticosteroids / Karkoulias K., Charokopos N., Kaparianos A. et al. // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55 (2). – P. 182–185.
11. Kelly H.W. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height / H.W. Kelly, A.L. Sternberg, R. Lescher et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 904–912.
12. Kelly H.W. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study / H.W. Kelly, M.L. Van Natta, R.A. Covar et al. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122 (1). – P. e53–61.
13. Pedersen S.E. No risk of development of osteoporosis or inhibition of growth in children with asthma treated with inhaled corticosteroids / S.E. Pedersen, H. Bisgaard, P.O. Schitz // Ugeskr. Laeger. – 2005. – Vol. 167 (23). – P. 2502–2503.
14. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2007. Official Pediatric Positions Report – Режим доступа: www.ISCD.org.
15. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) convened the FRAX® Position Development Conference (PDC) in Bucharest, Romania, on November 14, 2010.

Сведения об авторе:

Вертегел А.А., к. мед. н., ассистент каф. педиатрии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».

Надійшла в редакцію 13.09.2013 р.



Т. С. Герасімчук

Особливості імунної відповіді у дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій на тлі алергії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: імунна відповідь, алергія, псевдоалергія, рекурентний перебіг респіраторних захворювань, діти молодшого віку.

На основі дослідження показників 296 дітей раннього віку, 184 з них мали рекурентний перебіг респіраторних інфекцій, встановили превалювання «IgE-незалежних» механізмів розвитку захворювань, що мають клінічні маски алергії, насамперед, ураження шкіри. Імунна відповідь у цієї групи дітей із рекурентними респіраторними інфекціями характеризується напруженням фагоцитарної ланки, формуванням високої клітинної лімфопроліферативної активності, супроводжується дисімуноглобулінемією за рахунок зниження сироваткових концентрацій IgA і підвищення IgM.

Особенности иммунного ответа у детей младшего возраста с рекуррентным течением респираторных инфекций на фоне аллергии

Т. С. Герасимчук

На основании исследования показателей 296 детей раннего возраста, 184 из которых имели рекуррентное течение респираторных инфекций, установили превалирование «IgE-независимых» механизмов развития заболеваний, имеющих клинические маски аллергии, прежде всего, поражения кожи. Иммунный ответ у этой группы детей с рекуррентными респираторными заболеваниями характеризуется напряжением фагоцитарного звена, формированием высокой клеточной лимфопролиферативной активности, сопровождается дисиммуноглобулинемией за счет снижения сывороточных концентраций IgA и повышение IgM.

Ключевые слова: иммунный ответ, аллергия, псевдоаллергия, рекуррентное течение респираторных заболеваний, дети младшего возраста.

Peculiarities of the immune response in young children with recurrent respiratory infections complicated by allergies

T. S. Herasimchuk

Based on the study of 296 infants, 184 of whom had a recurrent respiratory infections the prevalence of «Ig E-independent» mechanisms of disease with clinical allergy mask is found) - first of all skin lesions. Immune response in this group of children with RRI is characterized (by) voltage (intension) of phagocytes, the formation of high cell lymphoproliferative activity, accompanied by disimmunoglobulinemia by reducing serum concentrations of IgA and increasing concentration of IgM.

Key words: immune response, allergies, recurrent respiratory tract diseases, young children.

За останнє десятиріччя кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей молодшого віку збільшилась переважно за рахунок рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів. У кожній віковій групі є діти з вищим, ніж у однолітків, рівнем захворюваності на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) – «пацієнти з рекурентними (recurrence – повторний) респіраторними інфекціями» (PPI). На думку багатьох дослідників, респіраторні інфекції є найважливішим тригером, що запускає загострення і важкий перебіг алергічного процесу у дітей у ранньому віці. Формується хибне коло: з одного боку, більшість дітей, які часто хворіють, мають алергічну патологію [1], з іншого, обтяження патологічних процесів алергією призводить до хронізації основного захворювання й ускладнює типові імунологічні реакції [2,3]. Наукові спостереження останніх років акцентують увагу на поширеність псевдоалергічних «IgE-незалежних» станів серед дітей молодшого віку [2,3,4].

Мета роботи

Визначити особливості імунної відповіді у дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань на тлі розвитку алергічних станів.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 296 дітей віком від 12

до 36 місяців, яких лікували в інфекційно-боксованому відділенні молодшого віку в МБДЛ №5 Запоріжжя протягом щонайменше року. До групи контролю (група №2) увійшли 112 малюків, які хворіли епізодично.

Залежно від наявності клініки алергічних реакцій (насамперед, ураження шкіри) і визначення рівня IgE дітей із PPI групи спостереження (група №1) розподілили на підгрупи: №1А – 20 малюків, які мали «IgE-незалежні» механізми розвитку клінічних проявів «алергії», №1В – 6 дітей, які мали «IgE-залежну» алергію, №1С – 27 пацієнтів, які не мали клінічних проявів алергії. У всіх пацієнтів зазначених підгруп досліджували стан імунітету в періоді ранньої реконвалесценції після лікування.

Вивчення показників імунної системи здійснювали методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (виробництво Вітебського медичного університету, м. Вітебськ, Білорусь), тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) спонтанного; розраховували фагоцитарне число, індекс завершеності фагоцитозу, визначали рівні IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini O. et al. (1965) на базі міської імунологічної лабораторії дитячої клінічної лікарні №1.

Рівень IgE загального (референтне значення <60 МЕ/мл) вимірювали за допомогою імуоелектрохемілюмінесцентного методу (апарат ELECSYS) на базі лабораторії «Брайт-Біо» (м. Запоріжжя, ліцензія №526132 від 04.02.2010р.).

Для статистичної обробки використовували програму «Statistica-2006». Оцінювали показники з використанням описового методу (медіана (Me), межі квартильних відрізків [25%–75%], порівняння кількісних ознак у непов'язаних попарно вибірках двох груп здійснювали непараметричним методом (Манна-Уїтні (U-Test)), критерій χ^2 використовували для зіставлення двох емпіричних розподілів однієї і тієї самої ознаки, достовірність вважали наявною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Алергічні реакції реєстрували частіше серед дітей із рекурентними респіраторними інфекціями – у 119 (65%) із 184 пацієнтів групи спостереження (група №1) проти 30 (27%) зі 112 малюків групи контролю (група №2), які хворіли епізодично, що має статистично значущі відмінності ($\chi^2=4,08$, $p=0,043$). Але аналіз наявності маркера atopічної реакції – підвищеного IgE (загального) – серед дітей з алергією та різним рівнем захворюваності на респіраторні інфекції не виявив статистично значущої ($p > 0,05$) різниці: 27% і 26% у пацієнтів груп №1 і №2 відповідно. Так само не визначили статистичної відмінності ($p > 0,05$) концентрації IgE (загального) у дітей групи спостереження і групи контролю: 29,89 [10,82–55,17] мг/мл і 29,37 [12,90–110,10] мг/мл відповідно. Тобто у пацієнтів, які мали рекурентні респіраторні інфекції, превалювали «IgE-незалежні» механізми розвитку захворювань, що мали клінічні маски алергії.

Для уточнення імунологічних особливостей у дітей із PPI і різними варіантами IgE-відповіді проаналізували показники імуограми першого рівня.

Під час порівняння фагоцитарної ланки імунітету дітей із PPI встановили (табл. 1) статистично достовірне

Таблиця 1

Порівняльна характеристика фагоцитарної ланки імунітету дітей групи PPI

Групи \ Показники	1А (n=20)	1В (n=6)	1С (n=27)
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]
Фагоцитарний індекс, %	74,00* [62,00–78,00]	77,00 [62,00–82,00]	80,00* [72,00–86,00]
Фагоцитарне число	5,00 [4,00–6,00]	5,00 [5,00–6,00]	5,00 [4,00–6,00]
Індекс завершеності фагоцитозу	1,20 [1,10–1,30]	1,20 [1,10–1,40]	1,20 [1,10–1,20]
НСТ тест спонтанний, %	28,00* [18,00–35,00]	37,00# [26,00–40,00]	16,50* # [10,00–24,00]
Індекс НСТ тесту	0,60 [0,30–0,80]	0,60 [0,70–0,90]	0,40 [0,30–0,50]

Примітка: * – вірогідні відмінності показників груп 1А / 1С, $p < 0,05$; # – вірогідні відмінності показників груп 1В / 1С, $p < 0,05$.

зниження індексу фагоцитарної активності нейтрофілів у малюків із «IgE-незалежними» механізмами ураження шкіри. Функціональна активність нейтрофілів за даними «НСТ-тесту спонтанного» та «індексу НСТ-тесту» у дітей груп 1А та 1В була статистично достовірно підвищеною у порівнянні з дітьми групи 1С. Аналогічні дані отримала А.М. Солодовнікова (2012) при вивченні фагоцитарної ланки імунітету у дітей з алергічним ринітом [5].

Отже, фагоцитарна ланка імунітету дітей із PPI і наявністю псевдоалергічних реакцій відрізняється напруженням у зв'язку зі зменшенням кількості фагоцитів і компенсації їх функцій за рахунок підвищення функціональної активності.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика клітинної ланки імунітету дітей із PPI

Групи (№) \ Показник	1А (n=20)	1В (n=6)	1С (n=27)
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]
Лейкоцити, абс.	7,3 [6,1–11,5]	8,9 [7,9–55,2]	8,8 [6,6–12,0]
Лімфоцити, абс.	4,7 [3,9–6,2]	4,3 [3,8–6,0]	4,6 [3,4–6,2]
Лімфоцити, %	70,0 § [52,0–77,0]	54,0 § [43,0–74,0]	57,0 [48,0–71,0]
СД3+, %	64,00 [60,00–68,00]	62,00 [60,00–67,00]	60,00 [60,00–64,00]
СД3+, абс.	2,98 [2,42–4,07]	2,89 [2,26–3,53]	2,94 [2,15–4,05]
СД4+, %	38,00 [35,00–43,00]	41,00 [33,00–5,00]	36,00 [35,00–42,00]
СД4+, абс.	1,80 [1,47–2,50]	1,60 [1,20–2,52]	1,74 [1,43–2,16]
СД8+, %	27,00 [26,00–30,00]	26,00 [22,00–1,00]	27,00 [26,00–28,00]
СД8+, абс.	1,31 [1,13–1,85]	1,04 [0,98–1,34]	1,12 [0,92–1,65]
СД4 / СД8	1,35 [1,30–1,65]	1,50 [1,30–2,20]	1,30 [1,30–1,70]
СД19+, %	28,00 [25,00–32,00]	27,00 [27,00–29,0]	28,00 [27,00–30,00]
СД19+, абс.	1,39 § [0,98–1,89]	1,0 § [1,02–1,74]	1,29 [1,04–1,68]
СД16+, %	23,00 [20,00–30,00]	23,00 [20,00–6,00]	24,00 [22,00–26,00]
СД16+, абс.	1,27 § [0,84–1,80]	0,86 § [0,80–1,32]	0,92 [0,79–1,49]
СД25+, %	28,00 [25,00–31,00]	22,00 [20,00–29,00]	24,00 [22,00–26,00]
СД25+, абс.	1,4 * [1,0–1,8]	1,0 [0,8–1,3]	1,1 * [0,8–1,7]
СД95+, %	30,0 [28,0–34,0]	30,0 [30,0–33,0]	26,0 [26,0–32,0]
СД95+, абс.	1,5 [1,1–1,8]	1,3 [1,1–1,9]	1,4 [1,0–2,5]

Примітка: * – вірогідні відмінності показників груп 1А / 1С, $p < 0,05$; § – вірогідні відмінності показників груп 1А / 1В, $p < 0,05$; # – вірогідні відмінності показників груп 1В / 1С, $p < 0,05$.

Вивчення клітинного імунітету засвідчило (*табл. 2*) статистично достовірну різницю у збільшенні кількості В-клітин, натуральних кілерів і тенденцію до збільшення Т-лімфоцитів у дітей групи 1А з «ІgЕ-незалежними» механізмами захворювань.

У малюків групи 1В з atopією визначили збільшення відносної кількості лімфоцитів-хелперів і пов'язане з ними збільшення регуляторного коефіцієнта.

Концентрація маркерів активації CD25+ відносна й абсолютна найбільша у дітей з «ІgЕ-залежними» реакціями, у пацієнтів цієї ж самої групи нижчий рівень маркерів апоптозу CD 95+, що відповідає даним В.А. Булгакової (2009) [2]. Це може бути причиною тривалої персистенції вірусної інфекції в організмі [6] і призводити до дисбалансу Т-хелперної субпопуляції лімфоцитів [1].

Отже, визначили відмінності в обох групах малюків із РРІ з алергічними реакціями: у пацієнтів з atopією

Таблиця 3

Порівняльна характеристика гуморальної ланки імунітету дітей групи РРІ

Група Показники	1А (n=20)	1В (n=6)	1С (n=27)
	Me [25–75%]	Me [25–75%]	Me [25–75%]
IgE, МЕ/мл (загальний)	19,63 [3,27–37,58]	108,10 [91,30–145,00]	
IgG, г/л	7,35 [4,50–9,00]	7,35 [6,83–10,21]	7,50 [5,85–10,21]
IgA, г/л	0,62 [0,46–1,30]	0,57 [0,55–0,62]	0,57 [0,46–0,72]
IgM, г/л	1,24 [0,94–2,20]	1,46 [0,96–2,93]	1,27 [0,96–2,20]

Список літератури

1. Овчаренко Л.С. Часто болеющие дети: философия и практика [Текст] / Овчаренко Л. С. [и др.] // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2008. – №5/2. – С. 23–29.
2. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей [Текст] / В.А.Булгакова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, №2. – С. 12–18.
3. Maria Francesca Patria Recurrent Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Approach to Diagnosis / Maria Francesca Patria, Susanna Esposito [Text] // Pediatrics Respiratory Reviews. – 2013. – Vol. 14, Issue 1. – P. 53–60.
4. Казимирчук В.Е. Аллергия и псевдоаллергия: пора не путать эти понятия [Текст] / В.Е.Казимирчук // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2008. – №3/1. – С. 13–16.
5. Солодовнікова А.М. Імунологічні аспекти алергічного риніту [Текст] / А.М. Солодовнікова // Вісник Запорізького національного університету. – 2012. – №3. – С. 84–90.
6. Тарасова И.В. Пищевая непереносимость, истинная пищевая аллергия и пищевые псевдоаллергические реакции: представление и методы диагностики [Текст] / И.В. Тарасова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2008. – №3 (14). – С. 24–30.
7. Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В.Новиков, А.Ю. Барышников, А.В. Караулов // Иммунология. – 2007. – №4. – С. 249–253.
8. Котлуков В.К. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей / В.К. Котлуков [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №4. – С. 25–28.
9. Недельська С. М. Обґрунтування програми профілактики харчової алергії у дітей [Текст] / С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало // Астма та алергія. – 2011. – №4. – С. 58–60.

Відомості про автора:

Герасімчук Т.С., асистент каф. дитячих хвороб ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 13.09.2013 р.



Е. В. Гостищева

Исследование психоэмоционального статуса у детей с атопическим дерматитом

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» МОЗ Украины,
г. Симферополь

Ключевые слова:
атопический дерматит, дети,
психоэмоциональный статус.

Для оценки психоэмоционального статуса как одного из критериев качества жизни провели исследование показателей 40 детей с атопическим дерматитом. Выяснили, что, используя шкалу оценки уровня реактивной и личностной тревожности, можно расширить возможности получения информации о состоянии здоровья пациента. У детей в стадии обострения атопического дерматита отмечен повышенный уровень реактивной и личностной тревожности, но на фоне лечения уровень тревожности снижается от высокого до умеренного.

Дослідження психоемоційного статусу у дітей, які хворі на атопічний дерматит

О. В. Гостищева

Для оцінювання психоемоційного статусу як одного із критеріїв якості життя виконали дослідження показників 40 дітей, які хворі на атопічний дерматит. Встановили, що, використовуючи шкалу оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності, можна розширити можливості отримання інформації про стан здоров'я пацієнта. У дітей у стадії загострення атопічного дерматиту відзначили підвищення рівня реактивної й особистісної тривожності, а на тлі лікування рівень тривожності знижується від високого до помірного.

Ключові слова: атопічний дерматит, діти, психоемоційний статус.

Research of the psycho-emotional status at children with atopic dermatitis

E. V. Gostishcheva

The study was conducted in 40 children with atopic dermatitis with a view to assessing the psycho-emotional status as one of the criteria for quality of life. The study showed that using a scale assessing the level of reactive and personal anxiety can increase the possibility of obtaining information about the state of health of the patient. The children in the acute phase of atopic dermatitis have elevated levels of reactive and personal anxiety, and the treatment by changing the level of anxiety from high to moderate.

Key words: atopic dermatitis, children, psycho-emotional status.

По данным ВОЗ, ежегодно регистрируют до 1 млн новых случаев заболевания атопическим дерматитом (АД) [1,3,6]. АД как хроническое заболевание существенно ухудшает качество жизни ребенка и его семьи, приводит к изменениям в эмоциональной сфере, нарушает привычный для детей образ жизни, гармоничное и духовное развитие. Заболевание приводит к психопатологическому формированию личности, его социальной дезадаптации (трудности в выборе профессии, создании семьи) и ранней инвалидизации. Чтобы оценить состояние психологического, физического и социального здоровья ребенка необходим комплексный показатель, которым, собственно, и является показатель качества жизни. Неблагоприятные факторы качества жизни отягощают течение любой болезни, особенно уязвимы пациенты с косметическими недостатками кожи, в частности, с АД [4,8].

Качество жизни, согласно одному из медицинских трактований, – это восприятие пациентом своего положения в зависимости от болезни в контексте его систем ценностей, планов, возможностей и психоэмоционального статуса. Однако на сегодня работ по изучению психоэмоционального статуса у детей с атопическим дерматитом недостаточно.

Цель работы

Изучение психоэмоционального статуса детей с атопическим дерматитом.

Пациенты и методы исследования

Для решения поставленной задачи обследовали 65 детей, среди них 40 с АД в периоде обострения и спустя месяц от начала лечения и 25 практически здоровых детей в возрасте от 10 до 17 лет. У всех детей с АД определяли интегральный показатель SCORAD путем оценки объективных (интенсивность и распространенность) и субъективных (нарушение сна и интенсивность дневного кожного зуда) критериев. По шкале SCORAD в баллах оценивали шесть объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, эксфолиация, лихенификацию/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивали по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения использовали «правило девятки». Расчет индекса SCORAD производили по формуле: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$, где А – сумма баллов распространенности поражения кожи; В – сумма баллов интенсивности клинических симптомов; С – сумма баллов интенсивности субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале [7].

Для психологического тестирования применяли шкалу оценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина). Этот тест – наиболее надежный и информативный способ самооценки уровня

тревожности на момент опроса (реактивной тревожности (РТ) как состояния и личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека). ЛТ характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. РТ характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Но тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности. При этом существует индивидуальный оптимальный уровень «полезной тревоги».

Наличие низкого уровня тревожности свидетельствует о недооценке пациентом своего состояния и требует повышения чувства ответственности и внимания к своему состоянию. Высокая ЛТ говорит в пользу невротического конфликта с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Франц Александер в 1950 г. предложил рассматривать АД как классическое психосоматическое заболевание, обострения которого могут быть спровоцированы психогенно.

Шкала оценки состоит из двух частей, отдельно оценивали реактивную (РТ, высказывания 1–20) и личностную (ЛТ, высказывания 21–40) тревожности. Показатели РТ и ЛТ рассчитывали по формулам:

$$РТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где $\sum 1$ – сумма всех зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; $\sum 2$ – сумма всех зачеркнутых цифр на бланке (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20).

$$ЛТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где $\sum 1$ – сумма всех зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\sum 2$ – сумма всех зачеркнутых цифр на бланке (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

При интерпретации результаты оценивали так: до 30 – низкая тревожность, 31–45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность [2].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В исследовании приняли участие дети с АД в периоде обострения. Из общего количества у 5 больных (12,5%) отметили легкое течение АД, у 24 (60%) – средней степени тяжести, у 11 (27,5%) – тяжелое течение заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Распределение степени тяжести атопического дерматита с учетом пола

SCORAD	Легкая		Средняя		Тяжелая		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	2	5	14	35	3	7,5	19	47,5
Девочки	3	7,5	10	25	8	20	21	52,5
Всего	5	12,5	24	60	11	27,5	40	100

Как видно из таблицы 1, достоверных различий по степени тяжести течения заболевания у мальчиков и девочек не обнаружили, но отметили тенденцию к преобладанию более чем в 2 раза количества девочек с тяжелой степенью АД.

В диагностическом периоде низкая РТ отмечена у 2 пациентов (5%). В обоих случаях это были мальчики (10,5% от общего количества мальчиков) со средней степенью тяжести АД.

Умеренная РТ обнаружена у 12 (30%) больных, среди которых 3 мальчика с АД средней степени тяжести, 2 – с легкой степенью тяжести и 7 девочек, из которых 4 – со средней степенью тяжести и 3 – с легкой.

У 26 пациентов с АД отмечен высокий уровень РТ (65%). Это были мальчики и девочки с тяжелой степенью АД и большая часть пациентов со средней степенью АД. У таких пациентов отсутствовало чувство внутреннего удовлетворения, они ощущали скованность, напряжение, отмечали отсутствие уверенности в себе.

При исследовании ЛТ низкого уровня не обнаружили. Умеренную ЛТ отметили у 21 пациента (52,5%). Это были все мальчики и девочки с легкой степенью тяжести АД. Со средней степенью тяжести АД – 16 пациентов (9 мальчиков и 7 девочек). 19 детей с АД (47,5%) в диагностическом периоде беспокоили плаксивость, они не чувствовали себя в безопасности, сильно переживали разочарования, им не хватало уверенности в себе, ощущали тревогу из-за пустяков, что говорило в пользу высокой ЛТ. Это были все мальчики и девочки с тяжелой степенью АД. Среди пациентов со средней степенью тяжести – 5 мальчиков и 3 девочки.

Таблица 2

Динамика показателей уровня тревожности при поступлении и выписке

	РТ низкая	РТ умеренная	РТ высокая	Всего
Контроль	5 20%	20¶¶¶¶¶ 80%	-	25 100%
АД поступление	2 5%	12**** 30%	26**** 65%	40 100%
АД выписка	-	37++++ 92,5%	3 7,5%	40 100%
	ЛТ низкая	ЛТ умеренная	ЛТ высокая	Всего
Контроль	5 20%	20 80%	-	25 100%
АД поступление	-	21 52,5%	19 47,5%	40 100%
АД выписка	-	36§§§§§ 90%	4§§§§ 10%	40 100%

Примечания: **** – P<0,001 – достоверность между уровнями РТ тревожности при поступлении; +++++ – P<0,001 – достоверность между уровнями РТ тревожности при поступлении и выписке; ¶¶¶¶¶ – P<0,001 – достоверность уровней РТ тревожности между группой контроля и поступлением; || – P<0,02 – достоверность уровней ЛТ тревожности между группой контроля и поступлением; §§§§ – P<0,001 – достоверность между уровнями ЛТ тревожности при поступлении и выписке.

АД приводит также к снижению качества жизни ввиду необходимости диетического питания, выбора определенной одежды, температурного режима, отказа от косметических средств, ограничения межличностных контактов из-за смущения и подавленности, вызванных состоянием кожи [5].

При повторном обследовании детей спустя 30 дней от начала терапии провели повторное исследование РТ и ЛТ. Уменьшилось количество пациентов с высоким уровнем РТ с 26 (65%) до 3 (7,5%).

На фоне терапии основного заболевания отмечены изменения результатов исходного тестирования, а именно снижение ЛТ с высокой до умеренной. У 36 человек (90%) обнаружили умеренный уровень ЛТ, а у 4 пациентов (10%) сохранялся высокий уровень ЛТ.

Как РТ, так и ЛТ, сохранялась у девочек, поступавших с тяжелой степенью АД.

Как видно из *таблицы 2*, отмечены достоверные различия уровней РТ и ЛТ между группой контроля и поступлением, а также имеют место достоверные различия между уровнями РТ и ЛТ при поступлении и выписке.

Среди обследованных детей контрольной группы у 20 (80%) отмечена умеренная как РТ, так и ЛТ, у 5 (20%) – низкий уровень РТ и ЛТ.

Выводы

Обнаружили связь между психоэмоциональным состоянием и течением АД у детей.

У детей с тяжелым течением АД диагностировали высокий уровень как реактивной, так и личностной тревожности. На фоне лечения отметили не только клинически положительную динамику, но и изменения психоэмоционального состояния ребенка.

Изучение психоэмоционального состояния детей с atopическим дерматитом – это неинвазивный достоверный способ оценки эффективности назначенной терапии, а также реакции пациентов на проводимые лечебно-профилактические мероприятия.

Используя шкалу оценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина) для изучения психоэмоционального статуса, можно расширить возможности получения информации о состоянии здоровья пациента с atopическим дерматитом, а динамика результатов тестирования в ходе лечения может иметь важное диагностическое значение наряду с клиническими параметрами.

Список литературы

1. *Гостищева Е.В.* Иммунологические нарушения у детей с atopическим дерматитом и функциональными расстройствами в билиарной системе и способы их коррекции / Гостищева Е.В. // Молодой ученый. – 2013. – №6 (53). – С. 757–760.
2. *Карелин А.* Большая энциклопедия психологических тестов / Карелин А. – М.: ЭКСМО, 2007. – С. 32–34.
3. *Кобец Т.В.* Влияние функциональных нарушений в билиарной системе на развитие и течение atopического дерматита у детей / Кобец Т.В., Гостищева Е.В. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, №1–2 (5–6). – С. 53–57.
4. *Ковалева Л.Н.* Особенности психологического статуса у больных экземой и atopическим дерматитом в южном регионе Украины / Ковалева Л.Н., Хрущ В.И. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – №2. – С. 13–17.
5. *Перцева Т.А.* Качество жизни больных, страдающих аллергическими заболеваниями / Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Ботвинникова Л.А. // Астма та алергія. – 2002. – №1. – С. 32–37.
6. *Чернишов П.В.* Особливості внутрішньоклітинної продукції інтерферону-гамма та інтерлейкіну-4 Т-лімфоцитами-хелперами у хворих на atopічний дерматит / Чернишов П.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – №2. – С. 5–7.
7. Severity scoring of atopіc dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopіc Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23–31.
8. *Arima M.* Psychosomatic analysis of atopіc dermatitis using a psychological test / Arima M., Shimizu Y., Sowa J., Narita T., Nishi I., Iwata N., Ozaki N., Hashimoto S., Matsunaga K. // J. Dermatol. – 2005. – Vol. 32 (3). – P. n160–168.

Сведения об авторе:

Гостищева Е.В., соискатель каф. пропедевтики педиатрии ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского».

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.



Н. С. Друмова¹, М. О. Питлик-Яценко¹, С. І. Сажин²

Диференційний вибір опитувальника з визначення контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку

¹Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці,

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль, діти, опитувальник.

Проаналізували поширеність контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої бронхіальної астми у дітей шкільного віку з раннім і пізнім фенотипами захворювання. Встановили, що серед пацієнтів цієї вікової групи переважають діти із частковим контролем над симптомами бронхіальної астми. За результатами дослідження запропонували використання анкет різних типів залежно від рівня надання лікувально-діагностичної допомоги.

Дифференцированный выбор опросника для определения контроля бронхиальной астмы у детей школьного возраста

Н. С. Друмова, М. А. Питлик-Яценко, С. И. Сажин

Проанализировали распространенность контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмы у детей школьного возраста с ранним и поздним фенотипами болезни. Установили, что среди пациентов этой возрастной группы преобладают дети с частичным контролем над симптомами бронхиальной астмы. По результатам исследования предложили использовать анкеты разных типов в зависимости от уровня оказания лечебно-диагностической помощи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, дети, опросник.

Differential choice questionnaire definition control of bronchial asthma in children of school age

N. S. Drumova, M.O. Pytlyk-Yaschenko, S.I. Sazhin

In the paper has been analyzed the prevalence of well, partly and uncontrolled bronchial asthma in school-age children with early and late onset of the disease. It has been established that among this patients prevailing children with partly control under the symptoms of the bronchial asthma. According to the results of investigation has been proposed to use different type of questionnaires depend of the level where provide treatment and diagnostic care.

Key words: bronchial asthma, control, children, questionnaire.

Досягнення і втримання контролю над бронхіальною астмою (БА) – головна мета Глобальної ініціативи з профілактики й лікування астми та локальних протоколів багатьох країн [1–3]. Клінічні дослідження засвідчують, що у більшості пацієнтів із БА можна досягти контролю. Однак практика демонструє, що неконтрольований перебіг БА визначають і у дітей, і у дорослих, а тривале утримання абсолютного контролю залишається недосяжною метою для більшості пацієнтів [4]. Відсутність стандартизованих високочутливих і високоспецифічних тестів для верифікації рівня контролю залишається важливою проблемою сучасної алергології [5]. Враховуючи недооцінку симптомів хвороби пацієнтами та лікарями, протягом тривалого часу періодично рекомендується здійснювати моніторинг за допомогою валідних опитувальників, а також досліджувати функції легень, оцінювати активність запалення дихальних шляхів тощо [6].

Визнаними вважаються кілька опитувальників, що застосовуються для діагностики рівня контролю БА. Зокрема, в педіатричній практиці використовують АСТ, АСQ, АТАQ, GINA-2008 [7]. Більшість цих анкет складаються із запитань і варіантів відповідей, що стосуються частоти денних і нічних симптомів, загострень і госпіталізацій, частоти застосування швидкодіючих β_2 -агоністів, обмеження фізичної активності, кількості пропусків за-

нять у школі. Анкетування дозволяє виявляти пацієнтів із неконтрольованою БА, змінювати активність проти-запальної терапії і, відповідно, зменшувати соціальні й економічні збитки системи охорони здоров'я загалом [8].

Проте всі опитувальники суб'єктивні, адже заповнюються пацієнтами, тому результат залежить не лише від наявних симптомів астми, але й від психологічного стану дітей і батьків. Наукові дослідження доводять, що при оптимальній розподільчій точці показники чутливості та специфічності не перевищують 71% у діагностиці неконтрольованої астми стосовно її контрольованого варіанта для АСТ і АСQ тестів. Також продемонстровано відсутність вірогідної кореляції між АСТ і показниками, що визначають функцію зовнішнього дихання, зокрема об'ємом форсованого видиху на 1 с (ОФВ₁) [9]. Це свідчить про невисоку діагностичну цінність зазначених методів моніторингу контролю.

Мета роботи

Оцінити частоту контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА у дітей шкільного віку, які мешкають у Чернівецькій області, й удосконалити методику верифікації рівня контролю над захворюванням для лікарів первинної ланки.

Пацієнти і методи дослідження

Для досягнення мети роботи на базі пульмо-алергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні

(ОДКЛ) м. Чернівці методом простої випадкової вибірки виконали комплекс клінічно-анамнестичних досліджень 118 дітей шкільного віку, які хворі на персистуючу БА. Усі хворі отримували протизапальну базисну терапію протягом не менше трьох останніх місяців і потребували корекції обсягу профілактичного лікування.

Визначення ступеня контролю здійснювали за допомогою опитувальника Asthma Control Test (ACT-тест), за анкетною, що рекомендована Глобальною стратегією лікування та профілактики бронхіальної астми (GINA-тест), а також модифікованою бальною клініко-інструментальною оцінкою контролю. Відомо, що ACT-тест містить 7 запитань (на 3 з них відповідали батьки) для дітей до 11 років і 5 – для пацієнтів від 12 років. Відповідь на кожне запитання оцінюється від 1 до 5 балів. Загальна сума балів, що перевищує 20, свідчить про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий, а 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням. Отже, втрата контролю в динаміці ідентифікується за зменшенням суми балів ACT-тесту, а покращення контролю над БА, навпаки, – за збільшенням суми балів тесту під час завершального візиту.

Структура GINA-тесту передбачає шість запитань з альтернативними відповідями. Відсутність денних, нічних симптомів, фізичних обмежень і загострень, використання швидкодіючих інгаляторів менше ніж двічі на тиждень і показник ОФВ1 вище 80% оцінювали на один бал, два бали нараховували за наявності наведених характеристик та при рівні ОФВ1, що не перевищував 80% від вікової норми. Кількість балів, що дорівнює 6, свідчить про повний контроль над захворюванням, 7–9 балів – про частково контрольовану, понад 9 балів – про неконтрольовану БА.

Клінічно-інструментальна оцінка (КІО) рівня контролю складається із 7 запитань, що відбивають симптоми хвороби (кожне запитання оцінюється від 0 до 4 балів). Визначали також показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1 та пікову об'ємну швидкість). Оцінка – 10 і менше балів дозволяла ідентифікувати контрольовану БА, 11–16 балів асоціювала з частковим, понад 17 – із неконтрольованим варіантом БА.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінювання взаємозв'язків між опитувальниками використовували кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених 118 пацієнтів шкільного віку переважали хлопчики – 78 осіб (66,1%), а дівчаток було 40 (33,9%, $P < 0,01$). Наведені відмінності за статтю відповідають даним спеціалізованої літератури, що чоловіча стать є додатковим чинником ризику розвитку БА у дітей [10].

Середній вік школярів становив $12,1 \pm 0,3$ років. Пацієнтів молодшого шкільного віку було 32 (27,1%), середнього та старшого шкільного віку – 45 (38,1%) і 41 (34,8%)

особа відповідно. За місцем проживання розподіл дітей приблизно однаковий: 57 (48,3%) мешкали у місті, а 61 (51,7%) хворий – у сільській місцевості ($P > 0,05$).

Середня тривалість захворювання становила $6,2 \pm 0,4$ року з мінімальним значенням один і максимальним – 16 років (95% ДІ 5,3–6,5). БА вперше діагностовано у віці до 6 років у 63 (53,4%) дітей, фенотип «пізнього початку» відзначили у 55 (46,6%, $P > 0,05$) пацієнтів. Астму раннього початку визначили у 41 (52,6%) і 22 (55,0%, $P > 0,05$) хлопчиків і дівчаток відповідно, дебют хвороби у шкільному віці виявили у 37 хлопчиків (47,4%) і 18 дівчаток (45,0%, $P > 0,05$). Атопічну форму БА верифікували у 60 (50,8%) школярів, змішану – у 58 (49,2%) випадках.

Рівень контролю БА оцінювали за такими анамнестичними критеріями: частотою денних і нічних симптомів БА, обмеженням фізичної активності, потребою у використанні швидкодіючих β_2 -агоністів. Протягом останніх трьох місяців денні симптоми захворювання частіше ніж двічі на тиждень відзначила 31 (26,3%) дитина, відсутність будь-яких денних проявів БА спостерігали у 30 (25,4%) пацієнтів, 57 (48,3%) хворих фіксували в середньому не більше ніж два денних симптоми хвороби протягом тижня.

Періодичні епізоди обмеження фізичної активності під час бігу, занять фізичною культурою або спортивних ігор реєстрували у 46 (39,0%) обстежених, а 72 (61,0%) дитини визначили збережену толерантність до фізичних навантажень.

Наявність нічних епізодів дихання зі свистом або утрудненого дихання, кашлю спостерігали у третини (33,0%) осіб, у 6 (5,1%) із цих хворих фіксували принаймні один епізод нічних симптомів БА щотижня, 17 (14,4%) дітей визначали два чи менше нічні епізоди протягом місяця.

Потреба в застосуванні швидкодіючого β_2 -адреноміметика виникала в середньому 2,4 рази на тиждень. Менше ніж дві інгаляції протягом семи днів використовував кожен другий (50,8%) пацієнт, щоденно застосовували препарати цієї фармакологічної групи 5 (4,2%) дітей. Отже, за даними анамнезу, більшість обстежених досягли повного чи часткового контролю над хворобою.

Рівень контролю БА показує частоту звернення пацієнтів по допомогу до лікарів-алергологів поліклінічної та стаціонарної служби. У нашій роботі середньорічна кількість госпіталізацій одного пацієнта становила $1,69 \pm 0,08$ випадку. Не більше ніж одне звернення у стаціонар встановили у 53 (44,9%) хворих, три та більше епізодів надання стаціонарної допомоги – у 15 (12,7%) дітей; 63 (53,4%) пацієнти позапланово не звертались до лікаря-алерголога в поліклініці. Більше ніж один візит на квартал до алерголога здійснювали 18 (15,2%) дітей.

Про рівень контролю БА також судили за результатами опитувальників. Так, за ACT-тестом середня кількість балів становила $15,5 \pm 0,5$. У дітей до 12 років цей по-

казник у середньому становив $16,1 \pm 0,9$ бала, у пацієнтів старшого шкільного віку – $15,1 \pm 0,5$ бала. Кількість обстежених, у яких сума балів не перевищувала 15 і, згідно з рекомендаціями авторів-розробників анкети, свідчила про відсутність контролю, становила 26 (22,0%) осіб. Понад 20 балів і повний контроль визначали у 16 (13,6%) дітей. У 76 (64,4%) обстежених зафіксували частковий контроль над БА (кількість балів за АСТ-тестом дорівнювала 16–19).

Згідно з анкетною, запропонованою GINA-2006, середня сума в групі спостереження становила $9,2 \pm 0,2$ бала. Менше ніж 8 балів і гарний контроль над БА реєстрували у 13 (11,0%) пацієнтів. Суму балів, що перевищувала 9 і підтверджувала неконтрольований перебіг, зафіксували у 28 (23,7%) хворих. У решті 77 (65,3%) дітей реєстрували частковий контроль.

Середня сума балів під час установа КІО рівня контролю дорівнювала $15,4 \pm 0,5$. Контрольовану БА за показниками клінічно-інструментальної оцінки (сума балів не перевищувала 11) визначили у 16 (13,6%) дітей, частково контрольована (сума балів коливалась у межах 11–16 балів) – у 72 (61,0%) школярів; 17 і більше балів свідчили про недостатній контроль над захворюванням, що відзначили у 30 (25,4%) пацієнтів.

Виявили вірогідні кореляційні зв'язки результатів анкетування за АСТ-тестом у дітей старше 12 років і за GINA-тестом ($r = -0,67$, $P < 0,05$), GINA-тестом й опитувальником за клінічно-інструментальними характеристиками ($r = 0,61$, $P < 0,01$), а також за АСТ-тестом і показниками клінічно-інструментальної оцінки ($r = -0,79$, $P < 0,01$). Тенденцію до зворотного кореляційного зв'язку визначили за результатами АСТ-тесту серед дітей до 12 років і за GINA-тестом ($r = -0,22$, $P > 0,05$), але вона була недостовірною.

Список літератури

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2012. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf
2. British Guideline on the Management of Asthma / British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network // Thorax. – 2008. – Vol. 63 (Suppl IV). – P. 1–121.
3. Наказ МОЗ України від 27.12.2005 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» № 767 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051227_767.html
4. Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control / J. Haughney, D. Price, A. Kaplan [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102, №12. – P. 1681–1693.
5. Campbell J.D. Comparison of guideline-based control definitions and associations with outcomes in severe or difficult-to-treat asthma / J.D. Campbell, D.K. Blough, S.D. Sullivan // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 101. – P. 474–481.
6. Gaga M. Update on severe asthma: what we know and what we need / M. Gaga, E. Zervas, P. Chanaz // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18, №12. – P. 58–65.
7. Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the SMASHING study [Електронний ресурс] / V. van der Meer, H.F. van Stel, M.J. Bakker // Respir. Research. – 2010. – Режим доступу: <http://respiratory-research.com/content/11/1/74>
8. The ABCs of Asthma Control / B. Thorsteinsdottir, G.W. Volcheck, B.E. Madsen [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83, №7. – P. 814–820.
9. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schatz, C.A. Sorkness, J.T. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, №3. – P. 549–556.
10. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study / N.M. Vink, D.S. Postma, J.P. Schouten [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 498–504.

Відомості про авторів:

Друмова Н.С., лікар-пульмонолог дитячий II категорії Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці.
Питлик-Яценко М.О., лікар-алерголог дитячий Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці.
Сажин С.І., к. мед. н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ, м. Чернівці.

Надійшла в редакцію 20.06.2013 р.



Т. В. Кобец¹, С. К. Стафеев², В. А. Танага¹

Оценка влияния санаторно-курортного лечения на особенности течения бронхиальной астмы у детей из различных экологических регионов с помощью Р-факторного анализа

¹ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» МОЗ Украины, г. Симферополь, Украина,

²Всероссийский институт экономики минерального сырья и недропользования, г. Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, спирограмма, ЭКГ, Р-факторный анализ.

У детей с бронхиальной астмой в периоде ремиссии на этапе продолжительной санаторно-курортной реабилитации (на протяжении года) отметили достоверное увеличение ОФВ1, МОС 75, установили также улучшение показателей PQ и QTc, что свидетельствует о снижении риска развития опасных для жизни аритмий.

Оцінка впливу санаторно-курортного лікування на особливості перебігу бронхіальної астми у дітей із різних екологічних регіонів за допомогою Р-факторного аналізу

Т. В. Кобец, С. К. Стафеев, В. О. Танага

У дітей із бронхіальною астмою в періоді ремісії на етапі тривалої санаторно-курортної реабілітації (протягом року) відзначили достовірне збільшення ОФВ1, МОС 75, встановили також покращення показників PQ і QTc, що свідчить про зниження ризику розвитку небезпечних для життя аритмій.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, спірограма, ЕКГ, Р-факторний аналіз.

Assessment of the impact of health resort treatment for asthma in children of different ecological regions with the p-factor analysis

V. A. Tanaga, T. V. Kobets, S. K. Stafeev

The study showed that in children with bronchial asthma in remission at the stage of prolonged sanatorium rehabilitation (during the year), there was a significant increase in FEV1, MEF 75. As well as improved performance PQ and QTc, indicating a decrease in the risk of life-threatening arrhythmias.

Key words: children, bronchial asthma, spirogram, ECG, P-factor analysis.

За последнее десятилетие в Украине, как и во всем мире, особенно в странах с западным уровнем жизни, значительно увеличивается распространенность аллергических заболеваний, и прежде всего, бронхиальной астмы. Распространенность бронхиальной астмы у детей составляет 15%, у взрослых – 5–8%. Большую роль в развитии аллергических заболеваний играет наследственная предрасположенность, которая реализуется под влиянием патологических факторов среды [1]. Интересным представляется обнаружение отклонений не только в отдельных показателях спирограммы и электрокардиограммы у детей с бронхиальной астмой, но и поиск статистических методов, позволяющих определить взаимосвязи между отдельными факторами среды и характеристиками больного ребенка.

Для решения данной задачи может быть использован Р-факторный анализ.

Цель работы

С помощью Р-факторного анализа оценить влияние санаторных факторов на течение бронхиальной астмы у детей из различных экологических регионов.

Пациенты и методы исследования

Обследовали 103 ребенка в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5±0,3) с интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астмой (БА) в периоде

клинико-лабораторной ремиссии. Из них мальчиков было 75 (72,8%), девочек – 28 (27,2%). Длительность основного заболевания – от 1 года до 13 лет. Все дети получали базисную терапию: щадяще-тренирующий режим, гипоаллергенную диету, сезонную климатотерапию, утреннюю гигиеническую гимнастику, лечебную физкультуру; курсами: массаж, мембраностабилизаторы, витамины, синглетно-кислородную терапию. У всех детей исследовали функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате «Спироком-ХАИ» (Украина) с определением основных показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС 25-75, а состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) исследовали с помощью 12-канальной ЭКГ («Юкард-200», фирма «Ютас»-Украина). Обследование проводили дважды – при поступлении в санаторий и при выписке. Все дети были разделены на две группы: проживающие в экологически благоприятном регионе и проживающие в экологически загрязненном [3].

Для комплексного изучения полученных параметров функции внешнего дыхания и состояния электрокардиограммы для всей выборки из 103 детей применена серия статистических методов из пакета StaffGraf\StaffStat [4,5] с использованием ГИС-технологий (ArcGis 9.2 и пр.) [6].

Для изучения выборки применяли комплекс программ, позволяющих рассчитать средние, дисперсии, законы

распределения, оценки законов распределения, гистограммы, матрицу коэффициентов корреляции, матрицу собственных векторов, матрицу факторных нагрузок, и в результате пересчитать исходные данные в факторы [2,5].

Результаты и их обсуждение

Обнаружили улучшение показателей функции внешнего дыхания на фоне санаторного лечения. В частности, улучшились показатели ОФВ1 и, что чрезвычайно важно, МОС75 (макс. объемная скорость – 75% от ФЖЕЛ) – улучшилась функция дыхания в мелких бронхах, важнейший показатель нарушений функции внешнего дыхания, характерный для больных БА. Отмечена также положительная динамика показателей сердечной деятельности. Так, уменьшилось количество аритмий за счет снижения числа тахи-, бради-, дыхательных аритмий и суправентрикулярных экстрасистол. На фоне санаторно-курортного лечения скорректированный QT также уменьшился у детей с БА, что свидетельствует об уменьшении риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Собственно Р-факторный анализ

Приводим полученные накопленные отношения собственных значений:

.13595 .23815 .32484 .39155 .44797 .49782 .54194 .58059 .61539 .64830 .67679 .70434 .73134 .75689 .78143 .80439 .82695

Как видно из накопленного отношения собственных значений, вес, информация по каждому фактору не очень значимая. Это можно объяснить большим количеством используемых бинарных параметров, присутствующих в выборке. Поэтому в дальнейшем будем использовать только некоторые факторы с максимальным весом (информацией). В расчетах использовали 2 модели матрицы факторов: «варимакс»-модель (попытка снижения количества переменных в факторе за счет увеличения весов) и обычную матрицу факторов. Подтверждая полученные ранее результаты [1,4], убедились, что из-за избытка полукоррелированных и качественных параметров уместнее применять более простую матрицу, а именно исходную матрицу факторов.

Распишем полученные факторы с последующей их расшифровкой. Формулы факторов расписаны в порядке увеличения факторных нагрузок. Выпишем подряд 14 полученных факторов с их расшифровкой и анализом.

1 фактор, который на 13.595% объясняет общую дисперсию (45-мерную информацию)

$-.76 \cdot \text{ОФВ1_после} - .76 \cdot \text{ОФВ1_до} - .75 \cdot \text{МОС25_до} - .75 \cdot \text{МОС75_после} - .73 \cdot \text{МОС50_до} - .73 \cdot \text{МОС25_после} - .72 \cdot \text{МОС50_после} - .7 \cdot \text{ПОС_до} - .67 \cdot \text{МОС75_до} - .59 \cdot \text{ПОС_после} - .4 \cdot \text{ФЖЕЛ_до} - .34 \cdot \text{ФЖЕЛ_после} - .33 \cdot \text{ЖЕЛ_до} - .27 \cdot \text{ЧСС_до}$

Наиболее важны изменения в мелких бронхах для больных БА (МОС75), и этот показатель улучшился на фоне санаторного лечения, как и объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ1), что говорит о благоприятном влиянии санаторных факторов на бронхиальную

деятельность детей с БА. Как показало исследование, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с БА вторичны, и по мере улучшения функции внешнего дыхания и уменьшения гипоксии уменьшается и тахикардия, а также риск развития тяжелых аритмий.

2 фактор, который на 10.220% объясняет общую дисперсию

$-.69 \cdot \text{ЧСС_до} - .6 \cdot \text{Экология} - .6 \cdot \text{poll_Ф} - .58 \cdot \text{ЧСС_после} - .54 \cdot \text{poll_П} - .54 \cdot \text{poll_СО} - .32 \cdot \text{ЛЖГ_до} - .25 \cdot + .37 \cdot \text{QT_после} + .39 \cdot \text{Возраст} + .42 \cdot \text{QRS_после} + .45 \cdot \text{QT_до} + .53 \cdot \text{RR_после} + .66 \cdot \text{RR_до}$

Четко прослеживается взаимосвязь между показателями сердечной деятельности и степенью тяжести БА, возрастом ребенка. При этом влияние возраста на сердечную деятельность более значимо, что связано с анатомо-физиологическими особенностями сердца и сосудов ребенка. Наиболее выражена взаимосвязь между степенью тяжести БА и выраженностью гипертрофии левого желудочка. При тяжелом течении БА гипертрофия левого желудочка нарастает. По данным ЭКГ, прослеживается связь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и интегральным показателем скорректированного QT (QTc): чем чаще ЧСС отклоняется от возрастных показателей в ту или иную сторону, тем больше величина показателя QTc, что свидетельствует о риске развития жизнеугрожающих аритмий у ребенка. Наиболее опасным для детей с БА астмой из воздушных поллютантов является формальдегид, при этом мальчики к его воздействию более чувствительны, а девочки более чувствительны к воздействию угарного газа и пыли.

3 фактор, который на 8.669% объясняет общую дисперсию

$-.62 \cdot \text{ЧСС_после} - .36 \cdot \text{ЧСС_до} + .29 \cdot \text{QT_до} + .38 \cdot \text{RR_до} + .57 \cdot \text{QT_после} + .64 \cdot \text{RR_после} + .7 \cdot \text{Экология} + .7 \cdot \text{poll_Ф} + .7 \cdot \text{poll_СО} + .7 \cdot \text{poll_П}$

У детей с бронхиальной астмой первичны нарушения со стороны дыхательной системы, вторичны – со стороны сердечной системы. Поэтому неблагоприятные факторы среды в первую очередь способствуют ухудшению функции внешнего дыхания, работы бронхов, особенно мелких, что приводит к гипоксии, которую сердце пытается компенсировать путем увеличения сердечных сокращений, а при дальнейшем усилении метаболических нарушений в сердце возникает гипертрофия его отделов. Патологический процесс начинается с правого желудочка и переходит на правое предсердие. Как показало исследование, гипертрофия правого желудочка отмечена у детей, длительно болеющих БА, или у детей с тяжелым течением БА на ранних этапах заболевания. Воздушные поллютанты формальдегид, пыль, угарный газ ухудшают течение астмы у детей.

4 фактор, который на 6.671% объясняет общую дисперсию

$-.35 \cdot \text{pol} - .32 \cdot \text{МОС50_после} - .32 \cdot \text{МОС75_после} - .28 \cdot \text{QRS_до} - .28 \cdot \text{МОС25_после} - .27 \cdot \text{Гип.пр_до} - .26 \cdot \text{PQ_после}$

+ .25*ЛЖ Г_после + .28*ЖЕЛ_до + .31*ЭОС_до+ .31*QT_после .37*ЭОС_после +.43*QT_до +.47*ФЖЕЛ_до +.48*QTс_после +.48*ЖЕЛ_после + .5*ФЖЕЛ_после + .51*QTс_до

Чем тяжелее протекает бронхиальная астма, тем больше бронхоспазм выражен в мелких бронхах (МОС75 снижается), ухудшаются показатели ФЖЕЛ, ОФВ1 и ПОС. Эти показатели являются важнейшим критерием степени тяжести БА у детей. При этом отмечают усиление гипоксии, развиваются метаболические нарушения в миокарде, увеличивается частота развития тяжелых жизнеугрожаемых аритмий.

5 фактор, который на 5.642% объясняет общую дисперсию

-.37*ФЖЕЛ_после-.28*ПОС_после-.27*ЖЕЛ_после-.26*ОФВ1_после

.26*Возраст+.27*ПЖ Г_до + .27*СтепБА+ .3*QTс_до+ .32*МОС50_до+.37*МОС75_до+.45*PQ_до+ .46*PQ_после+ .56*ЭОС_после+ .64*ЭОС_до

В ходе исследования найдена взаимосвязь между скорректированным QT и гипертрофией правого сердца, и увеличение QTс является маркером риска развития желудочковых аритмий. Количество аритмий у детей с БА резко уменьшается на фоне улучшения функции внешнего дыхания под влиянием санаторного лечения.

6 фактор, который на 4.985% объясняет общую дисперсию

-.4*МОС50_после-.38*ЖЕЛ_после-.36*МОС25_после-.36*ЭОС_после-.35*ОФВ1_после-.31*ЭОС_до-.3*ПЖ Г_до-.28*ПОС_после-.28*ФЖЕЛ_после

+ .3*МОС50_до+.3*ПОС_до+ .32*ЖЕЛ_до+ .35*МОС25_до+.43*ОФВ1_до+ .45*ФЖЕЛ_до

Прослеживается взаимосвязь между наличием аритмий у детей, больных БА, и функцией внешнего дыхания. На фоне санаторного лечения улучшается самочувствие детей с БА, что проявляется повышением показателей спирограммы и уменьшением количества аритмий за счет уменьшения общей гипоксии.

7 фактор, который на 4.41% объясняет общую дисперсию

-.53*QT_до-.44*QTс_после-.37*QTс_до-.27*RR_до-.2*МОС50_до-.2*Аритм_до

+ .25*Возраст+.27*Метаб_после + .31*ФЖЕЛ_после+ .36*PQ_до+ .39*ФЖЕЛ_до+ .46*ЖЕЛ_до

На фоне санаторного лечения у детей с БА уменьшается спазм мелких бронхов, улучшаются показатели функции внешнего дыхания на спирограмме, а также значительно снижается количество аритмий

8 фактор, который на 3.87% объясняет общую дисперсию

-.36*Возраст-.27*Метаб_до-.27*ЛЖ Г_после-.26*ЭОС_до-.241*ЭОС_после

+ .27*QTс_до + .3*PQ_после+ .32*Гип.пр_после+.39*PQ_до+ .4*Аритм_до+ .6*Аритм_после

Как показало исследование, у детей, длительно страдающих БА, даже при нетяжелом течении заболевания

повышается риск развития гипертрофии левого желудочка и риск возникновения аритмий.

9 фактор, который на 3.48% объясняет общую дисперсию

-.53*ЛЖ Г_до-.33*роl-.3*QTс_до -.27*Гип.пр_до + .2*ЧСС_после + .2*RR_до+ .25*ЖЕЛ_до + .29*Аритм_до+ .37*ПЖ Г_до+ .37*Аритм_после

Прослеживается связь между PQ и возрастом у больных БА, что связано, прежде всего, с анатомо-физиологическими особенностями сердечно-сосудистой системы у детей, а также с развитием гипертрофии правого предсердия при длительном течении БА у детей.

Улучшение проходимости бронхов сопровождается снижением гипоксии и уменьшением числа аритмий у ребенка

10 фактор, который на 3.29% объясняет общую дисперсию

-.58*Метаб_после-.41*Метаб_до-.38*Аритм_до-.31*Гип.пр_до

+ .22*QRS_после+ .23*QRS_до+ .27*ПЖ Г_до+ .3*ЛЖ Г_до+ .32*Гип.пр_после + .46*ПЖ Г_после

Чем больше выражены метаболические нарушения в сердце, тем более выражена гипертрофия правого желудочка. У большинства детей с бронхиальной астмой по мере улучшения функции внешнего дыхания уменьшается гипертрофия правых отделов сердца без проведения терапии препаратами, улучшающими трофику сердечной мышцы.

11 фактор, который на 2.85% объясняет общую дисперсию

-.58*ЛЖ Г_после -.2*МОС75_до-.17*МОС75_после +.24*QTс_до + .27*Метаб_после+ .3*QTс_после+.33*ПОС_после+ .35*QRS_до

У детей, длительно и тяжело болеющих БА, определяются признаки гипертрофии левых отделов сердца, и выражены метаболические нарушения в сердечной мышце, которые значительно уменьшаются после длительного (в течение года) санаторного лечения (обучение в школе-интернате санаторного типа).

12 фактор, который на 2.76% объясняет общую дисперсию

-.33*Гип.пр_до-.23*МОС75_до

+ .26*ПОС_до + .28*Возраст + .32*ПОС_после+ .35*ЛЖ Г_после+ .50СтепБА

На фоне ухудшения функции внешнего дыхания и, прежде всего, снижения жизненной емкости легких возникают метаболические нарушения в сердце. Как показало исследование, у детей, длительно болеющих БА, даже при нетяжелом течении отмечается гипертрофия не только правых, но и левых отделов сердца.

13 фактор, который на 2.7% объясняет общую дисперсию

-.4*ЛЖ Г_до-.3*ПЖ Г_после-.29*RR_до-.28*QTс_после-.27*PQ_после

+ .27*ЧСС_до + .37*ПЖ Г_до

У детей с БА основным показателем выраженности бронхоспазма в мелких бронхах является МОС75. Сни-

жение этого показателя сопровождается выраженной гипоксией и изменением ЧСС в ту или иную сторону в зависимости от типа вегетативной нервной системы у ребенка, что сопровождается увеличением скорректированного QT и риском развития желудочковых аритмий, вплоть до остановки сердца. На фоне длительного санаторного лечения улучшается функция внешнего дыхания и уменьшается количество аритмий.

14 фактор, который на 2.55% объясняет общую дисперсию

$-.46 * \text{Гип.пр_после} - .34 * \text{Метаб_после} + .28 * \text{QRS_до} + .32 * \text{QRS_после} + .35 * \text{Аритм_до} + .42 * \text{Гип.пр_до}$

Исходя из веса факторов, отметим, что 9 факторов на 61% объясняют поведение 45-мерного облака исходных данных. Тем не менее, как уже показано, каждый

из полученных факторов имеет объяснение, только с увеличением номера фактора уменьшается количество пациентов, страдающих от комплекса заболеваний.

Выводы

Экологические факторы, а именно такие поллютанты, как формальдегид, пыль, угарный газ являются триггерами нарушения функции внешнего дыхания. Исследование показало, что нарушения функции внешнего дыхания первичны, а изменения со стороны сердечно-сосудистой системы – вторичны. Они развиваются под действием системной гипоксии и лекарственных средств, используемых для лечения бронхиальной астмы. Санаторно-курортное лечение оказывает положительный клинический эффект на состояние дыхательной и сердечно-сосудистой системы у детей с БА.

Список литературы

1. *Кобец Т.В.* Оценка влияния вредных факторов среды на развитие бронхиальной астмы у детей и подростков с помощью статистических методов в ГИС-технологиях / *Кобец Т.В., Стафеев С.К., Танага В.А.* // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: мат. республ. науч.-практ. конф. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2010. – Т. 146, Ч. VII. – С. 65–71.
2. *Кобец Т.В.* Применение Р-факторного анализа в прогнозировании развития и осложненного течения бронхиальной астмы у детей / *Кобец Т.В., Стафеев С.К., Хишам Исмаил.* // Вестник физиот. и курорт. – 2004. – Научно-практ. конф. «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания». – Тез. докл. – С. 114.
3. *Кобец Т.В.* ГИС-технологии в оценке влияния аэрополлютантов на развитие бронхиальной астмы у детей / *Кобец Т.В., Танага В.А.* // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 132.
4. *Стафеев С.К.* Эколого-геохимическая карта Москвы (векторный вариант) с небольшими пояснениями. Создана в 2006 г по компилятивным данным медико-экологической съемки (1989–1993 гг.) в ГИС-лаборатории ВИЭМС / *Стафеев С.К.* – Режим доступа: <http://kartap3.narod.ru/temp/eco.jpg>
5. *Филатова Л.М.* Краткое описание пакета прикладных статистических программ StaffStat 1989–1994 гг / *Филатова Л.М., Стафеев С.К.* – Режим доступа: www.mega.ru/~staff1/
6. <http://www.dataplus.ru/Arcrev/Readers.htm>

Сведения об авторах:

Кобец Т.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики педиатрии ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского» МОЗ Украины.

Стафеев С.К., научный сотрудник ВИЭМС, г. Москва.

Танага В.А., ассистент каф. пропедевтики педиатрии, ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского» МОЗ Украины.

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.



О. К. Колоскова, О. В. Белашова, О. В. Макарова

Діагностична цінність результатів анамнестичного дослідження у верифікації фенотипу бронхіальної астми раннього початку в дитячому віці

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: бронхіальна астма, фенотип, діти, анамнез.

Вивчили діагностичне значення особливостей анамнестичних даних у верифікації фенотипу раннього початку бронхіальної астми у дитячому віці під час перших проявів бронхообструктивного синдрому. І клінічну групу склали 40 дітей раннього віку із загостренням бронхіальної астми, II – 20 пацієнтів із гострим обструктивним бронхітом. Встановили, що у дітей раннього віку з першими епізодами бронхообструктивного синдрому фенотип бронхіальної астми раннього початку асоціює з гіпотрофією, ексудативно-катаральним діатезом, сенсibiliзуючим впливом білків коров'ячого молока (співвідношення шансів – 2,37, відносний ризик – 6,4), а також обтяженим сімейним алергологічним анамнезом переважно за материнським родоводом (співвідношення шансів – 2,5, відносний ризик – 8,8). Про суттєвий ризик розвитку фенотипу раннього початку бронхіальної астми свідчить переважне виникнення бронхообструктивного синдрому влітку і восени (співвідношення шансів – 1,9, відносний ризик – 3,8). Наведені клініко-анамнестичні дані дозволять виділити групу підвищеного ризику формування цього астма-фенотипу для подальшого поглибленого обстеження та своєчасного призначення індивідуалізованого базисного лікування.

Диагностическая ценность результатов анамнестического исследования в верификации фенотипа бронхиальной астмы раннего начала в детском возрасте

О. К. Колоскова, О. В. Белашова, О. В. Макарова

Изучили диагностическое значение особенностей анамнестических данных в верификации фенотипа раннего начала бронхиальной астмы в детском возрасте при первых проявлениях бронхообструктивного синдрома. I клиническую группу составили 40 детей раннего возраста с обострением бронхиальной астмы, II – 20 пациентов с острым обструктивным бронхитом. Установили, что у детей раннего возраста с первыми эпизодами бронхообструктивного синдрома фенотип бронхиальной астмы раннего начала ассоциирует с гипотрофией, экссудативно-катаральным диатезом, сенсibiliзующим влиянием белков коровьего молока (соотношение шансов – 2,37, относительный риск – 6,4), а также отягощенным семейным алергологическим анамнезом преимущественно по материнской линии (соотношение шансов – 2,5, относительный риск – 8,8). О существенном риске развития фенотипа раннего начала бронхиальной астмы свидетельствует также преимущественное возникновение бронхиальной астмы в летне-осенний период года (соотношение шансов – 1,9, относительный риск – 3,8). Представленные клинико-анамнестические данные позволят выделить группу повышенного риска формирования астма-фенотипа для дальнейшего обследования и своевременного назначения индивидуализированного адресного базисного лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотип, дети, анамнез.

The diagnostic value of the results of research in the anamnesis verification of the phenotype of asthma in children an early start

O. K. Koloskova, O. V. Belashova, O. V. Makarova

The paper defined the diagnostic value of features anamnesis to for verifying of the phenotype of early bronchial asthma (BA) in children at the first signs of bronchial obstruction syndrome (BOS). 1st clinical group consisted of 40 children with acute asthma, in 2nd clinical group consisted of 20 patients with acute obstructive bronchitis. Found that young children with a first episode BOS phenotype of early-onset asthma is associated with malnutrition, exudative-catarrhal diathesis, the sensitizing effect of cow's milk protein (odds ratio – 2,37, relative risk – 6,4), as well as a strong family of allergenic history primarily (odds ratio – 2,5, the relative risk – 8,8). About the significant risk of early-onset asthma phenotype also shows preferential occurrence of BOS in the summer-autumn period (odds ratio – 1,9, the relative risk – 3,8). Presentation of clinical and medical history will highlight the increased risk of formation of asthma phenotype for further examination and timely administration of individualized address basic treatment.

Key words: bronchial asthma, phenotype, children, anamnesis.

За даними сучасної спеціалізованої літератури [1,3,4], до 85% випадків бронхіальної астми (БА) починаються у віці до трьох років, коли найбільш актуальною є диференційна діагностика БА з обструктивним бронхітом. Труднощі здійснення диференційної діагностики між цими патологічними станами, в основі розвитку яких лежать різні патогенетичні механізми, що зумовлюють відповідно різну лікувальну тактику,

пов'язані з наявністю значної клінічної подібності та низькою діагностичною цінністю результатів параклінічного дослідження під час обструктивного бронхіту (ОБ) та у дебюті БА у дітей раннього віку [4,5]. Більша частина загострень БА зумовлена неадекватною терапією внаслідок недооцінки анамнестичних даних і помилкового трактування клінічної симптоматики і динаміки захворювання загалом. Результатом цього є епізодичне

й повсякчас хаотичне призначення медикаментів, котрі не запобігають подальшому прогресуванню хвороби, а це, у свою чергу, відтерміновує своєчасне призначення базисної протизапальної терапії при БА.

Дані сучасної наукової літератури засвідчують, що у дітей раннього віку при надходженні в стаціонар із першими епізодами бронхообструктивного синдрому (БОС) необхідно ретельно вивчити анамнез життя і хвороби, визначити умови проживання, проаналізувати спадковий і конституціональний алергічний анамнез. В анамнезі життя дитини має значення кількість перенесених гострих респіраторних захворювань, наявність БОС, пов'язаного із ГРВІ, вік дитини під час його виникнення, кількість нападів, характер і перебіг. Особливо важливими є рецидиви нападів БОС і їхній зв'язок із певними зовнішніми обставинами (перебування в закритому приміщенні, у лісі, полі, вдень чи вночі, сезонність, метеозалежність, вплив фізичних факторів – тепло, холод, фізичне напруження, негативні емоції), необхідно встановити також характеристику місця проживання дитини. Останнім часом у зв'язку зі збільшенням сенсibiliзації до алергенів свійських тварин особливого значення слід надавати контакту з кішками, собаками тощо [3,8].

Мета роботи

Встановлення діагностичного значення особливостей анамнестичних даних у верифікації фенотипу раннього початку БА у дитячому віці під час перших проявів БОС.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 60 дітей раннього віку з проявами БОС, які перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. Першу (I) клінічну групу склали 40 дітей раннього віку, які надійшли до стаціонару з приводу загострення БА, діагноз підтверджено ретроспективно. До II клінічної групи увійшли 20 пацієнтів із гострим ОБ. За основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялись.

Роботу виконали згідно з вимогами, що висуваються до рандомізованого порівняльного дослідження у паралельних групах, і дотримуючись основних правил методу «дослід-контроль». Отримані результати дослідження аналізували методами біостатистики і клінічної епідеміології [2]. При нормальному розподілі використовували параметричні методи аналізу, з оцінкою відмінностей за Стьюдентом (критерій t). Опрацьовували отримані дані із використанням пакета прикладних програм «STATISTICA 7,0». При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ; імовірність, що тест буде позитивним за наявності хвороби), специфічність (СП; імовірність, що тест буде негативним, коли хвороба відсутня), передбачувану позитивну і негативну цінність (ППЦ і НПЦ; імовірність, що хвороба наявна або відсутня в тих випадках, коли тест позитивний чи негативний), а також точність (показник репрезентативності дослідження) і розповсюдженість. В аспекті клінічної епідеміології оцінювали атрибутивний ризик (АР, %), відносний ризик (ВР) і пропорційність

шансів (ПШ), тобто співвідношення вірогідності події у групі дослідження до її виразності у групі порівняння з обчисленням вірогідних інтервалів для відносного ризику і відношення ризиків – пропорційності шансів (95% ВІ) [2].

Результати та їх обговорення

За даними наукової літератури [7,8], одним із ключових моментів у верифікації фенотипу раннього початку БА у дітей є сумлінно зібраний анамнез хворої дитини, виявлення сімейної схильності до алергічних захворювань і факторів сенсibiliзації організму.

За результатами досліджень багатьох авторів, для розвитку алергічних захворювань, у тому числі БА, «благодатне» підґрунтя створюють так звані фонові стани, до яких належать анемія, гіпотрофія, рахіт, аномалії конституції тощо, які сприяють формуванню гіперреактивності дихальних шляхів, що, в свою чергу, виявляється в нападах оберненої бронхообструкції [5,6]. У таблиці 1 показано частоту фонових станів у дітей груп спостереження.

Таблиця 1
Частота фонових станів у дітей груп порівняння (%)

Групи	Кількість дітей	Рахіт II ст.	Анемія I, II ст.	Гіпотрофія I, II ст.	Клінічні прояви ексудативно-катарального діатезу
I	40	14,0±3,4	37,0±4,8	17,0±3,7	74,0±4,7
II	20	13,3±4,3	25,0±5,6	10,0±3,8	33,3±6,1
P: I: II		>0,05	>0,05	<0,05	<0,01

У показниках груп спостереження виявили статистично вірогідні відмінності за частотою виникнення гіпотрофії та клінічних проявів такої особливості конституції організму дитини, як ексудативно-катаральний діатез, який перебігає як алергічний дерматит і є проявом сенсibiliзації, що в подальшому маніфестує у вигляді гіперчутливості бронхів.

Одним із факторів, що призводять до розвитку БА, є скомпрометована за алергічною патологією спадковість [4,7]. Скомпрометований сімейний алергологічний анамнез визначили у 66,0±4,7% представників I клінічної групи та лише у 13,4±4,4% дітей II групи (p<0,05). Обтяженість алергологічного анамнезу з боку матері у вигляді наявності в родоводі бронхіальної астми, atopічного дерматиту, екземи, алергічної реакції на деякі харчі й медикаменти виявлено у 61,0±4,8% дітей, які увійшли до I клінічної групи, та лише у 15,0±4,6% представників групи порівняння (p<0,05). Обтяженість алергологічного анамнезу з боку батька визначили у 30,0±4,5% випадків у I групі спостереження й у 20,0±5,1 дітей, які хворі на ОБ (p>0,05). В основній клінічній групі наявність алергічної патології серед сибсів визначили у 21,0±4,0%, а у II клінічній групі – вдвічі меншій кількості випадків (11,6±4,1%) (p<0,05).

Отже, наявність вірогідних розбіжностей за частотою випадків скомпрометованого сімейного алергологічного анамнезу у групах порівняння дозволяє використовувати цей показник у діагностичному пошуку у ході диференційної діагностики БА та ОБ.

Визначено діагностичну цінність наявності обтяженого за алергічною патологією сімейного спадкового анамнезу для верифікації фенотипу бронхіальної астми раннього початку. Отримані результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Діагностична цінність наявності обтяженого спадкового алергологічного анамнезу в підтвердженні БА раннього початку щодо обструктивного бронхіту (%)

Обтяжений алергологічний анамнез	Чутливість	Специфічність	Передбачувана цінність	
			Позитивна	Негативна
З боку матері і батька	66	86,6	83,12	71,8
За родоводом матері	64	78,4	74,7	68,5
За родоводом батька	30	80	60	53,3

Діагностична цінність показників позитивного сімейного алергологічного анамнезу характеризується достатньою ЧТ і ППЦ, що зумовлено виникненням незначної кількості хибно-позитивних результатів – 21,6% – при визначенні діагностичної цінності наявності спадкової патології алергологічного анамнезу з боку матері та 20,0% – з боку батька. Це дозволяє ефективно виявляти фенотип БА раннього початку під час скринінгу дітей раннього віку з явищами БОС. Недостатня ЧТ анамнестичних даних у підтвердженні БА раннього початку вимагає використання точніших діагностичних прийомів на етапі поглибленого обстеження.

Враховуючи діагностичної цінності, визначили ризик наявності фенотипу раннього початку БА в дітей зі скомпрометованим сімейним алергологічним анамнезом за родоводом матері, показники якого становили: АР – 48,0%, ВР – 8,8 (95% ВІ: 4,4–17,5, $p < 0,05$), ПШ – 2,5 (95% ВІ: 1,5–4,7, $p < 0,01$).

Отже, скомпрометований алергічною патологією сімейний анамнез за родоводом матері можна використовувати як додатковий тест у верифікації фенотипу раннього початку БА, а також під час встановлення ризику наявності цієї патології у дитини з першими епізодами БОС.

За даними наукової літератури, схильність до алергічних захворювань може бути зумовлена недотриманням санітарно-гігієнічних норм у побуті [5,8]. Ми не виявили вірогідних відмінностей у характеристиці умов проживання дітей груп порівняння. Так, 12,0±3,2% дітей І клінічної групи мешкали в несприятливих побутових умовах, а серед дітей групи порівняння в аналогічних матеріально-побутових умовах виховувались 15,0±4,6% хворих ($p > 0,05$).

За даними багатьох авторів [6,8], після народження одним із провідних етапів сенсibilізації, що реалізує атопічну конституцію дитини, є формування харчової алергії. Тому доволі важливим вважаємо аналіз характеру вигодовування протягом першого року життя дітей груп спостереження. Так, раннє (до загальноприйнятих

термінів) введення першого підгодовування мало місце у 20,0±4,0% дітей, які склали першу групу спостереження, та у 5,5±2,9% хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

Одним із факторів, що впливає на розвиток харчової алергії у дітей, є раннє (до чотирьох місяців) введення незбираного коров'ячого молока. Вивчаючи вигодовування дітей груп спостереження на першому році життя, встановили, що у І групі раннє застосування адаптованих сумішей на основі коров'ячого молока було у 59,0±4,9%, а серед дітей ІІ групи – у 45,0±5,3% випадків ($p > 0,05$). Отже, за частотою раннього застосування коров'ячого молока у харчуванні дітей вірогідної різниці між групами порівняння виявити не вдалось. Проаналізували частоту раннього застосування нерозведеного коров'ячого молока для вигодовування дітей, хворих на БА та ОБ і встановили, що раннє введення незбираного коров'ячого молока було у 64,0±4,8% дітей І клінічної групи та у 21,6±5,3% представників групи порівняння ($p < 0,05$). Як видно з наведених даних, діти, які хворі на БА, у період грудного віку частіше отримували нерозведене коров'яче молоко, ніж діти, які хворі на ОБ.

Показники ризику реалізації атопічної реактивності у БА раннього початку у дітей із першими проявами БОС під час застосування нерозведеного коров'ячого молока у харчуванні до першого року такі: АР – 43,3%, ВР – 6,4 (95% ВІ: 3,4–12,1, $p < 0,05$), ПШ – 2,37 (95% ВІ: 1,59–3,54, $p < 0,05$).

За даними джерел спеціалізованої літератури, для БА властива сезонність загострення захворювання, в основному навесні й восени [3,4,5], що, можливо, пов'язане з алергічною реакцією дихальної системи на пилок дерев (загострення на початку весни), пилок злакових (початок літа) та бур'янів (восени). У дітей І групи сезонний фактор (літо-осінь) у виникненні загострення хвороби виявили у 56,0±4,9% випадків, ІІ групи – 25,0±5,6% спостережень ($p < 0,05$). За частотою весняних загострень хвороби між групами спостереження суттєвої різниці не встановили, ОБ так само часто, як БА, реєстрували навесні.

Враховуючи наведені дані, визначили показники клінічно-епідемічного ризику наявності дебюту БА раннього початку при сезонних загостреннях БОС влітку і восени. Так, атрибутивний ризик становив 32,0%, ВР – 3,8, (95% ВІ: 2,1–6,9, $p < 0,05$), ВР – 1,86 (95% ВІ: 1,27–2,73, $p < 0,05$).

Отже, наявність сезонних загострень БОС влітку і восени можна використовувати в комплексі з іншими клініко-анамнестичними критеріями для підтвердження діагнозу бронхіальної астми раннього початку в дитячому віці.

Підсумовуючи результати аналізу анамнестичних даних, варто зазначити, що наявність у дитини раннього віку з епізодами БОС сімейної та індивідуальної схильності до алергічних захворювань і реакцій, раннє введення до раціону вигодовування дітей грудного віку незбираного коров'ячого молока та підгодовування, а та-

кож переважне виникнення БОС влітку і восени свідчать про суттєвий ризик розвитку фенотипу раннього початку БА. Це дозволяє виокремити групу підвищеного ризику для подальшого комплексного обстеження з метою верифікації фенотипу БА раннього початку і своєчасного призначення базисної протизапальної терапії.

Висновки

1. У дітей раннього віку з першими епізодами бронхообструктивного синдрому фенотип бронхіальної астми раннього початку асоціює з окремими «фоновими» станами (гіпотрофія, ексудативно-катаральний діатез), сенсibiliзуючим впливом білків коров'ячого молока (співвідношення шансів – 2,37, відносний ризик – 6,4), а також обтяженим сімейним анамнезом (переважно за

материнським родоводом, співвідношення шансів – 2,5; відносний ризик – 8,8).

2. Загострення бронхообструктивного синдрому влітку і восени у дітей раннього віку асоціюють із ризиком формування фенотипу бронхіальної астми раннього початку (співвідношення шансів – 1,9; відносний ризик – 3,8).

3. Вивчені клінічно-анамнестичні дані дозволяють виокремити групу підвищеного ризику формування астма-фенотипу для подальшого поглибленого обстеження та своєчасного призначення базисної протизапальної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної цінності результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження у верифікації фенотипу БА раннього початку у дітей.

Список літератури

1. British Guideline on the Management of Asthma – Quick Reference Guide Revised, 2009. – 26 p.
2. Fletcher R.H. Clinical epidemiology – the essentials / Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. – Baltimore – London: William & Wilkins, 1982. – 223 p.
3. Global strategy for asthma management and prevention – National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute – Revised, 2012. – 112 p.
4. Аллергология и иммунология: [клинические рекомендации для педиатров]. – М.: Союз педиатров России; 2008. – 248 с.
5. Геппе Н.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №1. – С. 60–67.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 481 с.
7. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Здоров'я України. – 2010. – №3 (14). – С. 39–41.
8. Уманець Т.Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №2. – С. 66–69.

Відомості про авторів:

Колоскова О.К., д. мед. н., професор, зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

Белашова О.В., к. мед. н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

Макарова О.В., к. мед. н., доцент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти БДМУ.

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.



О. К. Колоскова, С. І. Тарнавська, Н. К. Богуцька, О. О. Шахова

Фенотипові особливості бронхіальної астми у дітей залежно від ацетиляторного статусу

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: астма, діти, фенотип, тип ацетилювання.

Виконали комплексне клініко-параклінічне обстеження 51 дитини, хворої на бронхіальну астму. Встановили, що наявність неатопічного фенотипу асоціювала з пізнім початком захворювання, тяжчим перебігом у пацієнтів із повільним типом ацетилювання у порівнянні зі «швидкими ацетиляторами» (відносний ризик $-2,3$ [95% ВІ: $1,7-3,0$] при співвідношенні шансів $-3,9$ [95% ВІ: $2,2-7,2$]). Дітям з атопічною астмою притаманні ранній початок захворювання, переважання неінфекційних тригерних чинників, залучення еозинофілів – ефektorних клітин запалення (переважно у хворих зі швидким ацетиляторним статусом).

Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей в зависимости от ацетиляторного статуса

Е. К. Колоскова, С. И. Тарнавская, Н. К. Богутская, О. А. Шахова

Проведено комплексное клинико-параклиническое исследование 51 ребенка, которые болеют бронхиальной астмой. Показано, что наличие неатопического фенотипа ассоциировалось с поздним началом заболевания, тяжелым течением астмы у пациентов с медленным типом ацетилювания по отношению к «быстрым ацетиляторам» (относительный риск $-2,3$ [95% ДИ: $1,7-3,0$], при соотношении шансов $-3,9$ [95% ДИ: $2,2-7,2$]). Детям с атопической астмой свойственны раннее начало заболевания, превалирование неинфекционных триггерных факторов, участие эозинофилов – эфektorных клеток воспаления (преимущественно у детей с быстрым ацетиляторным статусом).

Ключевые слова: астма, дети, фенотип, тип ацетилювания.

Phenotypic features of bronchial asthma in children depending on the acetylating status

О. К. Koloskova, S. I. Tarnavska, N. K. Bogutska, O. O. Shakhova

Integrated clinical and immunological examination of the I-II level was conducted in 51 children of school age, suffering from bronchial asthma (BA). There was revealed, that the non-atopic phenotype associated with late-onset disease, as well as more severe course in patients with slow acetylating type compared to «fast acetylators» (RR -2.3 [95% CI: $1.7-3.0$] with odds ratio -3.9 [95% CI: $2.2-7.2$]). However, children with atopic BA were characterized by early onset of the disease, the prevalence of non-communicable trigger factors, involvement of eosinophils – effector inflammatory cells (predominantly in patients with rapid acetylating status).

Key words: asthma, children, phenotype, type of acetylation.

Бронхіальна астма (БА) у дітей є актуальною проблемою алергології, що пов'язують із поліморфністю та багатофакторністю перебігу хвороби. Астма є гетерогенним захворюванням і може вирізнятися клінічними розбіжностями залежно від фенотипу захворювання, віку дитини тощо [2,4,5].

В останні десятиріччя доведено генетичну зумовленість фенотипів астми: гени визначають аспекти імунної відповіді, що є в основу бронхіальної астми, та, відповідно, зумовлюють тяжкість її перебігу [6].

У зв'язку з цим вважаємо за доцільне дослідити фенотипові особливості перебігу бронхіальної астми у дітей залежно від ацетиляторного статусу, оскільки відомості про них доволі суперечливі та потребують подальшого вивчення [3,7].

Мета роботи

Для оптимізації комплексного лікування бронхіальної астми у дітей дослідити особливості перебігу атопічного й неатопічного фенотипів захворювання з урахуванням ацетиляторного статусу хворих.

Пацієнти і методи дослідження

Для досягнення поставленої цілі здійснили комплексне клініко-імунологічне обстеження I–II рівнів 51 хворої на БА дитини. Вивчали показники клітинного й гумораль-

ного імунітету: визначали киснезалежний метаболізм еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за тестом із нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), досліджували кількість Т-лімфоцитів і їхніх субпопуляцій, вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, E, інтерлейкіну-4. Крім того, у дітей, які хворі на БА, визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом Пребстинг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої.

Залежно від фенотипу (наявність атопічного фенотипу встановлювали при обтяженому спадковому алергоанамнезі й позитивних шкірних реакціях із небактеріальними аероалергенами) сформували 2 клінічні групи: I – 31 дитина з атопічною БА (середній вік – $11,7 \pm 0,6$ року), II група – 20 дітей із неатопічною БА (середній вік – $12,0 \pm 0,4$ року). За основними клінічними ознаками групи спостереження зіставлювані.

Статистичну обробку отриманих результатів виконали на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм «Statistika 5.0». З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) і відношення шансів (ВШ). Дослідження виконали із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів засвідчив: у I групі частота виявлення дітей із повільним і швидким типом ацетилювання дорівнювала 67,7% і 32,3% ($p < 0,05$) випадків. У пацієнтів II групи це співвідношення становило 53,5% і 46,5% ($p > 0,05$) спостережень відповідно. Отже, у хворих з atopічним і неatopічним фенотипом бронхіальної астми співвідношення повільних і швидких «ацетиляторів» відповідає показникам загальної популяції, підтверджуючи дані спеціалізованої літератури. Проте atopічний фенотип бронхіальної астми асоціює переважно з повільним типом ацетилювання при менш вираженій тяжкості захворювання.

Досліджуючи особливості перебігу астми, визначили такий розподіл пацієнтів за тяжкістю захворювання: персистуючий легкий, середньотяжкий і тяжкий варіанти бронхіальної астми у дітей I групи відзначали у 16,1%, 54,8%, 29,1% випадків відповідно. Розподіл за тяжкістю перебігу астми у представників II групи суттєвої різниці порівняно з I групою не мав і дорівнював 13,9% ($p > 0,05$), 44,2% ($p > 0,05$), 41,8% ($p < 0,05$) спостережень. Виявлена тенденція до частіших випадків тяжкого персистування бронхіальної астми у хворих із неatopічним варіантом БА пов'язана, ймовірно, з нейтрофіл-опосередкованим запальним процесом дихальних шляхів [1] або швидшими темпами ацетилювання протизапальних препаратів, що менш активно контролювали хворобу.

Подальше дослідження особливостей перебігу фенотипів захворювання серед обстежених дітей з урахуванням ацетиляторного статусу дозволило встановити асоціацію швидкого типу ацетилювання у хворих I групи з легким перебігом бронхіальної астми та повільного типу ацетилювання у пацієнтів II групи з тяжкою астмою. Так, у дітей I групи з повільним типом ацетилювання персистувальний легкий, середньотяжкий і тяжкий варіанти астми спостерігали у 9,5%, 61,9%, 28,6% спостережень. Відповідні показники у хворих зі швидким ацетиляторним фенотипом дорівнювали 30% ($p < 0,05$), 40% ($p > 0,05$), 30% ($p > 0,05$) випадків відповідно.

Отже, у хворих на atopічну бронхіальну астму і зі швидким ацетиляторним фенотипом частіше відзначали легший перебіг захворювання, можливо, за рахунок еозинофіл-опосередкованого запалення та виразнішої ефективності протизапальної терапії. Показники ризику розвитку легкої астми у дітей з atopічним фенотипом астми за наявності швидкого типу ацетилювання порівнюючи до повільних ацетиляторів становили: відносний ризик – 3,3 [95% ВІ: 2,6–4,3] при відношенні шансів – 4,3 [95% ВІ: 1,9–9,7].

У дітей II групи за наявності повільного ацетиляторного фенотипу легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг бронхіальної астми визначили у 13%, 30,4%, 56,6% випадків відповідно. У хворих зі швидким типом ацетилювання ці показники становили 15% ($p > 0,05$), 60% ($p < 0,05$), 25% ($p < 0,05$) спостережень відповідно. Показники ризику розвитку тяжкої астми у дітей із неatopічним фенотипом астми за наявності повільного типу ацетилювання порівняно зі швидкими ацетилято-

рами становили: відносний ризик – 2,3 [95% ВІ: 1,7–3,0] при відношенні шансів – 3,9 [95% ВІ: 2,2–7,2].

Отже, встановили показники ризику легкого перебігу atopічної БА при швидкому ацетиляторному фенотипі і тяжкому перебігу за умови неatopічної форми захворювання і при так званих «повільних ацетиляторах», що дозволяє використати ці дані при формуванні індивідуалізованих лікувально-профілактичних рекомендацій дітям.

Подальший аналіз клінічних особливостей перебігу захворювання допоміг встановити, що за частотою випадків обструкції бронхів і відповідною потребою у стаціонарному лікуванні групи спостереження не відрізнялись. Так, частота бронхообструкцій і частота госпіталізацій протягом року у представників I групи дорівнювали 6,9 і 2,5 випадки відповідно, а у хворих II групи – 6,6 ($p > 0,05$) і 2,4 ($p > 0,05$) випадки відповідно.

Майже 70% хворих на atopічну БА визначали загострення захворювання переважно в теплу пору року, лише третина пацієнтів II групи вказувала на погіршення стану у весняно-літній період, що асоціювалось з особливостями групової належності обстежених пацієнтів і роллю тригерних стимулів.

Дослідження численної групи тригерних чинників, які зумовлювали розвиток астми у хворих I групи, дозволило встановити найвагомішу роль неінфекційних факторів, зокрема аероалергенів (32%), побутових алергенів (16%), епідермальних алергенів (22%), рідше – гострих респіраторних вірусних інфекцій (19%). У дітей II групи домінує значення – за гострими респіраторними вірусними чинниками (44%, $p < 0,05$), меншою мірою – за побутовим (16%, $p > 0,05$) і епідермальним (21%, $p > 0,05$), аероалергенами (11%, $p > 0,05$).

Враховуючи повідомлення щодо асоціації віку початку захворювання та різних фенотипових особливостей перебігу хвороби, проаналізували показники дебюту астми у дітей груп спостереження. Встановили, що майже третина хворих із atopічним фенотипом бронхіальної астми (I група) визначали ранній початок (у віці до трьох років) захворювання, а у II групі половина пацієнтів відзначала початок астми вже у шкільному віці (табл. 1).

Таблиця 1
Показники дебюту бронхіальної астми у дітей груп спостереження, %

Групи	Вік дебюту		
	до 3-х років	3–6 років	після 6 років
I група	29	42	29
II група	21	28	51
P_0	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Показники ризику пізнього початку бронхіальної астми (після 6 років) у дітей II групи порівняно з представниками I групи дорівнювали: відносний ризик – 1,8 [95% ВІ: 1,3–2,3] при співвідношенні шансів – 2,5 [95% ВІ: 1,4–4,6].

Показники віку початку захворювання у пацієнтів із різними типами ацетилювання були тотожні відповідним показникам дебюту астми, що притаманні atopічному й неatopічному фенотипам хвороби.

Враховуючи зазначені клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у обстежених дітей, зробили припущення щодо наявності імунологічних відмінностей наведених фенотипових варіантів захворювання. Так, дослідження імунологічних показників виявило вірогідно вищий відносний вміст Т-лімфоцитів у периферичній крові та, зокрема субпопуляції Т-супресорів регуляторних у дітей І групи (40,2% і 17,5%) щодо представників ІІ групи (35,2% ($p < 0,05$) і 13,5% ($p < 0,05$)). Показники імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) серед обстежених дітей суттєво не відрізнялись: у І групі – 2,7 у.о., у ІІ групі – 2,1 у.о. ($p > 0,05$). Не виявили також відмінностей у показниках Т-клітинної ланки імунітету у обстежених дітей із повільним і швидким ацетиляторним статусом.

Подальше дослідження клітинної ланки імунної відповіді засвідчило, що у хворих з atopічним фенотипом бронхіальної астми (І група) показники індексу стимуляції еозинофілів (ІСЕ) крові за результатами НСТ-тесту за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання дорівнювали 1,03 у.о. та 1,3 у.о. ($p > 0,05$) відповідно. Показники ризику зниження ІСЕ менше ніж 1 у.о. за наявності швидкого типу ацетилювання щодо повільних «ацетиляторів» становили: відносний ризик – 1,3 [95% ВІ: 0,9–1,7] при відношенні шансів – 1,7 [95% ВІ: 0,9–2,9].

У дітей із неатопічним фенотипом бронхіальної астми показники індексу стимуляції еозинофілів (ІСЕ) крові за результатами НСТ-тесту дорівнювали 1,1 у.о. ($p > 0,05$) за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання відповідно і характеризувались низькою діагностичною цінністю.

У хворих на неатопічну бронхіальну астму, враховуючи можливість нейтрофіл-опосередкованого запального процесу, дослідили показники індексу стимуляції нейтрофілів (ІСН) крові за результатами НСТ-тесту, який за наявності повільного та швидкого типу ацетилювання дорівнював 1,7 у.о. і 1,3 у.о. ($p > 0,05$) відповідно. Показники ризику перевищення ІСН понад 1,3 у.о. за наявності повільного типу ацетилювання щодо швидких «ацетиляторів» становили: відносний ризик – 1,4 [95% ВІ: 1,1–3,9] при відношенні шансів – 2,1 [95% ВІ: 1,2–4,8]. У дітей

з atopічною бронхіальною астмою ІСН мав низьку діагностичну цінність і суттєво не відрізнявся залежно від ацетиляторного статусу. Отже, за наявності неатопічної форми БА повільний ацетиляторний фенотип асоціює з ризиком активації киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові, що клінічно асоціює з тяжчим перебігом хвороби.

Виходячи з наведених результатів, простежуються відмінності у клініко-імунологічних показниках при atopічному і неатопічному фенотипах бронхіальної астми у обстежених пацієнтів, а врахування ацетиляторного статусу як генетичного маркера дозволяє оптимізувати комплексну контролюючу терапію, що контролює, захворювання у дитячому віці.

Висновки

У пацієнтів із неатопічним фенотипом бронхіальної астми наявність повільного ацетиляторного статусу підвищувала шанси розвитку тяжкої астми в 3,9 раза. Atopічна бронхіальна астма частіше асоціювала з повільним ацетиляторним фенотипом, з меншою виразністю тяжкості хвороби.

Наявність неатопічного фенотипу характеризувалась пізнім початком захворювання (відносний ризик – 1,8, співвідношення шансів – 2,5), переважанням інфекційних тригерних чинників, залученням нейтрофільних гранулоцитів крові, зокрема у дітей із повільним типом ацетилювання (відносний ризик – 1,4, співвідношення шансів – 2,1).

Наявність atopічного фенотипу бронхіальної астми асоціювала з раннім початком захворювання, переважанням неінфекційних тригерних чинників, загостренням у теплу пору року, залученням еозинофілів – ефektorних клітин запалення (переважно у дітей зі швидким ацетиляторним статусом, у яких частіше відзначали легкий перебіг захворювання).

Перспективи подальших досліджень. Актуальність і перспективність подальших досліджень полягають у вивченні інших генетичних маркерів, що визначають особливості перебігу бронхіальної астми та дозволять лікарю раціональніше обирати лікувальну тактику для пацієнтів.

Список літератури

1. Ортеменка С.П. Діагностична цінність імунологічних маркерів крові та показників гіперсприйнятливості бронхів для верифікації типу запалення дихальних шляхів у школярів, хворих на бронхіальну астму / С.П. Ортеменка // Совр. педиатрия. – 2009. – №3. – С. 25–28.
2. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – №2. – С. 66–69.
3. Batra J. N-acetyltransferases as markers for asthma and allergic/atopic disorders / J. Batra, B. Ghosh // Curr Drug Metab. – 2008. – Vol. 9, №6. – P. 546–553.
4. British Guideline on the Management of Asthma – BTS. – 2012. – 151 p.
5. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 143–178.
6. Mapp C.E. What is the role of genetics in occupational asthma? / C. E. Mapp // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 459–460.
7. Pawlik A. N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma / A. Pawlik, Z. Juzyszyn, B. Gawronska-Szklarz // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol. 40, №4. – P. 264–267.

Відомості про авторів:

Колоскова О.К., д. мед. н., професор, зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Тарнавська С.І., к. мед. н., доцент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Богущька Н.К., к. мед. н., доцент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.
Шахова О.О., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

Надійшла в редакцію 10.06.2013 р.



В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, В. В. Куц, А. С. Дорошенкова, К. О. Мельник, В. О. Стриж,
Л. Б. Ярощук, Н. В. Промська, О. М. Кравцова

Алгоритм своєчасної діагностики бронхіальної астми у дітей

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, алгоритм.

Застосування запропонованого алгоритму сприяє прискоренню встановлення діагнозу бронхіальної астми від моменту появи її перших симптомів у 1,5 рази. Зокрема, дозволяє визначити діагноз бронхіальної астми з точністю 93,8%, повторні епізоди бронхообструктивного синдрому – 78,6%. Навіть при невизначеності діагнозу після застосування запропонованого алгоритму величина сумарного діагностичного коефіцієнта та її наближення до одного з порогів дає уявлення про захворювання та спрямовує дії лікаря для здійснення подальших лабораторно-функціональних обстежень. Клінічна апробація запропонованого диференційно-діагностичного симптомокомплексу засвідчила високу його інформативність і простоту використання, що може сприяти своєчасному встановленню діагнозу, призначенню відповідного лікування та запобіганню трансформації обструктивних бронхітів у бронхіальну астму. Отже, педіатри і сімейні лікарі можуть використовувати запропонований алгоритм на першому етапі надання медичної допомоги дітям.

Алгоритм своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей

В. П. Костроміна, Е. А. Речкіна, В. В. Куц, А. С. Дорошенкова, Е. А. Мельник, В. О. Стриж, Л. Б. Ярощук,
Н. В. Промская, О. Н. Кравцова

Использование предложенного алгоритма способствует ускорению установления диагноза бронхиальной астмы от момента появления первых ее симптомов в 1,5 раза. В частности, позволяет поставить диагноз бронхиальной астмы с точностью 93,8%, повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома – 78,6%. Даже при неопределенности диагноза после использования предложенного алгоритма величина суммарного диагностического коэффициента и ее приближение к одному из порогов дает представление о заболевании и направляет действия врача на проведение дальнейших лабораторно-функциональных обследований. Клиническая апробация предложенного дифференциально-диагностического симптомокомплекса показала высокую его информативность и простоту использования, что может способствовать своевременной постановке диагноза, назначению соответствующего лечения и предупреждению трансформации обструктивных бронхитов в бронхиальную астму. Следовательно, педиатры и семейные врачи могут использовать предложенный алгоритм на первом этапе предоставления медицинской помощи детям.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, алгоритм.

Algorithm for the timely diagnosis of asthma in children

V. P. Kostromina, E. A. Rechkina, V. V. Kuts, A. S. Doroshenkova, E. A. Melnik, V. O. Strich, L. B. Yaroshchuk,
N. V. Promskaya, O. N. Kravtsova

Using the proposed algorithm helps to speed up the diagnosis of asthma after the onset of its first symptoms in 1.5 times. Inter alia, mentioned approach allows the statement of the AD diagnosis with an accuracy of 93.8%, a repeat episode of BOS - 78.6%. Also note that even after use unsteady state proposed algorithm, the total value of the coefficient and its diagnostic approaching one of the thresholds gives an idea about the disease, and guides the medical laboratory for further functional studies. Thus, the clinical approbation of proposed differential diagnostic symptom showed its informativity and usability, that may contribute to the early diagnosis, prescription of appropriate treatment and prevention of transformation of obstructive bronchitis in bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, children, algorithm.

Бронхіальна астма (БА) – захворювання з високою поширеністю серед дітей, характеризується тенденцією до постійного її збільшення. БА є хронічним запаленням дихальних шляхів із поширеною, але варіабельною обструкцією та гіперчутливістю до різних стимулів, зумовленою специфічними імунологічними або неспецифічними механізмами, основною клінічною ознакою якого є утруднене дихання або напад ядухи за рахунок бронхоспазму, гіперсекреції та набряку слизової оболонки бронхів [1–3].

Досвід провідних дитячих алергологів свідчить, що БА своєчасно не діагностується, часто перебіг відбувається під маскою рецидивуючого обструктивного синдрому різного генезу [1] з наступною трансформацією його у

частини дітей у типу БА [4,5]. Рівень діагностичних помилок лікарів загальної практики перевищує 40%, а встановлення правильного діагнозу запізнюється на 5–6 років. Досі дільничні педіатри рідко діагностують БА. Діагноз, як правило, встановлюють алерголог чи пульмонолог і найчастіше тоді, коли захворювання набуває вже середньотяжкого та тяжкого перебігу, що суттєво впливає на прогноз і результат БА [6].

Дитяча астма може виникнути у будь-якому віці, однак дебют захворювання частіше відзначається в ранньому віці, й у 50–80% випадків – у дітей до 5 років. Саме цей період найважчий в аспекті верифікації діагнозу БА [7]. З одного боку, до виникнення бронхіальної обструкції призводять анатомо-фізіологічні особливості респіраторно-

го тракту дитини, найважливішими серед них є вузькість дихальних шляхів, перевага вазосекреторного компонента у розвитку запального процесу. З іншого боку, величезний перелік патологічних станів і захворювань, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС), кашлем і диханням зі свистом у дітей раннього віку, ускладнює диференційну діагностику. Несвоєчасна верифікація діагнозу БА у дітей у подальшому визначає несприятливий прогноз її перебігу з формуванням тяжких форм захворювання та ранню інвалідизацію дітей. Складність діагностики БА, особливо у дітей раннього віку, зумовлена відсутністю надійних монопредикторів розвитку, мультифакторністю захворювання й клінічною гетерогенністю перебігу.

Сьогодні майже відсутні специфічні маркери БА у дітей перших 5 років життя, а тому лікарі застосовують метод тривалого спостереження (кілька років) випадків повторних епізодів БОС чи невмотивованого кашлю. Однак гарантією успішності лікувально-профілактичних заходів при БА є її діагностика на ранній стадії, а цьому не сприяє метод пасивного спостереження. Тому важливо чітко визначити послідовність дій лікарів первинної ланки надання медичної допомоги дітям (педіатрів і сімейних лікарів лікувальних закладів загальної мережі), а також пульмонологів та алергологів [8–13].

Мета роботи

Встановити клініко-діагностичні критерії початкових проявів бронхіальної астми у дітей і розробити алгоритм своєчасної діагностики.

Пацієнти і методи дослідження

Спостерігали 186 хворих віком від 3 до 18 років, яких лікували щодо респіраторної патології, котра супроводжувалась БОС. У більшості обстежених дітей встановили діагноз БА – 119 (64,0%) осіб, які склали основну групу; 67 хворих мали повторні епізоди синдрому бронхіальної обструкції й увійшли до контрольної групи.

Використали також дані анкет, які заповнювали батьки. На першому етапі з групи пацієнтів, що складалась із 85 осіб зі встановленими діагнозами повторних епізодів БОС (n=30) і БА (n=55), сформувавши т. з. навчальну вибірку для створення попередньої діагностичної таблиці. Завдання полягало у побудові адекватної, зручної для застосування у практичній медицині прогностичної моделі для оцінювання ймовірності розвитку бронхіальної астми у дітей і підлітків, її ранньої діагностики шляхом вивчення спільної діагностичної інформативності клінічних та анамнестичних критеріїв.

Завдання полягало не стільки у диференційній діагностиці двох захворювань, скільки у виявленні ризику розвитку бронхіальної астми, тому з кола питань обрані тільки ті, що зорієнтовані на ознаки, характерні [15] саме для цього захворювання. Таких питань виявилось 47.

Для побудови діагностичних таблиць використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна [16]. Під час розробки діагностичних критеріїв проаналізували 68 ознак, і їх усі розбивали на діагностичні діапазони. Подальші математичні розрахунки пов'язані з

визначенням діагностичного коефіцієнта (ДК). Величину інформативності ознаки (J) визначали за допомогою інформаційної міри Кульбака [16]. Відмінність цього методу полягає у тому, що він дозволяє значно зменшити обсяг інформації, необхідної для ухвалення рішення, оскільки її накопичення відбувається тільки до моменту досягнення певного порога.

Величини порогів для ухвалення рішення із заданим рівнем надійності за Вальдом у випадку альтернативної задачі визначають за формулами:

$$\text{поріг } A = (1 - \alpha)/\beta$$

$$\text{поріг } B = \alpha/(1 - \beta),$$

де A і B – захворювання, між якими проводиться диференційна діагностика; α – помилка першого роду, тобто хибна діагностика захворювання B, якщо у хворого насправді захворювання A; β – помилка другого роду, тобто помилкове встановлення діагнозу A у хворого на захворювання B.

Як захворювання A умовно обрали обструктивний бронхіт, а як захворювання B – бронхіальну астму. Для збільшення точності діагностики обрали доволі високі значення $\alpha = \beta = 0,05$, при цьому при досягненні відповідного порогу з вірогідністю на рівні не менше ніж $p < 0,05$ говорять про наявність одного чи іншого захворювання. Враховуючи, що в подальшому відповідно до формули ухвалення рішення [16] під час розрахунків використовували не абсолютні значення порогів, а їхній помножений на 10 десятковий логарифм, при обраних значеннях α і β отримали такі величини порогів:

$$\text{Поріг } A = 12,788 \approx 12,8;$$

$$\text{Поріг } B = -12,788 \approx -12,8.$$

У подальшому за результатами обробки даних першої (так званої навчальної) вибірки хворих для збільшення надійності діагностики (щодо альтернативного діагнозу) обрали більш жорстке значення $\beta = 0,02$; перераховані після цього величини порогів отримали такі значення:

$$\text{Поріг } A = 16,767 \approx 16,8;$$

$$\text{Поріг } B = -12,923 \approx -12,9.$$

На основі отриманих даних розробили алгоритм ранньої діагностики БА у дітей, для автоматизації використання якого створили діагностичну електронну таблицю у додатку «MS Excel» [17].

Точність розробленого методу диференційної діагностики бронхіальної астми та обструктивного бронхіту у дітей, а також діагностичної таблиці ранньої діагностики бронхіальної астми оцінювали за такими показниками, як чутливість, специфічність.

Результати та їх обговорення

Шляхом аналізу результатів анкетування, клінічних, лабораторних, імунологічних, цитологічних, алергологічних і функціональних методів дослідження встановили клініко-діагностичні критерії раннього прояву бронхіальної астми у дітей. Враховуючи отримані дані, розробили алгоритм своєчасної діагностики БА у дітей [14], який пропонує етапність збирання діагностичної інформації у випадку встановлення повторних епізодів

БОС, а саме рецидив синдрому бронхіальної обструкції від 3 і більше разів на рік у дитини. Алгоритм включає основні (скарги, дані анамнезу життя та хвороби) та додаткові (підвищений уміст імуноглобуліну Е, підвищений рівень еозинофільного катіонного протеїну, підвищений рівень еозинофілів в індукованому мокротинні, підвищення активності Т2-лімфоцитів із гіперпродукцією інтерлейкіну-4) маркери ранньої діагностики БА у дітей. Спосіб простий для виконання, не потребує додаткових асигнувань і може бути застосований у дітей дошкільного віку. Діагностична значущість алгоритму: чутливість – 93,3%, специфічність – 96,0%, прогностична цінність позитивного результату – 96,6%, загальна точність – 86,7%.

Для автоматизації використання алгоритму створили електронну таблицю у «MS Excel».

Частина питань передбачала можливість лише альтернативних відповідей («так» чи «ні»), наприклад: «Чи є у хворого задишка?» (несумісні маркери), що зручно для подальшої формалізації. Інша частина питань мала кілька варіантів відповідей, що при трансформації розглядали як градації ознаки (наприклад, хвороби на першому році життя). На відміну від несумісних, такі маркери можна використовувати у будь-яких комбінаціях.

Для всіх обраних ознак і за наявності їх градацій розраховували відношення правдоподібності, що є відношенням вірогідностей (частот) визначення певної діагностичної ознаки при захворюваннях А і В. На основі отриманих результатів визначили діагностичні коефіцієнти (ДК) та інформаційні міри Кульбака J (X_{ij}).

ДК визначали за формулою (Гублер):

$$ДК (X_{ij}) = 101g \frac{P(X_{ij}/A_1)}{P(X_{ij}/A_2)}$$

де $P(x_{ij}/A_1)$ – частота визначення ознаки у групі хворих із діагнозом А;

$P(x_{ij}/A_2)$ – частота визначення ознаки у групі хворих із діагнозом В.

При застосуванні послідовної діагностичної процедури для оцінювання інформативності ознак зручною є міра Кульбака, що, на відміну від критеріїв статистичної значущості відмінностей, дозволяє оцінити не вірогідність відмінностей розподілу, а ступінь цих відмінностей:

$$J(X_{ij}) = 101g \frac{P(X_{ij}/A_1)}{P(X_{ij}/A_2)} \cdot 0,5 [P(X_{ij}/A_1) - P(X_{ij}/A_2)]$$

де $P(x_{ij}/A_1)$ – частота встановлення ознаки у групі хворих із діагнозом А;

$P(x_{ij}/A_2)$ – частота встановлення ознаки у групі хворих із діагнозом В.

Завдяки відносній простоті та зручності такий підхід до побудови діагностичних алгоритмів широко використовується на практиці [15,18,19].

Ознаки з позитивними ДК (частота цієї ознаки у групі хворих на рецидивуючий обструктивний бронхіт (РОБ) більша, ніж у групі хворих на БА) розглядали як маркери схильності до РОБ, а ознаки з негативними ДК (частота цієї ознаки у групі хворих на БА вища, ніж у групі хворих на РОБ) – як маркери БА.

Після розрахунків усі ознаки були ранжовані у напрямку зменшення інформативності з урахуванням наявності градацій усередині тієї чи іншої ознаки.

Для підвищення інформативності і зменшення загальної кількості кроків діагностичного алгоритму надалі розглядали лише маркери з інформативністю не менше, ніж 0,2. Також не враховували маркери, що характеризували взаємозалежні симптоми, а також ті, важливість яких не підтверджена у нашій клінічній практиці.

Обрані маркери розміщені в інтегральній діагностичній таблиці в порядку зменшення інформативності (табл. 1).

Таблиця 1
Величина діагностичних коефіцієнтів ознак, що обрані для діагностичної моделі, та їхня інформативність

Діагностичні ознаки	J градації	ДК	J сумарні ознаки
Наявність задишки:			4,12
ні	2,16	-6,8	
так	1,96	6,2	
Наявність алергічного риніту:			3,63
ні	1,26	4,4	
так	2,37	-8,3	
Епізоди утруднення дихання вночі:			0,55
ні	0,23	1,9	
так	0,32	-2,6	
Хвороби на першому році життя:			0,53
ГРВІ	0,09	1,5	
атопічний дерматит	0,36	-6,4	0,53
дизбактеріоз	0,04	2,6	0,53
обструктивний бронхіт	0,00	-0,4	0,53
пневмонія	0,02	2,6	0,53
стеноз, ларингіт	0,02	2,6	0,53
Напади ядухи:			0,45
ні	0,12	1,2	
так	0,33	-3,4	
Помешкання:			0,45
сухе	0,06	0,8	
вологе	0,39	-5,1	
Свербіння в носі:			0,30
ні	0,05	0,7	
так	0,25	-3,7	
Кашель:			0,27
більше вночі	0,25	-4,4	
більше вдень	0,02	0,7	
ГРВІ:			0,27
до 4 разів на рік	0,20	2,6	
більше 4 разів на рік	0,07	-0,9	
Хвороби по лінії матері			0,24
ні	0,06	0,9	
так	0,17	-2,4	
Кашель:			0,20
сухий	0,02	-0,5	
вологий	0,18	2,6	

Процес розпізнавання, тобто вирішення поставленого альтернативного завдання, зводиться до послідовного додавання діагностичних коефіцієнтів ознак, наявних у хворого, починаючи з тих, котрі мають найбільшу інформативність. Після кожного акту додавання поточний результат порівнюється з розрахованими порогоми. Додавання здійснюється з урахуванням знака ДК («+» чи «-»). При досягненні одного із граничних значень діагностичну процедуру припиняють.

Для автоматизації послідовної діагностичної процедури за даними розробленої діагностичної таблиці у програмі «MS Excel 2007» [17] з використанням вбудованих математичних і логічних функцій створили автоматизовану електронну таблицю, що суттєво спрощує процедуру ухвалення рішення лікарем (рис. 1).

№ ознаки	Показник	ДК	Наявність ознаки: 1-Е, 0 - немає	Бали
1	Наявність задишки			
	ні	-5,8	1	-6,8
	так	6,2	0	0,0
2	Наявність алергічного риніту			
	ні	4,4	1	4,4
	так	-8,3	1	-8,3
3	Епізоди утруднення дихання вночі:			
	ні	1,9	1	1,9
	так	-2,6	1	-2,6
4	Хвороби на 1му році життя:			
	ГРВІ	1,5	0	0,0
	Атопічний дерматит	-6,4	0	0,0
	Дизбактеріоз	2,6	1	2,6
	Пневмонія	2,6	0	0,0
	Стеноз, ларингіт	2,6	0	0,0
5	Напади ядухи:			
	ні	1,2	0	0,0
	так	-3,4	1	-3,4
6	Помешкання:			
	сухе	0,8	0	0,0
	вологе	-5,1	0	0,0
7	Свербіння в носі:			
	ні	0,7	0	0,0
	так	-3,7	1	-3,7
8	Кашель:			
	більше вночі	-4,4		0,0
	більше вдень	0,7		0,0
9	ГРВІ:			
	до 3 разів на рік	2,6		0,0
	більше 3 разів на рік	-0,9		0,0
10	Хвороби по лінії матері:			
	ні	0,9		0,0
	так	-2,4		0,0
11	Кашель:			
	сухий	-0,5		0,0
	вологий	2,6		0,0
	Хворий С.А., 2007 р.н.			
	0,05	альфа	бета	
	0,02	Сума		
	Результат 16,8	Пороги		-15,9
	Бронхіальна астма			-12,9

Рис. 1. Діагностична таблиця для використання у програмі «MS Excel».

Алгоритм дії діагностичної таблиці: за значеннями α і β , які задав лікар, обчислюються величини нижнього і верхнього порогів ухвалення рішення. Під час обробки анкети конкретного хворого у клітинці «Наявність ознаки» послідовно зверху вниз заносяться цифри: «1» – якщо ознака наявна, «0» – якщо ознака відсутня (за відсутності ознаки допускається клітинки взагалі пропускати). Після кожного введення відбувається автоматичне визначення накопиченої алгебраїчної (тобто з урахуванням знака) кількості балів, що відразу автоматично порівнюється із величинами порогів. Якщо кількість балів досягає порога А, у клітинці колонки «Результат» з'являється напис «бронхіт», під час досягнення порога В – напис «бронхіальна астма». Після цього згідно з вимогами методу послідовної діагностичної процедури заповнення таблиці припиняється. У випадку, коли при повному заповненні таблиці жоден із порогів не досягнуто, у відповідній клітинці, як і до початку процедури, з'являється напис «діагноз не встановлено». Для зручності дослідника зміст клітинки «Результат» дублюється у першому рядку («шапці») таблиці.

Диференційну діагностику за допомогою таблиці здійснюють шляхом алгебраїчного підсумування діагностичних діапазонів ознаки до досягнення діагностичного порога. Для 95% рівня надійності таким порогом буде сума 12,9 зі знаком мінус (-) для БА, 16,8 зі знаком плюс (+) – для РОБ.

Якщо діагностичний поріг не досягнуто (сума діагностичних критеріїв $< -12,0$), то діагноз не визначено. При невизначеному діагнозі (сума діагностичних критеріїв не досягає діагностичного порога) для уточнення діагнозу слід виконати поглиблене лабораторно-функціональне обстеження.

Якість діагностичної таблиці (адекватність моделі) перевіряли на контрольній групі із 30 осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої пульмонології й алергології. Таблиці для кожного пацієнта заповнювали під час госпіталізації, остаточний діагноз верифікували й перевіряли під час виписування. Результати перевірки якості діагностики наведено у таблиці 2.

Отже, для методу характерні такі значення оцінок якості: чутливість – 93,8%, специфічність – 100%, безпомилковість (точність) – 86,7%, хибна негативна відповідь – 0,0%, хибна позитивна відповідь – 0,0%. Для БА точність становить 93,8%, а для РОБ – 78,6%, що певним чином пов'язано із тим, що серед дітей із РОБ можуть бути хворі, яких варто вважати групою ризику розвитку БА, та і в подальшому їм необхідне спостереження.

Таблиця 2

Результати перевірки якості діагностичної таблиці

Групи хворих	Вірні діагнози		Хибнопозитивні діагнози		Хибнонегативні діагнози		Невизначені діагнози		Точність діагностики, %
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Хворі на РОБ (n=14)	11	78,6	0	0	0	0	3	21,4	78,6
Хворі на БА (n=16)	15	93,7	0	0	0	0	1	6,3	93,7
Загалом (n=30)	26	86,7	0	0	0	0	4	13,3	86,7

Зауважимо, що навіть при невизначеності діагнозу після застосування запропонованого алгоритму величина сумарного діагностичного коефіцієнта та її наближення до одного з порогів дає уявлення про захворювання та спрямовує дії лікаря на подальші лабораторно-функціональні обстеження.

Висновки

Використання розробленої діагностичної моделі для

диференційної діагностики БА і РОБ сприятиме ранній постановці діагнозу, плануванню подальших лікувально-профілактичних заходів і запобіганню трансформації обструктивних бронхітів у бронхіальну астму. Використання створених алгоритму та діагностичної моделі для диференційної діагностики рецидивуючих форм обструктивного бронхіту та бронхіальної астми дозволяє в більш ранні терміни встановити діагноз, а отже, своєчасно призначити адекватну терапію.

Список літератури

1. Ласиця О.Л. Алергологія дитячого віку / О.Л. Ласиця, Т.С. Ласиця, С.М. Недільська. – К.: Книга плюс, 2004. – 368 с.
2. Перцева Т.А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т.А. Перцева, Е.А. Лихолат, Е.В. Гуржий // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. – №3. – С. 16–18.
3. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2010. – №5–6 (34–35). – С. 56–63.
4. Статистично-аналітичний довідник: стан здоров'я 0–17 років включно в Україні та надання їм медичної допомоги за 2006–2008 рр. / гол. ред. В.М. Князевич – К.: Поліум, 2009. – 191 с.
5. Уманець Т.Р. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2009. – №4. – С. 14–17.
6. Процюк Т.Л. Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей / Т.Л. Процюк // Клиническая педиатрия. – 2009. – №5(20). – С. 5–7.
7. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М. Е. Дрожжев [и др.] // Пульмонология. – 2002. – №1. – С. 31–34.
8. Зубаренко А.В. Основные принципы этиопатогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома у детей / А.В. Зубаренко, О.А. Портнова, Т.В. Стоева // Здоровье ребенка. – 2007. – №4 (7). – С. 12–15.
9. Арестова Н.Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.00 «Педиатрия». – М., 2009. – 20 с.
10. Причины гиподиагностики бронхиальной астмы у детей / Никифорова С.А. [и др.] // XIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – СПб., 2003. – С. 96.
11. Беш Л.В. Аналіз діагностичних і лікувальних помилок у дитячій алергології / Л.В. Беш // Здоровье ребенка. – 2007. – №4. – С. 69–72.
12. Гнатейко О.З. Деякі аспекти проблеми діагностики бронхіальної астми у дітей [Текст] / О.З. Гнатейко, О.М. Садова // Здоровье ребенка. – 2009. – №5. – С. 118–122.
13. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: сложности диагностики / Н.П. Княжеская // Атмосфера: Пульмонология и алергология. – 2011. – №1. – С. 30–32.
14. Речкина Е.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей и ее гиподиагностика / Е.А. Речкина // Перинатология та педиатрия. – 2012. – №4 (52). – С. 80–84.
15. Экспертная оценка качества и оптимизация диагностики бронхиальной астмы в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях / В.В. Мещеряков [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – №2 (3). – С. 17–23.
16. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
17. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Марион, 2000. – 320 с.
18. Линский И.В. Метод оценки предрасположенности к психическим и поведенческим расстройствам вследствие употребления психоактивных веществ / И.В. Линский // Украинский вісник психоневрології. – 2000. – Т. 8, вип. 1. – С. 60–63.
19. Багдасарова І.В. Диференціальна діагностика захворювань нирок із еритроцитурією у дітей шляхом використання алгоритму клініко-лабораторних критеріїв / І.В. Багдасарова, Т.В. Буднік // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №3 (43). – С. 84–88.

Відомості про авторів:

Костроміна В.П., д. мед. н., професор, зав. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Речкіна О.О., д. мед. н., пров. наук. співроб. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Куц В.В., ст. наук. співроб. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Дорошенкова А.С., мол. наук. спів роб. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Мельник К.О., мол. наук. співроб. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Стриж В.О., к. мед. н., ст. наук. співроб. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Ярошук Л.Б., к. мед. н., ст. наук. співроб. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Промська Н.В., зав. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Кравцова О.М., лікар відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Надійшла в редакцію 05.07.2013 р.



О. Д. Кузнєцова, С. М. Недельська, О. Б. Приходько, І. А. Кізілова, О. О. Шевченко

Взаємозв'язок виникнення симптоматики у дітей із сезонною алергією та рівня аероалергенів в атмосферному повітрі м. Запоріжжя

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: сезонна алергія, аероалергени, сенситизація, діти.

Виконали дослідження з удосконалення діагностики сезонної алергії з пилково-грибковою гіперчутливістю, додатково використовуючи результати аеробіологічного моніторингу. Спільно з фахівцями кафедри медичної біології запатентували пристрій для вловлювання спор і пилку, котрий працює як пилесос: засмоктує повітря зі швидкістю 10 л/хв, що крізь вузьку щілину розміром 14×2 мм потрапляє на липучу стрічку, оброблену воском і вазеліном. Встановлена залежність між сезонною симптоматикою та рівнем аероалергенів в атмосферному повітрі відкриває нові можливості діагностики, профілактики й лікування сезонної алергії. Визначили, що збереження сезонної симптоматики у листопаді може бути зумовлене сенситизацією до алергенів плісневих грибів і потребує шкірного алерготестування з ними. На популяційному рівні аеробіологічний моніторинг допомагає уточнити особливості сезонної симптоматики у дітей і доповнює традиційні методи алергодіагностики. Видовий склад мікоспор в атмосферному повітрі свідчить про потребу розширення діагностичної панелі грибкових алергенів і подальшого вивчення проблеми грибкової алергії.

Взаимосвязь возникновения симптоматики у детей с сезонной аллергией и уровнем аэроаллергенов в атмосферном воздухе г. Запорожья

Е. Д. Кузнєцова, С. Н. Недельская, А. Б. Приходько, И. А. Кизилова, Е. А. Шевченко

Провели исследование по усовершенствованию диагностики сезонной аллергии с пылевой и грибковой гиперчувствительностью, дополнительно используя результаты аэриобиологического мониторинга. Совместно со специалистами кафедры медицинской биологии запатентовано устройство для улавливания спор и пыльцы, которое работает как пылесос: засасывает воздух со скоростью 10 л/мин, которое сквозь узкую щель размером 14×2 мм попадает на клейкую ленту, обработанную воском и вазелином. Установленная зависимость между сезонной симптоматикой и уровнем аэроаллергенов в атмосферном воздухе открывает новые возможности диагностики, профилактики и лечения сезонной аллергии. Установлено, что сохранение сезонной симптоматики в ноябре может быть обусловлено сенситизацией к аллергенам плесневых грибов и требует проведения кожного алерготестирования с ними. На популяционном уровне аэриобиологический мониторинг помогает уточнить особенности сезонной симптоматики у детей и дополняет традиционные методы алергодиагностики. Видовой состав микоспор в атмосферном воздухе свидетельствует о необходимости расширения диагностической панели грибковых аллергенов и дальнейшего изучения проблемы грибковой аллергии.

Ключевые слова: сезонная аллергия, аэроаллергены, сенситизация, дети.

Interrelation of symptoms in children with seasonal allergy and aeroallergens level in atmospheric air of Zaporozhye

O. D. Kuznetsova, S. M. Nedelskaya, O. B. Prikhodko, I. A. Kizilova, O. O. Shevchenko

Research on improving diagnostics of seasonal allergies from pollen, fungal hypersensitivity with additional application of results aerobiological monitoring results. In collaboration with specialists from the Department of Medical Biology, device that works like a vacuum cleaner sucks in air at 10 l / min, which is through a narrow slit size of 14 × 2 mm falls on the sticky tape treated with wax and vaseline for capture spores and pollen was patented. The dependence between seasonal symptoms and the level aeroallergens in the air discover new possibilities of diagnosis, prevention and treatment of seasonal allergies. Found that persistent of seasonal symptomathy in November may be caused by the sensitization to the mycelial fungus allergens and needs a skin test diagnostic. At the population level aerobiological monitoring helps to clarify the characteristics of seasonal symptoms in children and complement traditional methods of diagnostics. Species composition of micospors in the air suggests the need for expansion of diagnostic panel of fungal allergens and further study the problem of fungal allergy.

Key words: seasonal allergy, aeroallergens, sensitization, children.

Наявність високих рівнів пилку і спор в атмосферному повітрі є основним фактором, що зумовлює зростання поширення та важких форм сезонної алергії (СА) [11]. Концентрація спор грибів і пилку рослин значно вища в індустріальних районах міста у порівнянні з екологічно безпечними [12]. Однак навіть при рівній кількості аероалергенів у повітрі поліноз удвічі частіше виникає у людей, які живуть поблизу автомобільних доріг, ніж у глибині мікрорайонів [2]. Всесвітнє потепління

призводить до збільшення тривалості палінації рослин і вегетації грибів, підвищення середньорічної концентрації аероалергенів, зумовлюючи тривалі загострення у сенситизованих пацієнтів [1,12].

Учені вже давно обговорюють питання про взаємозв'язок рівня аероалергенів (пилку і спор) в атмосферному повітрі із сезонною симптоматикою. Так, дослідження засвідчили, що найбільша кількість госпіталізацій і смертей від бронхіальної астми (БА) припа-

дає на липень-вересень, коли рівні спор грибів і пилку значно перевищують порогові. При концентрації пилку злаків понад 100/м³ різко збільшується рівень звернень пацієнтів по швидку медичну допомогу [7]. Однак таких робіт ще недостатньо, що вимагає від науковців подальших розробок у цьому напрямку. Крім того, результати деяких досліджень суперечливі. Наприклад, R. Dales (2003) довів, що рівень звернень по медичну допомогу через загострення БА залежить від умісту спор грибів, а не пилку, оскільки вони мають більший алергійний потенціал, а R. Newsona (2000) взагалі не виявив кореляції між концентрацією аероалергенів і зверненнями по медичну допомогу [6,10].

Учені відзначають, що порогові рівні для *Alternaria* дорівнюють 80–100 спор/м³, а для *Cladosporium* – майже 2800–3000 спор/м³ [9]. Загальну кількість спор вважають високою при кількості від 1400 до 4000/м³ [11]. Для трав і злаків граничним вважають рівень від 22 до 50–60 зерен у м³, для дерев – 100 зерен/м³, для амброзії та інших смітникових трав – 30 зерен/м³ [4,8]. К. Piotrowska (2006) спостерігала початок проявів алергії до трав із вмістом пилку 10–50 зерен/м³, а у деяких пацієнтів – при 70 зерен/м³ [11].

Важливо відзначити, що між підвищенням рівня пилку та спор у повітрі та виникненням симптомів минає кілька днів (так званий «чистий період»), коли аероалергени затримуються у нижніх шарах атмосфери. Це створює сприятливі умови для розробки профілактичних заходів із запобігання загостренням сезонних астми та риніту [5].

Отже, питання зв'язку між клінічними проявами та наявністю спор і пилку у повітрі залишається відкритим і потребує уточнення.

Мета роботи

Удосконалення діагностики СА з пилково-грибковою гіперчутливістю при додатковому використанні результатів аеробіологічного моніторингу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні застосували волюметричний метод аеробіологічного моніторингу, що дозволяє визначити видовий склад пилку та спор грибів та їхню концентрацію за певний проміжок часу (2 години, доба, тиждень).

Спільно з фахівцями кафедри медичної біології ЗДМУ запатентували пристрій уловлювання спор і пилку, котрий працює як пилосос: засмоктує повітря зі швидкістю 10 л/хв, яке крізь вузьку щілину розміром 14×2 мм потрапляє на липучу стрічку, оброблену воском і вазеліном. Один оберт барабана відповідає 1 тижню спостереження. Потім барабан замінюють, а стрічку нарізають на відрізки 48 мм (відповідає 1 добі), фар-

бують і накривають покривним склом. Видовий склад і кількість зерен пилку та спор рахують за допомогою мікроскопу зі збільшенням ×400, беручи до уваги коефіцієнт виправлення методом «однієї поздовжньої лінії» за формулою [3]:

$$C = N \times W/D \times 1/V,$$

де С – концентрація пилку (спор) у м³;

N – кількість зерен/спор, що підрахована на лінії;

W – ширина одного зразка (14 мм);

D – діаметр поля зору лінзи об'єктива (0,48 мм);

V – сумарний об'єм пропомпованого повітря (14,4 м³);

Результат представлений у кількості зерен/спор на 1 м³/добу. Для вивчення кореляційних зв'язків між рівнем аероалергенів і сезонною симптоматикою проаналізували журнали обліку викликів восьми підстанцій швидкої медичної допомоги, котрі зберігаються на головній підстанції Запоріжжя. Брали до уваги загальну кількість за добу викликів пацієнтів із діагнозами бронхіальної астми й полінозу у період із 1 серпня до 30 жовтня 2006 року.

Результати та їх обговорення

На рис. 1 наведені графіки викликів швидкої медичної допомоги (ШМД) та рівень пилку рослин. Для наочності концентрація пилку зменшена у 10 разів.

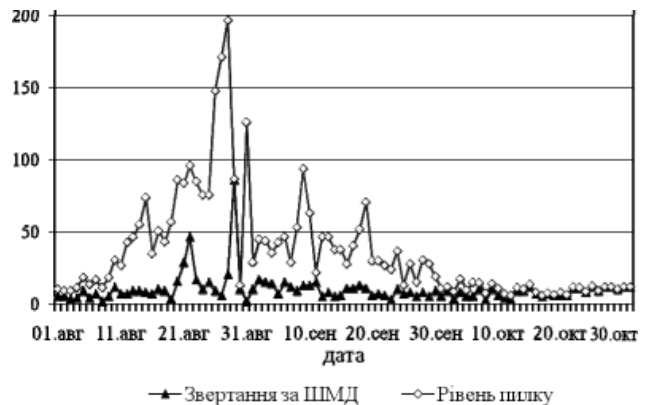


Рис. 1. Звернення по ШМД хворих на БА пацієнтів м. Запоріжжя.

Після кореляційного аналізу встановили залежність між двома показниками, що є достовірною, коли симптоми запізнюються на 1–2 дні (табл. 1).

У 2007 році у зв'язку з масовим загостренням сезонної алергії у серпні-вересні 2006 року всі лікувально-профілактичні заклади Запоріжжя щотижня подавали звіти до міських органів управління охорони здоров'я щодо кількості пацієнтів із загостреннями алергічних захворювань (БА, ринокон'юнктивіту, полінозу), які звертались по медичну допомогу або яких госпіталізували у звітний період. Виявили переважно сильний прямий

Таблиця 1

Зв'язок між рівнем пилку та звернення по ШМД

Статистичні показники	Пилко + симптоми день у день	Пилко + симптоми через 1 день	Пилко + симптоми через 2 дні	Пилко + симптоми через 3 дні	Пилко + симптоми через 4 дні
Коефіцієнт Спірмана	+0,14	+0,28	+0,23	+0,15	+0,09
p	0,17	0,007	0,02	0,16	0,39

достовірний зв'язок між сезонними симптомами БА, сезонного алергічного риніту (САР) і рівнем пилку рослин, спор грибів і загальною концентрацією аероалергенів ($r=+0,67-0,85$, $p<0,05$).

Так, максимальна кількість звернень припадала на останній тиждень серпня та першу половину вересня, що відповідає результатам аеробіологічного моніторингу, адже у цей період кількість аероалергенів також була найвищою.

У 2009 році 32 пацієнтам із пилковою алергією видали щоденник спостереження за сезонними симптомами, котрий вони заповнювали самостійно або з батьками щодня ввечері. У щоденнику записували наявність і важкість симптомів із боку верхніх і нижніх дихальних шляхів (свербіння носа, назальна обструкція, чхання, виділення з носа – 4 назальних симптоми; свербіння м'якого піднебіння, очей, почервоніння очей та слезотеча – 4 екстраназальних симптоми). Діти з чіткими анамнестичними даними й аеробіологічними підтвердженнями провідної ролі смітникових трав у загостренні САР і БА заповнювали щоденник переважно у серпні-вересні. Потрібно відзначити, що сумлінно щоденник вели лише 13 хворих.

За результатами спостережень і оцінки кореляційних зв'язків за допомогою непараметричного критерію Спірмана виявили, що між динамікою добових балів симптомів і концентрацією пилку рослин у серпні-вересні існує кореляційний зв'язок середньої сили ($r=+0,31$, $p<0,05$).

Чотирирічне аеробіологічне моніторування вмісту пилку рослин і спор грибів дозволило скласти календар цвітіння рослин (табл. 2), визначити основні мікроміцети – продуценти спор в атмосферне повітря м. Запоріжжя, дослідити періоди максимальної вегетації.

Таблиця 2

Календар цвітіння рослин у м. Запоріжжя

Рослина	Терміни цвітіння	Рослина	Терміни цвітіння
В'яз	25 березня – 20 квітня	Сосна	12 травня – 27 травня
Тополя	27 березня – 27 квітня	Ялина	12 травня – 27 травня
Клен	3 квітня – 1 травня	Злакові	14 травня – 7 липня
Береза	5 квітня – 10 травня	Айлант	20 травня – 18 червня
Верба	11 квітня – 26 травня	Кропива	24 травня – 26 липня
Горіх	26 квітня – 22 травня	Лободові	20 липня – 25 вересня
Ясен	27 квітня – 9 травня	Полин	26 липня – 25 вересня
Дуб	28 квітня – 25 травня	Амброзія	2 серпня – 7 жовтня
Шовковиця	7 травня – 5 червня		

У всі місяці концентрація спор грибів значно перевищувала рівень пилку рослин, найбільшу кількість мікроміцетів визначили восени. Відзначимо, що в листопаді у повітрі були наявні лише спори грибів, які у деякі дні сягали клінічно значущих значень.



Рис. 2. Середньомісячні концентрації спор грибів (у м³) атмосферного повітря м. Запоріжжя.

Як видно з рис. 2, високий рівень спор мікроміцетів (більше ніж 1500–2000 спор/м³/добу) міститься в атмосфері протягом теплого періоду року (з травня до жовтня), їхня кількість варіювала від кількох десятків до тисяч в 1 м³.

Основними представниками мікроміцетів в атмосферному повітрі у 2009 році залишаються *Alternaria* та *Cladosporium* (8,3% та 69% усього повітряного спектра відповідно) (рис. 3).

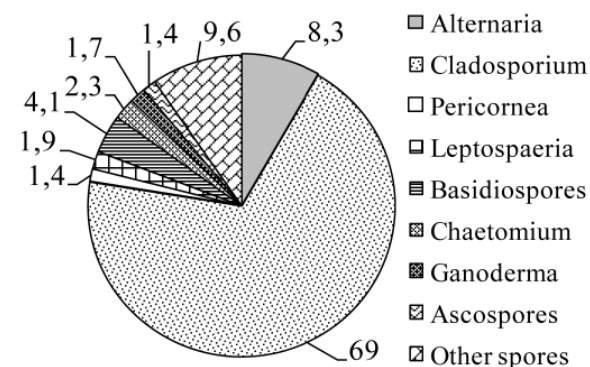


Рис. 3. Видовий склад спор грибів в атмосферному повітрі м. Запоріжжя у 2009 році (у %)

Перші випадки підвищення рівня спор *Alternaria* визначили наприкінці квітня (27.04) та на початку травня, коли концентрація сягала 300–400 спор/м³ і зберігалась високою (понад 100) до середини жовтня. Щодо *Cladosporium*, то рівень спор цього виду грибів зазнавав найбільшого розмаху (7000 спор).

Наводимо результати індивідуального аналізу можливих етіологічних чинників сезонних симптомів з урахуванням аеробіологічного моніторингу.

Приклад 1. Максим Р., 1996 р.н. Клінічний діагноз: алергічний персистуючий риніт, важкий перебіг, гіперчутливість до пилкових і грибкових алергенів; мікоз гладкої шкіри. Перебуває під спостереженням із 2007р.

З анамнезу відомо, що симптоми риніту з'являються зазвичай у квітні й зберігаються протягом теплої пори

року (до середини листопада) з максимумом у квітні та серпні. Погіршення стану відбувається після дощу й у тривалі сонячні спекотні дні. Наприклад, у 2009 році симптоми мали місце після тривалих злив у перші дні травня (з 1 до 7). Результати шкірного алерготестування: кукурудза – 3 мм, циклахена – 3 мм, береза – 5 мм, соняшник – 5 мм, *Alternaria* – 5 мм, *Cladosporium* – 5 мм. Патч-тести: *Alternaria* ++, *Cladosporium* + через 48 годин.

За результатами аеробіологічного моніторингу, строки цвітіння берези в середньому припадають на період з 5 квітня до 10 травня. Соняшник, кукурудза цвітуть у липні-серпні, а циклахена є смітником травою, і строки її палінації збігаються з амброзією, полином і лободю. У 2009 році завершення цвітіння берези припало на кінець квітня, а у травневі свята пройшли зливи, після яких різко підвищилась концентрація спор *Alternaria*. У червні й у жовтні-листопаді клінічно значущою була лише концентрація спор грибів.

Враховуючи строки палінації та вегетації, можна зробити висновок, що у цього пацієнта провідними етіологічними чинниками загострення симптоматики та її тривалого персистування є грибові алергени.

Приклад 2. Хворий В'ячеслав О., 2002 р.н. Клінічний діагноз: алергічний інтермітуючий риніт, кон'юнктивіт, легкий перебіг, гіперчутливість до пилоквих алергенів.

Анамнестичні дані: батьки повідомляють, що вже третій рік поспіль симптоми у хлопчика з'являються в перших числах серпня й періодично виникають протягом наступних двох місяців. Результати шкірного алерготестування: амброзія – 10 мм, кукурудза – 3 мм. Тести з грибковими алергенами (прик, внутрішньошкірні та патч) негативні. За результатами аеробіологічного моніторингу, строки цвітіння амброзії припадають на серпень-вересень, що збігається з клініко-анамнестичними даними.

Висновки

Встановлена залежність між сезонною симптоматикою та рівнем аероалергенів в атмосферному повітрі відкриває нові можливості діагностики, профілактики та лікування СА.

Збереження сезонної симптоматики у листопаді може бути зумовлене сенситизацією до алергенів плісневих грибів і потребує шкірного алерготестування з ними.

На популяційному рівні аеробіологічний моніторинг допомагає уточнити особливості сезонної симптоматики у дітей і доповнює традиційні методи алергодіагностики.

Видовий склад мікоспор в атмосферному повітрі свідчить про потребу розширення діагностичної панелі грибкових алергенів та подальшого вивчення проблеми грибкової алергії.

Список літератури

1. Морозова О.В. Оценка аэропалликации в регионе / О.В. Морозова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, №2. – С. 164.
2. Передкова Е.В. Пыльцевая аллергия / Е.В. Передкова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 12–23.
3. Соколов С.М. Организация стационарных и временных точек мониторинга пыльцы растений и спор грибов в атмосферных аэрозолях / С.М. Соколов, Т.Е. Науменко, Т.Д. Гриценко. – Минск, 2006. – 14 с.
4. Abreu I. Airborne Poaceae pollen in Porto (Portugal) and allergenic profiles of several grass pollen types / I. Abreu, N. Ribeiro, H. Ribeiro // Aerobiologia. – 2008. – Vol. 24. – P. 133–140.
5. Correlation between Chenopodiaceae/Amaranthaceae pollen counts and allergic symptoms in Salsola kali monosensitized patients / C. Colás, S. Monzón, M. Venturini [et al.] // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 15, №4. – P. 254–258.
6. Di'az J. Short-term effects of pollen species on hospital admissions in the city of Madrid in terms of specific causes and age/ J. Di'az, Cr. Linares, T. Aurelio // Aerobiologia. – 2007. – Vol. 23. – P. 231–238.
7. Docampo S. Risk of pollen allergy in Nerja (southern Spain): a pollen calendar / S. Docampo, M. Recio, Tr. M. Mar // Aerobiologia. – 2007. – Vol. 23. – P. 189–199.
8. Grinn-Gofron A. Selected airborne allergenic fungal spores and meteorological factors in Szczecin, Poland, 2004-2006 / A. Grinn-Gofron, Mika Aneta // Aerobiologia. – 2008. – Vol. 24. – P. 89–97.
9. Piotrowska K. The effect of meteorological factors on the start of the grass pollen season in Lublin in the years 2001–2004 / K. Piotrowska // Acta Agrobotanica. – 2006. – Vol. 59, №1. – P. 365–372.
10. Teranishi H. Global warming and the earlier start of the Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan / H. Teranishi, T. Katoh, K. Kenda // Aerobiologia. – 2006. – Vol. 22. – P. 91–95.
11. Waisel Y. Airborne pollen, spores, and dust across the East Mediterranean Sea / Yoav Waisel, Eli Ganor, Valentina Epshtein // J. Aerobiologia. – 2008. – Vol. 24, №3. – P. 35–36.
12. Wu Yi-Hua Characteristics, determinants, and spatial variations of ambient fungal levels in the subtropical Taipei metropolis / Yi-Hua Wu, Chan Chang-Chuan, Rao Carol Y. // Atmospheric Environment. – 2007. – Vol. 41, №12. – P. 2500–2509.

Відомості про авторів:

Кузнєцова О.Д., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Приходько О.Б., к. фарм. н., каф. медбіології, паразитології та генетики ЗДМУ.
Кізілова І.А., лікар алергологічного відділення.
Шевченко О.О., лікар алергологічного відділення.

Надійшла в редакцію 16.09.2013 р.



У. І. Марусик, О. В. Макарова

Показники клітинного імунітету крові у хворих на бронхіальну астму дітей, враховуючи астма-фенотипи

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, CD, лімфоцити, астма-фенотипи.

Обстежили 38 школярів з atopічним і 25 дітей із неатопічним фенотипами бронхіальної астми. У пацієнтів з atopічним астма-фенотипом виявили чітку тенденцію до підвищеного відносного вмісту CD₄ у периферичній крові, що опосередковано вказує на еозинофільний тип запального процесу у бронхах. Майже у кожній третій дитині, яка хвора на неатопічну астму, встановили знижений абсолютний рівень CD₂₂ (нижче ніж 0,48 Г/л), при цьому співвідношення шансів становило 2,0 (95% ДІ 1,1–3,6), що асоціювало з нейтрофіл-опосередкованою імунною відповіддю. Визначили клінічно-епідеміологічний ризик і діагностичну цінність окремих імунологічних показників для верифікації фенотипів бронхіальної астми.

Показатели клеточного иммунитета крови у больных бронхиальной астмой детей, учитывая астма-фенотипы

У. И. Марусик, О. В. Макарова

Обследовали 38 школьников с atopическим и 25 детей с неатопическим фенотипами бронхиальной астмы. У пациентов с atopическим астма-фенотипом обнаружили отчетливую тенденцию к повышенному относительному содержанию CD₄ в сыворотке крови, что косвенно указывает на эозинофильный тип воспалительного процесса в бронхах. Практически у каждого третьего ребенка, больного неатопической астмой, отметили сниженный уровень CD₂₂ (ниже 0,48 Г/л), while the odds ratio was 2.0 (95% CI 1,1-3,6), which was associated with neutrophil-mediated immune response. Defined clinical and epidemiological risk and the diagnostic value of some immunological parameters to verify the phenotypes of asthma.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, CD, лимфоциты, астма-фенотипы.

Indicators of blood cell immunity in children with bronchial asthma, with asthma-phenotype

U. I. Marusyk, O. V. Makarova

Examined 38 schoolchildren with atopical and 25 children with non-atopical asthma phenotypes. In patients with atopical asthma phenotype revealed a clear trend towards an increased relative content of CD₄ in the serum, which indirectly indicates the type of eosinophilic inflammation in the bronchial tubes. Almost every third child with non-atopical asthma, observed, reduced levels of CD₂₂ (below 0.48 g/l), while the odds ratio was 2.0 (95% CI 1,1-3,6), which was associated with neutrophil-mediated immune response. Defined clinical and epidemiological risk and the diagnostic value of some immunological parameters to verify the phenotypes of asthma.

Key words: bronchial asthma, children, CD, lymphocytes, asthma-phenotypes.

Попри багаторічні дослідження бронхіальної астми (БА), котрі виконані міжнародною спільнотою науковців, питання підвищення ефективності лікування цього захворювання у дітей залишається актуальними. Згідно з Глобальною стратегією лікування та профілактики БА [1], адекватна терапія дозволяє контролювати клінічні прояви хвороби. Однак у певній частині хворих (за даними різних авторів, у 70–95%) [2,3] розвивається астма, що тяжко піддається лікуванню. Неefективність інгаляційних глюкокортикостероїдів, що є основою базисної терапії БА [4,5], зумовлена, мабуть, наявністю різних фенотипів цього захворювання [6–9], зокрема atopічного й неатопічного.

Отже, призначаючи контрольну терапію астми у дітей, необхідно враховувати наявність її фенотипів, що відрізняються неоднорідними механізмами розвитку захворювання, але мають майже однакові клінічні симптоми [10]. Виходячи із зазначеного, врахування показників клітинної ланки імунної системи у периферичній крові дітей, що показують патогенетичні механізми реалізації БА [11], дозволить ідентифікувати певний її фенотип, відповідно до цього персоналізувати терапію астми, а

отже, й підвищити ефективність лікування цього захворювання.

Мета роботи

Оцінити показники клітинної ланки імунної системи у дітей шкільного віку для верифікації фенотипів atopічної та неатопічної бронхіальної астми, персоналізації терапії та покращення результатів лікування.

Пацієнти і методи дослідження

В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці комплексно обстежили 64 дітини шкільного віку, які хворі на БА. Серед пацієнтів виділили на дві клінічні групи залежно від фенотипу астми. До першої (I) клінічної групи увійшли 38 пацієнтів, у яких визначався обтяжений алергологічний анамнез у родині та під час проведення внутрішньошкірних алергопроб із небактеріальними алергенами розмір папули перевищував 10,0 мм (фенотип atopічної БА). А 26 школярів, у яких алергологічний анамнез не був обтяженим і розмір папули не перевищував 5,0 мм, сформували другу (II) клінічну групу (неатопічна астма).

За основними клінічними характеристиками клінічні групи порівняння зіставлювані. Першу клінічну групу склали 28 хлопчиків (73,6%) і 10 дівчаток (26,4%). До другої групи увійшли 14 хлопців (53,8%, $P > 0,05$) і 12 дівчат (46,2,0%, $P > 0,05$). Середній вік хворих I групи становив $11,6 \pm 0,5$ року, а школярів II групи – $12,0 \pm 0,6$ року ($P > 0,05$). До складу першої клінічної групи увійшли 15 дітей (39,4%), мешканців міста, і 23 пацієнти (60,6%) із сільської місцевості. Другу групу сформували 7 осіб (26,9%), мешканців міст і селищ міського типу, і 19 хворих (73,6%, $P > 0,05$), які живуть у селах.

Згідно з класифікацією БА у дітей, що наведена у GINA-2006, та її наступними версіями [4,12], частково контрольовану БА визначили у 22 осіб (57,9%) із atopічною БА та у 14 школярів (42,3%) другої клінічної групи ($P > 0,05$). Неконтрольовану астму реєстрували у 14 осіб (36,8%) першої клінічної групи і 26 хворих (46,2%) із фенотипом неатопічної БА ($P > 0,05$).

За статтю, віком, місцем проживання та рівнем контролю захворювання клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялись.

Усім дітям виконували імунологічне дослідження крові II–III рівнів. Вміст Т-лімфоцитів (CD_3), Т-хелперів (CD_4), Т-кілерів/супресорів крові (CD_8) і В-лімфоцитів (CD_{22}) визначали методом імуофлуоресценції з використанням наборів моноклональних антитіл.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0., та з позиції клінічної епідеміології з визначенням чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ) тестів і позитивного (ВП+) та від'ємного (ВП-) відношення правдоподібності, а також з урахуванням абсолютного (АР), відносного (ВР) ризиків і співвідношення шансів (СП) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Критичний рівень значущості «Р» при перевірці статистичних гіпотез у дослідженні дорівнював 0,05.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників клітинної ланки імунітету у дітей із фенотипами atopічної та неатопічної БА засвідчив: у пацієнтів першої клінічної групи існує чітка тенденція до підвищення вмісту у периферичній крові Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій, функція яких асоціює з хелперною/індукторною (рис. 1).

Підвищений вміст CD_3 у периферичній крові (понад 22,0%) визначили у 95,4% дітей із atopічним астма-фенотипом і лише у 64,3% осіб II групи ($P < 0,05$). Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту Т-лімфоцитів периферичної крові у виявленні atopічного фенотипу БА щодо неатопічного варіанта такі: чутливість – 95,4% (95%ДІ 89,2–98,6), специфічність – 35,7% (95%ДІ 26,3–45,9), ВП+ – 1,4 та ВП- – 0,1. Підвищений до зазначеного вміст CD_3 у периферичній крові асоціював із ризиком наявності фенотипу atopічного БА: АР – 0,4, ВР дорівнював 5,2 (95% ДІ 4,4–6,0) при співвідношенні шансів 11,5 (95%ДІ 4,1–31,9).

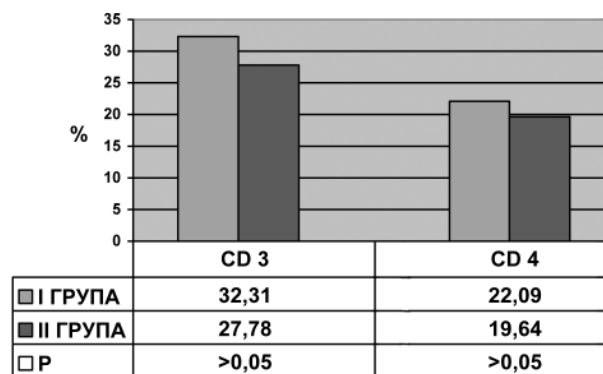


Рис. 1. Відносний вміст імунокомпетентних лімфоцитів і їх субпопуляцій (%) у дітей, які хворі на БА з різними фенотипами.

У більшості дітей з atopічною астмою реєстрували підвищений відносний вміст Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною/індукторною. Так, вміст CD_4 більше ніж 19,0% визначили у 15 дітей ($68,1 \pm 9,9\%$) першої клінічної групи та у 6 осіб ($42,8 \pm 13,2\%$, $P > 0,05$) із неатопічним фенотипом бронхіальної астми.

Середні значення вмісту Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із цитотоксичною/супресорною у груп порівняння майже не відрізнялись, але у дітей першої клінічної групи вони були дещо нижчими ($0,11 \pm 0,01$ Г/л та $0,12 \pm 0,03$ Г/л ($P > 0,05$)) відповідно).

Отримані результати збігаються з даними літератури, що вказують на провідну роль CD_4 у реалізації еозинофільного запалення в респіраторному тракті шляхом регуляції синтезу імуноглобуліну Е [13]. Отже, є підстави рекомендувати підхід у лікуванні atopічної астми, що спрямований на контроль еозинофіл-опосередкованого запального процесу в бронхах.

Оскільки під впливом Т-лімфоцитів-хелперів відбувається стимуляція В-лімфоцитів, які продукують імуноглобулін Е [14] та, ймовірно, запуск алергічного механізму розвитку запального процесу у бронхах, можна припустити, що його підвищений вміст у сироватці крові асоціює з активністю atopічної запальної відповіді організму, а зниження цих клітин опосередковано вказує на неатопічну імунну відповідь.

Встановили, що у дітей із неатопічною астмою наявна тенденція до зниженого вмісту цих лімфоцитів на відміну від хворих першої групи. Так, відносний вміст CD_{22} у периферичній крові осіб із неатопічним фенотипом БА дорівнював $0,5 \pm 0,3$ Г/л, а в пацієнтів першої групи – $0,6 \pm 0,2$ Г/л ($P > 0,05$). Варто зазначити, що показники абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові менше як 0,48 Г/л реєстрували майже у кожній другій дитині, яка хвора на неатопічну БА, на відміну від представників першої клінічної групи. Так, зазначений вміст CD_{22} у периферичній крові зафіксовано у 40,0% дітей другої клінічної групи і лише у 25,0% пацієнтів із atopічним астма-фенотипом ($P > 0,05$).

Знижений до названого рівня вміст CD_{22} асоціював із ризиком наявності неатопічного фенотипу БА: атри-

бутивний ризик – 0,17, відносний ризик – 1,3 (95% ДІ 0,9–2,1), при співвідношенні шансів 2,0 (95% ДІ 1,1–3,6). При цьому зниження абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів другої клінічної групи супроводжувалось такими показниками діагностичної цінності виявлення неатопічного астма-фенотипу: чутливість – 40,0% (95% ДІ 30,3–50,2), специфічність – 75,0% (95% ДІ 65,3–83,1), ВП+ – 1,6 та ВП- – 0,8.

Отже, чітка тенденція до зниження рівня CD₂₂ у периферичній крові дітей із неатопічним фенотипом бронхіальної астми вказує на ймовірне зменшення імуноглобуліну Е у цих пацієнтів та, відповідно, на реалізацію неатопічного (нееозинофільного, нейтрофільного) характеру запальної відповіді організму. Зазначені показники дозволяють персоналізувати лікувальну тактику у цих пацієнтів за рахунок препаратів, що контролюють нейтрофільну запальну відповідь, наприклад, метилксантинів [6].

Висновки

1. Враховуючи низьке відношення правдоподібності показників клітинної ланки імунної системи у дітей, їх недоцільно самостійно використовувати для верифікації атопічного й неатопічного фенотипів бронхіальної астми.

2. Підвищений відносний вміст Т-лімфоцитів із високою чутливістю (95,4%) та співвідношенням шансів 11,5 (95% ДІ 4,1–31,9) дозволяє діагностувати атопічний фенотип бронхіальної астми та рекомендувати персональний підхід у її лікуванні, що спрямований на контроль еозинофілопосередкованого запального процесу у бронхах.

3. Зниження рівня В-лімфоцитів у периферичній крові дітей із фенотипом неатопічної бронхіальної астми дозволяє персоналізувати лікувальну тактику у цих пацієнтів за рахунок препаратів, що контролюють нейтрофільну запальну відповідь.

Перспективні напрямки подальших досліджень. Оцінити показники гуморальної ланки імунної системи у дітей, які хворі на бронхіальну астму, з урахуванням атопічного й неатопічного астма-фенотипів.

Список літератури

1. Сучасні можливості вибору оптимальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, В.І. Бергтрам, І.З. Мушак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – №4 (13). – С. 24–26.
2. Локшина Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 94–97.
3. Влияние различных видов терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой / К.Е. Эфедринова, Л.С. Намазова, Ю.Г. Левина [и др.] // Леч. врач. – 2007. – №8. – С. 64–68.
4. Global strategy for asthma management and prevention National institutes of health. National heart, lung and blood institute. – Revised, 2008. – 116 p.
5. Todd G. High-dose inhaled fluticasone, adrenal crisis and a fatal accident inquiry / G. Todd // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol. 92, №4. – P. 372–373.
6. Безруков Л.О. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, №4. – С. 60–63.
7. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis / J.P. Guevara, F.M. Wolf, C.M. Grum [et al.] // BMJ. – 2003. – № 326. – P. 1308–1309.
8. Fanta C.H. Asthma / C.H. Fanta // New England Journal of Medicine. – 2009. – №306. – P. 1002–1014.
9. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children / F. Rusconi, C. Galassi, M. Forastiere [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175 – P. 16–21.
10. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Уманець Т.Р. // Перинатология и педиатрия – 2011. – №2 (46). – С. 69–71.
11. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset / F.B. Holguin, E.R.B. Bleecker, W.W.B. Busse [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – V.127, Is.6. – P. 1486–1493.
12. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р.
13. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S. Waserman, P. Nair, D. Snider [et al.] // Allergy, asthma and clinical immunology. – 2012. – V.8, Is.16. – P. 1–14.
14. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens / O.U. Soyer, M. Akdis, J. Ring [et al.] // Allergy. – 2013. – №68. – P. 161–170.

Відомості про авторів:

Марусик У.І., к. мед. н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, БДМУ.

Макарова О.В., к. мед. н., доцент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти БДМУ.

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.



С. М. Недельська, О. Д. Кузнецова, Н. М. Марчук, К. В. Раскіна, О. М. Даценко

Якість життя дітей, які хворі на алергічну патологію

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *якість життя, атопія, бронхіальна астма, сенситизація.*

Наведені результати дослідження якості життя дітей, які хворі на алергічну патологію із сезонними проявами, залежно від виду сенситизації (пилково-грибкова й ізольована пилкова). Виявили, що наявність грибкової сенситизації зумовлює важчі прояви сезонної атопії (у 2/3 дітей), неконтрольований перебіг астми (у 36% випадків) і тривалі загострення, що у порівнянні з пилковою алергією спричиняє суттєвіше зниження складових фізичного компонента якості життя за анкетною SF-36. Неконтрольований перебіг бронхіальної астми асоціюється із сенситизацією до грибів роду *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis* та *Aspergillus*. Тому вважаємо за потрібне впроваджувати оцінку якості життя у загальну практику алергологів.

Качество жизни детей, страдающих аллергической патологией

С. Н. Недельская, Е. Д. Кузнецова, Н. М. Марчук, К. В. Раскина, А. Н. Даценко

Приведены результаты исследования качества жизни детей, страдающих аллергической патологией с сезонными проявлениями, в зависимости от вида сенситизации (пыльцево-грибковая и изолированная пыльцевая). Обнаружили, что наличие грибковой сенситизации обуславливает более тяжелые проявления сезонной атопии (у 2/3 детей), неконтролируемое течение астмы (в 36% случаев) и длительные обострения, что по сравнению с пыльцевой аллергией вызывает более выраженное снижение составляющих физического компонента качества жизни по анкете SF-36. Неконтролируемое течение бронхиальной астмы ассоциируется с сенситизацией к грибам рода *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis* и *Aspergillus*. Поэтому считаем необходимым внедрение оценки качества жизни в общую практику аллергологов.

Ключевые слова: *качество жизни, атопия, бронхиальная астма, сенситизация.*

Quality of life in children with allergic disease

S. N. Nedelskaya, O. D. Kuznetsova, N. M. Marchuk, K. V. Raskina, O. M. Dacenko

This article presents the results of study of the life quality of children suffering from allergic disorders with seasonal displays, depending on the type of sensitization (pollen, fungal and pollen fenced). It was found that the presence of fungal sensitization causes more severe manifestations of atopy, seasonal 2/3 of children during asthma uncontrolled in 36% of cases and prolonged exacerbation compared with pollen allergy, causes a greater reduction in physical component constituting quality of life questionnaire SF-36. Uncontrolled bronchial astmi associated with sensitization to fungi genus *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis* and *Aspergillus*. Therefore, we consider it necessary to assess the implementation of the quality of life in general practice allergists.

Key words: *quality of life, atopy, bronchial asthma, sensitization.*

Клінічні особливості алергічних захворювань, необхідність тривалої терапії і періодичної госпіталізації формують у дитини стан постійного емоційного напруження, що погіршує перебіг основного захворювання, зумовлює негативне ставлення до лікування і призводить до зниження якості життя [2, 8].

Якість життя (ЯЖ) дітей з алергічною патологією (АП), у тому числі бронхіальною астмою (БА), – проблема, що потребує особливої уваги і зумовлена значними поширеністю та соціально-економічними втратами. Важливу роль в адаптації хворого на бронхіальну астму відіграє його ставлення до захворювання та лікування, що значно впливає на ефективність терапії. Відсутність знань про хворобу, навички самоконтролю, а також про фактори, котрі мають вплив на перебіг БА, – важливі чинники, що знижують ЯЖ дітей [3,4,12].

Існує кілька тлумачень поняття «якість життя». За визначенням ВООЗ, якість життя – це суб'єктивне сприйняття положення індивідуума в житті суспільства залежно від культурних особливостей і систем цінностей цього суспільства та у зв'язку з цілями, планами, можливостями особи і мірою загальної невлаштованості [WHO, 2013]. Запропоновані й інші визначення: якість

життя – це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного й соціального функціонування хворого, заснована на його суб'єктивній оцінці; ЯЖ – це описовий термін, що показує емоційне, соціальне і фізичне благополуччя людини і її здатність функціонувати зі звичайними життєвими завданнями [2].

Оцінка якості життя на сучасному етапі розвитку медицини є невід'ємною складовою обстеження хворих. Від того, як впливають атопічні захворювання на життя пацієнта, як дитина ставиться до своєї патології, залежатиме комплаєнс із лікарем і ефективність лікування [7]. Відомо, що тривала назальна обструкція здатна викликати зміни у ЦНС: головний біль, апатію, безсоння, зниження настрою та депресію, погіршити здатність до навчання [11].

ЯЖ дітей, які хворі на БА, алергічний риніт (АР) чи кон'юнктивіт (АК), залежить від важкості, тривалості та ступеня контролю над хворобою, а також від виду застосовуваної терапії. Показники якості життя пацієнтів, які мають контрольований перебіг бронхіальної астми та легкі симптоми з боку верхніх дихальних шляхів, достовірно не відрізняються від середніх показників у популяції. Відсутність контролю над захворюванням

призводить до обмеження фізичних можливостей, негативно впливає на психоемоційну сферу дітей і порушує емоційний стан батьків, обмежує їхній вільний час, знижує родинну активність і ЯЖ усіх членів сім'ї [5, 6, 9].

Основними методами визначення ЯЖ є опитувальники. Єдиних критеріїв оцінювання (як і стандартних норм) не існує; кожен опитувальник має свої критерії і шкалу оцінювання. Опитувальники дозволяють лише виявити тенденції у зміні якості життя певних груп респондентів. Розрізняють загальні (використовуються під час усіх хвороб) і спеціальні (наприклад, для хворих на БА, АР, ревматоїдний артрит) опитувальники [10]. Поняття про «якість життя» почали розробляти закордонні науковці, а тому оригінальні версії опитувальників зазвичай англійською мовою. В Україні крім SF-36 такі опитувальники поки широко не впроваджені й не адаптовані [1]. Останнім часом у практиці використовують також астма-контроль тест.

В Україні визначення показників ЯЖ дітей, які хворі на БА й АР, широко не використовується у науці та практиці.

Мета роботи

Визначити якість життя дітей, які хворі на алергічну патологію із сезонними проявами (СА), залежно від виду сенситизації (пилково-грибкова й ізольована пилкова).

Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 154 пацієнти, мешканці Запоріжжя, які мали сезонні прояви АР із чи/без супутньої БА віком від 4 до 17 років (середній вік – 12,3±0,27). Контрольну групу склали 16 дітей 1 і 2 груп здоров'я, середній вік яких становив 12,56±0,78. Групи стратифіковані за статтю та віком (відмінності незначущі, $p=0,47$ і $0,76$ відповідно). За результатами шкірного алерготестування пацієнти поділені на 2 групи: 1 група (основна) – 100 дітей, які мали сезонні прояви алергії з гіперчутливістю до пилоквіткових і грибкових алергенів; 2 група (порівняння) – 54 дитини із СА, які мали винятково пилкову сенситизацію. Сформовані групи хворих достовірно не відрізнялись за віком, статтю, наявністю супутньої БА і тривалістю основного захворювання (вірогідність похибки – $p>0,95$).

Діагностували АР відповідно до рекомендацій Міжнародної асоціації алергологів за документом ARIA (2012). Ступінь важкості АР встановлювали за наявності порушення повсякденної активності та сну. Виконали анкетування-опитування дітей та/або батьків для виявлення переважно сезонної симптоматики згідно з попередньою класифікацією АР за Міжнародним консенсусом 2000 року (версія Європейської асоціації алергологів та клінічної імунології EAACI). БА діагностували згідно з критеріями Міжнародного консенсусу із бронхіальної астми GINA 2011 перегляду.

Анкета SF-36 вважається доволі інформативною і містить 36 питань, що згруповані у 2 компоненти: психічний і фізичний. Кожен із цих блоків містить 4 шкали: фізичне функціонування (PF), рольова діяльність (RF),

тілесний біль (P), загальне здоров'я (GH), життєздатність (VT), соціальне функціонування (SF), емоційний стан (MH) і психічне здоров'я (RE).

Формула розрахунку:

[фактичне значення показника – мінімально можливе значення показника] / можливий діапазон значень × 100.

Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 позначає повне здоров'я.

Відповідно до оцінки 4 назальних і 4 позаносових симптомів за трибальною шкалою (0 – відсутність симптому, 1 – слабо виражений, 2 – помірно, 3 – сильно виражений) обчислили середні показники у групах хворих. Слід відзначити, що перше оцінювання виконали на початку літа (ремісія), друге – в період інтенсивної паліації смітникових трав (загострення).

Результати та їх обговорення

При аналізі важкості перебігу АР і БА встановили, що сезонна симптоматика з боку верхніх дихальних шляхів у дітей першої групи у 2/3 випадків (66,7%) порушувала повсякденну активність та/або сон, що розцінили як середньоважкий/важкий перебіг АР згідно з класифікацією ARIA (2008). У групі порівняння переважав легкий перебіг СА (53,7%, $p<0,05$).

У таблиці 1 наведено оцінку симптомів з боку верхніх дихальних шляхів, визначену пацієнтами.

У червні більшості пацієнтів оцінювали свій стан задовільно, однак під час об'єктивного обстеження виявили деякі симптоми. З даних, наведених у таблиці 1, видно, що за наявності у дитини сенситизації до мікроміцетів симптоми з боку верхніх дихальних шляхів статистично більш виражені як у період загострення, так і за відсутності у пацієнта будь-яких скарг ($p<0,05$).

Таблиця 1

Симптоми з боку верхніх дихальних шляхів у різні періоди алергенного навантаження

Симптоми Групи дітей/фаза АР		Назальні симптоми	Позаносові симптоми
1 група (n=48)	Ремісія	3,39±0,3*	0,8±0,21
	Загострення	6,48±0,3	3,6±0,32
2 група (n=29)	Ремісія	2,05±0,49*	0,8±0,26
	Загострення	5,4±0,3	2,7±0,28

Примітки: * – достовірні міжгрупові відмінності ($p<0,05$); ** – достовірні міжгрупові відмінності ($p<0,01$).

Щодо супутньої БА, то достовірних відмінностей за ступенем важкості перебігу між групами хворих не виявили. Однак в основній групі дітей БА мала частково контрольований і неконтрольований перебіг у 90% випадків, а у групі порівняння – лише у 51% ($p<0,05$).

Усі хворі отримували базисну терапію відповідно до ступеня важкості БА згідно з рекомендаціями GINA 2008. Неконтрольований перебіг БА асоціюється з сенситизацією до грибів роду *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis* і *Aspergillus*. Так, при гіперчутливості до *Alternaria* 91,7% дітей мають частково контрольований або неконтрольований перебіг БА (проти 71,9% у групі порівняння, $p<0,05$), до *Cladosporium* – 95,6% (проти 70,9% у групі порівняння, $p<0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Контроль над БА залежно від виду гіперчутливості (згідно з GINA 2011)

Вид сенситизації	Кількість дітей	Повний контроль	Частковий контроль	Відсутність контролю
Наявність сенситизації до амброзії	58	17 (29%)	31 (53,4%)	10 (17,6%)
Відсутність сенситизації до амброзії	21	6 (28,5%)	8 (38%)	7 (33,5%)
Наявність сенситизації до полину	35	8 (22,8%)	19 (54,4%)	8 (22,8%)
Відсутність сенситизації до полину	44	15 (34%)	20 (45,5%)	9 (20,5%)
Наявність сенситизації до циклахени	44	12 (27,3%)	24 (54,5%)	8 (18,2%)
Відсутність сенситизації до циклахени	37	11 (29,8%)	15 (41,5%)	9 (24,3%)
Наявність сенситизації до берези	9	6 (67%) [*]	3 (33%)	0
Відсутність сенситизації до берези	70	17 (24,3%)	36 (51,4%)	17 (24,3%)
Наявність сенситизації до <i>Monilia</i>	10	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)
Відсутність сенситизації до <i>Monilia</i>	64	21 (33%)	31 (48,4%)	12 (18,6%)
Наявність сенситизації до <i>Alternaria</i>	24	2 (8,3%) [*]	11 (45,8%)	11 (45,9%)
Відсутність сенситизації до <i>Alternaria</i>	78	22 (28,2%)	41 (52,6%)	15 (19,3%)
Наявність сенситизації до <i>Penicillium</i>	17	4 (23,5%)	6 (35,3%)	7 (41,2%)
Відсутність сенситизації до <i>Penicillium</i>	81	20 (24,6%)	43 (53,1%)	18 (22,3%)
Наявність сенситизації до <i>Aspergillus</i>	18	1 (5,9%) [*]	11 (61,1%)	6 (33%)
Відсутність сенситизації до <i>Aspergillus</i>	85	23 (27%)	41 (48,3%)	21 (24,7%)
Наявність сенситизації до <i>Cladosporium</i>	23	1 (4,4%) [*]	12 (52,2%)	10 (43,4%)
Відсутність сенситизації до <i>Cladosporium</i>	79	23 (29,1%)	39 (49,4%)	17 (21,5%)
Наявність сенситизації до <i>Botrytis</i>	21	2 (9,6%) [*]	10 (47,6%)	9 (42,8%)
Відсутність сенситизації до <i>Botrytis</i>	78	22 (28,2%)	39 (50%)	17 (21,8%)

Примітка: * – достовірність відмінностей між контрольованим і неконтрольованим перебігом БА.

Вивчення тривалості базисної терапії БА засвідчило, що вона достовірно не відрізнялась у двох групах (3,31±0,03 місяці у дітей першої групи та 2,92±0,04 місяці у дітей другої). Майже постійне алергенне навантаження, якого зазнають пацієнти основної групи, призводить до персистування запалення у бронхах і виникнення клінічних проявів БА, зумовлених саме недостатньою тривалістю лікування інгаляційними стероїдами.

Тому 45% пацієнтів першої групи збільшили дозу інгаляційних стероїдів або тривалість базисної терапії (у групі порівняння – 12%, $p < 0,05$), щоб зменшити симптоми БА і досягти повного контролю. Виявили, що у дітей першої групи тривалість загострення астми становила в середньому 2,36±0,89 тижня, а серед пацієнтів другої – 1,45±0,63 тижня ($p < 0,05$).

Результати опитування згідно з анкетною SF-36 наведені в таблиці 3.

Згідно з оцінкою напрямів порушення якості життя хворих дітей в обох групах майже всі показники через відсутність симптоматики АР та БА були достовірно нижчими, ніж у групі контролю. Більшими змінами характеризувались психічні складові здоров'я, а саме показник соціального функціонування (SF), загальний показник емоційного фону (MH). Звісно, через алергопатологію хвора дитина матиме нижчу життєву активність (VT), тому погіршується і загальна оцінка стану здоров'я (табл. 3).

Цікаво, на наш погляд, що при грибковій гіперчутливості у періоді загострення АР/БА більше знизилась

Таблиця 3

Кількість балів оцінки якості життя за опитувальником SF-36

Показник	1 група (n=52)		2 група (n=20)		Контрольна група
	ремісія	загострення	ремісія	загострення	
PF	89,6±1,86	86,1±1,7 ²	91,1±2,3	82,5±5 ²	96,5±1,67
RF	89,2±2,3 ^{2*}	72,8±4,27 ^{2,3}	80,8±5,4 ²	70±6,1 ²	99,5±0,5
P	3,85±1,05	11,34±2,07 ^{2,3}	3,5±2,1	18±5,4 ^{2,3}	0
GH	72,2±1,86 ^{2*}	63,8±2,45 ^{1,2,3}	74±2,8 ²	69±2,6 ²	84,7±2,13
VT	76,5±2,38 ^{2*}	71,2±2,7 ²	80,6±3,6 ²	69,6±4,23 ²	94,1±2,09
RE	82,4±3,45 ^{2*}	73,6±4,2 ²	80,4±7 ²	58,2±8,2 ²	98,1±1,37
MH	79,1±2,61 ^{2*}	73,1±2,8 ²	81,9±4,2 ²	74,2±4,3 ²	94,4±2,1
SF	81±2,28 ^{2*}	84,5±2,6 ²	92,4±2,6 ²	73,6±5,6 ^{2,3}	98,4±1,37
Фізичний компонент	86,6±1,34 ^{2*}	77,6±1,95 ^{2,3}	84,3±2,8 ²	75,75±2,84 ^{2,3}	94,75±2,1
Психічний компонент	82,6±2,91 ^{2*}	76±2,4 ²	84,1±3,2 ²	68,75±4,65 ^{2,3}	96,25±1,16

Примітки: ¹ – достовірність відмінностей між групами хворих дітей ($p < 0,05$); ² – відмінності у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$); ³ – відмінності залежно від періоду захворювання у межах однієї групи ($p < 0,05$).

фізичні компоненти здоров'я завдяки показникам рольового функціонування та загальної оцінки стану здоров'я ($p < 0,05$ у порівнянні з періодом ремісії). Отже, у пацієнтів із грибковою сенситизацією повсякденна активність обмежена фізичним станом. У дітей із пилюковою алергією значно зменшується соціальна активність, що впливає на спілкування хворих із родичами та друзями ($92,4 \pm 2,6$ і $73,6 \pm 5,6$, $p < 0,05$).

У хворих дітей визначено погіршення якості життя за обома шкалами. Ранжування динаміки восьми параметрів за анкетною SF-36 засвідчило, що серед двох компонентів сума зміни рангів під час загострення СА у дітей першої та другої груп фізичного та психічного компонента, відповідно, становить 21, 15 і 14, 22,

підтверджуючи провідну роль порушення фізичного здоров'я при грибковій і психічного – при пилюковій гіперчутливості.

Висновки

Наявність грибкової сенситизації зумовлює важчі прояви сезонного АР (у 2/3 дітей), неконтрольований перебіг БА (у 36% випадків), тривалі загострення, що у порівнянні з пилюковою алергією спричинює більш виражене зниження складових фізичного компонента якості життя за анкетною SF-36. Неконтрольований перебіг БА асоціюється із сенситизацією до грибів роду *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis* та *Aspergillus*. Тому вважаємо за потрібне впроваджувати оцінку якості життя у загальну практику алергологів.

Список літератури

1. Бабійчук Ю.В. Динаміка первинної інвалідності, фактори ризику її виникнення, показники якості життя хворих бронхіальною астмою: дис. ... к. мед. наук : 14.01.27 / Бабійчук Ю.В. – К., 2002. – 143 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 2-е изд. – М.: Издат. дом «Русский врач», 2006. – 100 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2010, 2011 гг.
4. Эфендиева К.Е. Влияние различных видов терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой / К.Е. Эфендиева, Л.С. Намазова, Ю.Г. Левина, И.В. Винярская // Лечащий врач. – 2005. – №8. – С. 64–68.
5. Ciebiada M. Quality of Life in Patients With Persistent Allergic Rhinitis Treated With Montelukast Alone or in Combination With Levocetirizine or Desloratadine / M. Ciebiada, M. Gorska Ciebiada, T. Kmiecik // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2008. – Vol. 18 (5). – P. 343–349.
6. Garcia-Marcos L. Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children / L. Garcia-Marcos, C. Arvajal Urueñal, Escribano Montaner // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 249–256.
7. Green R.J. The burden of allergic rhinitis / R.J. Green // Current Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 18, №4. – P. 176–178.
8. Hasan H. Evaluation of immunotherapy for seasonal and perennial allergic rhinitis using quality of life questionnaire / H. Hasan, A. Toerien, P. C. Potter // Current Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 22–23.
9. Kalpaklıoğlu A.F. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma / A.F. Kalpaklıoğlu, A. Baççioğlu // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2008. – Vol. 18 (3). – P. 168–173.
10. Leynaert B. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma A Population-based Study of Young Adults / Leynaert B., C. Neukirch // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162, №4. – P. 1391–1396.
11. Marshall P.S. Effects of seasonal allergic rhinitis on fatigue levels and mood / Paul S. Marshall, Christine O'Hara, Paul Steinberg // Psychosomatic Medicine. – 2002. – Vol. 64. – P. 684–691.
12. Sundell K. Quality of life in adolescents with asthma, during the transition period from child to adult / Sundell K., Bergström S.E., Hedlin G., Ygge B.M., Tunsäter A. // Clin Respir J. – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 195–202. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00218.x. Epub 2010 Jul 15.

Відомості про авторів:

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Кузнецова О.Д., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Марчук Н.М., очний аспірант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Раскіна К.В., очний аспірант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
Даценко О.М., студентка VI курсу ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 16.09.2013 р.



С. М. Недельська, В. І. Мазур, І. В. Солодова, Т. Є. Шумна

Методичне та методологічне забезпечення викладання алергології студентам медичного факультету на кафедрі факультетської педіатрії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: алергологія, бронхіальна астма, atopічний дерматит, лікувальне харчування.

Висвітлені особливості викладання різних розділів алергології студентам IV та VI курсів медичного факультету.

Методическое и методологическое обеспечение преподавания аллергологии студентам медицинского факультета на кафедре факультетской педиатрии

С. Н. Недельская, В. И. Мазур, И. В. Солодова, Т. Е. Шумная

Показаны особенности преподавания различных разделов аллергологии студентам IV и VI курсов медицинского факультета.

Ключевые слова: аллергология, бронхиальная астма, atopический дерматит, лечебное питание.

Methodical and methodological support of tuition of allergology for students of medical department (pediatrics)

S. N. Nedelskaya, V. I. Mazur, I. V. Solodova, T. E. Shumna

Presented article devoted to the investigation of the features of tuition of different parts of allergology for students of medical department.

Key words: allergy, asthma, atopical dermatitis, medical feed.

Перед вітчизняними вищими навчальним закладами стоїть важливе завдання – підготовка медичних спеціалістів із високими професійними й гуманітарними якостями, які здатні ефективно працювати як над досягненням основної мети, що полягає у збереженні і зміцненні здоров'я населення, так і розв'язанням конкретних і пріоритетних медико-соціальних проблем, зокрема і проблем алергічної захворюваності.

Алергічні захворювання набувають усе більшого поширення й актуальності, що пов'язано зі збільшенням їхньої важкості, початком формування у більш ранньому віці, який припадає на період раннього дитинства.

Науково обгрунтоване, структурно-логічне й методично правильне викладання матеріалу відповідно до нових тенденцій і реалій світового досвіду має становити основу державного стандарту освіти. У цьому напрямку потрібне формування як дисципліни загалом, так і кожного її розділу зокрема [3].

Мета роботи

Показати особливості викладання окремих розділів алергології студентам IV і VI курсів медичного факультету.

Розділ «Дитяча алергологія» викладається на IV та VI курсі медичного факультету. Традиційними формами викладання у вищій медичній школі є читання лекцій і проведення практичних занять. Якщо лекції передбачають визначення основних положень теми, то теоретична частина практичних занять – це контроль знань з етіології, патогенезу, клінічної картини захворювання, диференційного діагнозу, лікування та профілактики захворювання.

На заняттях із педіатрії обов'язково розглядають питання щодо факторів, які зумовлюють розвиток тієї чи іншої патології. Тому викладання розділу «Алергологія»

починається з обговорення питань анатомо-фізіологічних особливостей дитячого організму, що призводять до розвитку алергічних захворювань, та питань вигодовування дітей. При цьому обов'язково актуалізується зв'язок між різними дисциплінами, відбувається інтеграція дисциплін, використовуються наскрізні програми навчальних дисциплін.

Розділ «Вигодовування дітей» студенти медичного факультету вивчають на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб. До IV курсу вони повинні знати, що природне вигодовування – єдиний засіб, який має унікальну біологічну дію на організм. Але у зв'язку зі збільшенням частоти формування алергопатології під час вивчення цієї теми не можна не обговорювати питання про харчування таких дітей. Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, близько 30% дітей реагують на ті чи інші алергени [2].

Ризик сенсibiliзації дитини, якщо її батьки страждають на алергічні хвороби, зростає в багато разів. При вивченні теми харчової алергії викладач наголошує на запобіганні сенсibiliзації у дітей із обтяженим алерго-анамнезом: мати, яка вигодує дитину, дотримується гіпоалергенної дієти, п'є дитина тільки спеціально очищену воду, продукти для корекції вводять не раніше шестимісячного віку. Майбутні сімейні лікарі чи лікарі загальної практики повинні знати, що наявність реакції на харчі не потребує відміни природного вигодовування [1], а також вони мають добре орієнтуватись у великій кількості замінників жіночого молока, аби призначити лікувальне харчування (гіпоалергенну суміш) для вигодовування немовлят. Білок у цих сумішах має бути у вигляді гідролізатів із білків молочної сироватки, а також вони мають містити переважно рослинні жири. Перевагу слід віддавати якісним лікувальним сумішам, що містять пробіотики й еубіотики. Через 1,5 місяця за відсутності

проявів алергії дитину можна поступово перевести на звичайну суміш [2,4].

Такий підхід до викладання лікувального харчування не тільки узгоджено із сучасними вимогами ВООЗ/ЮНІСЕФ і протоколами МОЗ України щодо пропаганди природного вигодовування, але й відповідає сучасним тенденціям до інтеграції викладання дисциплін на різних кафедрах у вищих навчальних закладах.

Атопічний дерматит іноді пов'язаний із харчовою алергією. Тому, готуючись до заняття, студенти повинні пам'ятати відомості з пропедевтики дитячих хвороб щодо анатомо-функціональних особливостей шкіри у дітей раннього та старшого віку, особливостей шлунково-кишкового тракту, а також знати, що нині шкіру вважають імунним органом.

Харчова алергія та атопічний дерматит – це різні поняття, котрі потрібно розглядати на різних заняттях. Харчова алергія виявляється в основному на першому році життя. Високу частоту захворюваності у дітей, у тому числі у немовлят, можна пояснити функціонально незрілістю імунної системи та органів травлення. У шлунково-кишковому тракті малят виробляється незначна кількість IgA.

Під час вивчення цього розділу алергології велику увагу приділяють веденню батьками щоденника харчування, де фіксують спожиті харчі та реакцію дитини на них. Сучасна класифікація несприйнятності (інтолерантності) до їжі передбачає такі варіанти:

- Справжня харчова алергія (несприйнятність їжі) зумовлена імунологічними механізмами;
- Псевдоалергічні реакції, що пов'язані з гістаміноліберуючими властивостями деяких продуктів і харчових домішок;
- Несприйнятність їжі у зв'язку з дефіцитом травних ферментів;
- Психогенні реакції на їжу.

Розповсюдженість харчової алергії, котра зумовлена алергічними реакціями швидкого типу (IgE-опосередковані), становить, за даними різних авторів, від 0,1 до 7% [2]. Оцінюючи щоденник харчування, майбутні лікарі вчать проводити диференційний діагноз харчового несприйняття.

Враховуючи, що частіше виникають шкірні прояви харчової алергії, на заняттях із тем «Харчова алергія» та «Атопічний дерматит» значну увагу приділяють догляду за шкірою, котра є найбільшим органом людини, на ньому відображаються фізіологічні процеси організму. Основні функціональні особливості шкіри (нервово-чуттєва, обмін речовин, кровообіг і дихання) взаємопов'язані з відповідними процесами і внутрішніми органами людини. Зміщення рівноваги у бік нервово-чуттєвих процесів чи обміну речовин виявляється відповідними патологічними тенденціями. Протягом занять потрібно наголошувати: зовнішня терапія атопічного дерматиту входить до складу базового стандарту лікування захворювання і є невід'ємною частиною терапевтичного комплексу.

На II Міжнародній конференції з АД (2002, США) запропонували концептуальний підхід до стратегії і тактики терапії АД. Рекомендували призначення препаратів нового стратегічного класу топічних засобів – інгібіторів кальциневрину. З огляду на це, на заняттях розглядають питання використання топічних стероїдів для шкіри, антигістамінних препаратів, а також ферментів, пробіотиків, еубіотиків. Важкість процесу під час атопічного дерматиту студенти оцінюють у балах за шкалою SCORAD з урахуванням інтенсивності, поширеності шкірних проявів, площі ураження і суб'єктивних ознак (порушення сну, свербіж). Обов'язково обговорюють питання диспансерного нагляду, питання профілактичної вакцинації цим хворим (протоколи, накази МОЗ).

Студенти IV і VI курсів протягом занять вивчають питання етіології, патогенезу, клінічної картини, диференційного діагнозу та лікування бронхіальної астми. Зокрема, ознайомлюються із сучасними протоколами лікування та надання невідкладної допомоги при цьому захворюванні. Патогенез бронхіальної астми визначається хронічним персистуючим алергічним запаленням у бронхіальному дереві незалежно від ступеня важкості захворювання [2,3]. Сучасне лікування дітей, які хворі на бронхіальну астму, передбачає наявність у них гіперреактивності бронхів, хронічного запалення в дихальних шляхах та атопічної реактивності організму (GINA, 2010). У зв'язку з цим, за сучасними стандартами, основу лікування бронхіальної астми становить протизапальна терапія, котру призначають за принципом «покрокового» підходу, забезпечуючи досягнення і підтримку стійкої ремісії.

Діагностують бронхіальну астму на основі таких ознак: атопічний анамнез, періодичність симптомів, що виникають (напади астми, дихання зі свистом, нападоподібний кашель) і найчастіше посилюються вночі та вранці, а також на основі оцінки стану функції зовнішнього дихання, наявності варіабельної бронхіальної обструкції, виникнення загострень під впливом різноманітних тригерів. При з'ясуванні анамнезу особливу увагу приділяють погіршенню самопочуття у житлових приміщеннях, виникненню загострень в осінньо-зимовий і зимово-весняний періоди року, вираженому позитивному ефекту елімінації (покращення стану за межами помешкань). Необхідно уточнювати: чи є вдома колектори пилу і підвищена вологість, чи користуються вдома пирососом. Обов'язково треба враховувати час виникнення перших симптомів захворювання, зміни у перебігу захворювання при зміні місця перебування. На практичних заняттях студенти працюють з історіями хвороб, в яких є спеціально розроблена схема збору анамнезу при алергічних захворюваннях.

Етап установлення діагнозу обов'язково повинен передбачати алергологічне обстеження методом шкірних (скарифікаційних і внутрішньошкірних) проб із різноманітними алергенами (включаючи кліщові), з обов'язковим порівнянням їх з анамнестичними даними.

Протягом заняття в алергологічному відділенні студенти знайомляться з методикою виконання алергопроб і специфічної алерговакцинації, необхідним обладнанням для цих маніпуляцій, а також із методикою оцінювання функції зовнішнього дихання.

У діючих навчальних планах і робочих програмах підготовки лікаря велику частину академічних годин приділено для самостійної роботи студента, яку вважають способом підвищення якості підготовки спеціаліста через засвоєння певної суми знань і формування вміння самостійно поновлювати ці знання та використовувати їх на практиці. Виконання самостійної роботи з алергології передбачене в аудиторних і позааудиторних умовах. Так, останні передбачають навчання в бібліотеці, користування Medline, послугами Інтернету, опанування комп'ютерних навчально-контролюючих програм, розв'язання ситуаційних клінічних задач, підготовку рефератів, перегляд навчальних фільмів, що створені співробітниками кафедри, роботу із тестовими завданнями. Протягом самостійної роботи студенти обов'язково використовують кафедральну бібліотеку. Дидактичною основою самостійної праці є методичні вказівки, де чітко визначено коло знань, умінь і навичок, які має опанувати студент. Особливу увагу приділяють формуванню у студентів клінічного мислення, напрацюванню практичних навичок, зокрема й у вигляді виписування рецептів ліків різних форм випуску.

На початку циклу кожен студент VI курсу отримує хворого, якого курує під час навчання. Передбачено, що майбутній лікар повинен правильно обстежити хворого, сформулювати діагноз відповідно до сучасних класифікацій, скласти план лікування згідно з протоколами, виписати препарати в рецептах. Найдоцільнішим методом керівництва самостійною роботою є завдання з проведення диференційного діагнозу, складання таблиць для цього, а також формування схем лікування на різних етапах невідкладної допомоги згідно із сучасними протоколами.

Отже, під час викладання розділу «Дитяча алергологія» для IV та VI курсів медичного факультету використовується сукупність елементів навчально-методичного комплексу:

- сучасні навчальні посібники вітчизняних і закордонних авторів;
- монографії;
- методичні розробки для практичних занять;
- комплекти ситуаційних задач;
- збірники тестових завдань, що допомагають у засвоєнні теоретичного матеріалу;
- тестові завдання за системою «КРОК-2»;
- лекційний матеріал;
- робота з тестами в системі RATOS.

На кожному занятті здійснюється контроль початкового та кінцевого рівнів знань. До кола питань комплексного екзамену з педіатрії обов'язково включають тестові питання з лекційного матеріалу.

Важливо формувати у студентів практичні навички розв'язання нестандартних ситуацій, ухвалення рішень в екстремальних умовах, що досягається протягом ділових ігор з обов'язковим включенням у них розгляду невідкладних станів.

На основі створеної бази тестових завдань розробили варіанти підсумкових контрольних робіт. Це дає змогу індивідуально показати набуті знання з кожного розділу, а викладач може об'єктивно і стандартизовано оцінити підготовку студента. Такий метод контролю знань викликає підвищену зацікавленість у студентів, стимулює їх до постійної теоретичної та практичної підготовки та сприяє глибокому засвоєнню матеріалу з алергології.

Висновки

В умовах реструктуризації служби охорони материнства і дитинства, підготовки майбутніх лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики та сімейних лікарів співробітниками кафедри факультетської педіатрії вносять корективи у навчальний процес курсу алергології з використанням нових інформаційних технологій, враховуючи здобутки традиційних методів викладання.

Список літератури

1. *Дмитришин Б.Я.* Досвід організації самостійної роботи студентів 4 курсу з педіатрії та його адаптація до умов кредитно-модульної системи навчання / Дмитришин Б.Я., Беш Л.В. // Запорожский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, №5. – С. 133–135.
2. *Ласиця О.І.* Алергологія дитячого віку / Ласиця О.І.,

Ласиця Т.С., Недельська С.М. – К.: «Книга плюс», 2004. – 386 с.

3. *Недельская С.Н.* Методология преподавания вскармливания детей с аллергопатологией на медицинском факультете / Недельская С.Н., Солодова И.В. // Актуальные проблемы современной науки. Мат. другої Всеукраїнської науково-практичної конференції. – К., 2006. – С. 19–20.

Відомості про авторів

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Мазур В.І., к. мед. н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Солодова І.В., к. мед. н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Шумна Т.Є., к. мед. н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 19.06.2013 р.



С. М. Недельська, Д. О. Ярцева, І. В. Солодова, В. І. Мазур, І. О. Жиленко, Т. Г. Бессікало,
Л. І. Кляцька, Т. В. Тарасевич

Важкі форми полінозу у дітей: поширеність, структура, фактори ризику, лікування

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: поліноз, прогностичні фактори, Fas/FasL-апоптоз, sIL-13Ra2, фармакотерапія, алергенспецифічна імунотерапія.

Аналіз перебігу полінозів засвідчив, що у структурі госпіталізацій 4/5 випадків становить пилкова бронхіальна астма. Її ізольований перебіг визначають лише у 3,4% дітей. Через відсутність адекватної протизапальної терапії (або її пізнього початку) та при проживанні в умовах підвищеної концентрації алергену у 75% дітей з ізольованим ринокон'юнктивітом протягом п'яти років дебютує астма. Визначили, що етіологічно значущими у розвитку клінічної симптоматики у дітей Запорізького регіону є тільки чотири рослини: амброзія, полин, циклахена та соняшник. Імунологічні зміни характеризуються цілорічно підвищеним рівнем загального IgE, зниженою концентрацією Fas-рецептора та Fas-ліганда, sIL-13Ra2. Показали доцільність і необхідність призначення дітям із пилковою алергією передсезонної специфічної імунотерапії алергенами рослин третьої хвили палинації у поєднанні із запропонованою авторами програмою комплексного лікування загострень полінозів. Довели, що призначення алергенспецифічної імунотерапії сприяє не тільки клінічному поліпшенню перебігу полінозу, але й зменшує економічні витрати на лікування.

Тяжелые формы поллиноза у детей: распространенность, структура, факторы риска, лечение

С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева, И. В. Солодова, В. И. Мазур, И. А. Жиленко, Т. Г. Бессикало, Л. И. Кляцкая, Т. В. Тарасевич

Анализ течения поллинозов показал, что в структуре госпитализаций 4/5 случаев составляет пыльцевая бронхиальная астма. Ее изолированное течение отмечают только у 3,4% детей. При отсутствии адекватной противовоспалительной терапии (или ее позднем начале) и при проживании в условиях повышенной концентрации аллергена у 75% детей с изолированным риноконъюнктивитом на протяжении пяти лет дебютирует астма. Установили, что этиологически значимыми в развитии клинической симптоматики у детей Запорожского региона являются всего четыре растения: амброзия, полынь, циклахена и подсолнечник. Иммунологические изменения характеризуются круглогодично повышенным уровнем общего IgE, сниженной концентрацией Fas-рецептора и Fas-лиганда, sIL-13Ra2. Показали целесообразность и необходимость назначения детям с пыльцевой аллергией предсезонной специфической иммунотерапии аллергенами растений третьей волны палинации, объединенной с предложенной авторами программой комплексного лечения обострений поллинозов. Доказали, что назначение аллергенспецифической иммунотерапии способствует не только клиническому улучшению течения поллиноза, но уменьшает экономические затраты на лечение.

Ключевые слова: поллиноз, прогностические факторы, Fas/FasL-апоптоз, sIL-13Ra2, фармакотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия.

Severe pollen allergy: prevalence, pattern, risk factors, treatment

S. N. Nedelska, D. A. Yartseva, I. V. Solodova, V. I. Mazur, I. A. Zhylenko, T. G. Bessikalo, L. I. Klyatskaya, T. V. Tarasevich

It was studied that 4/5 of the clinical cases of pollinosis are presented by bronchial asthma. Isolated course of pollen bronchial asthma occurs in 3,4% of children. It was found that in 75% of untreated (or in case of delayed or improper treatment) patients developed asthma, especially if home surrounding has a high pollen concentration. It was proved that only four plants (ambrosia, artemisia, sumpfwweed and sunflower) were clinically significant in children of Zaporozhzhie region. Immunological values (Fas/FasL-system changes and sIL-13Ra2 expression), clinical and spirometry data has been studied dependently on disease severity and treatment strategy. Immunological changes are characterized by year-round increased levels of general IgE, sFas, sFasL, sIL13Ra2. We have showed reasonability and necessity of treatment with allergenspecific immunotherapy. We showed effectiveness of ASIT combination together with the plan of basic therapy. Basic therapy has been optimized by more careful monitoring of patient's condition and spirometric data.

Key words: pollinosis, prognostic factors, Fas/FasL-apoptosis, sIL-13Ra2, pharmacotherapy, allergen-specific immunotherapy.

Необхідність подальшого вивчення полінозів зумовлена значним зростанням захворюваності, швидким прогресуванням і важкістю перебігу та початком у більш ранньому віці. Одним із найскладніших завдань диспансеризації, профілактики та лікування полінозів є організація екологічно безпечних умов життя для хворих дітей [1–4]. Цей напрям терапії Всесвітня організація охорони здоров'я вважає пріоритетним. Учені довели, що в умовах екологічного дисбалансу поширеність алергічної патології зростає [5–7]. В умовах промислового міста, яким є Запоріжжя, відзначений факт є особливо актуальним. Саме тому вивчення факторів ризику погір-

шення перебігу полінозів залишається відкритим питанням, а виключення їх впливу запобігає полісенситизації та формуванню важчих клінічних форм [3].

Сучасні терапевтичні агенти та схеми терапії сприяють утриманню ремісії пилкової астми лише у 11% хворих, інші пацієнти мають помірний і незадовільний рівні контролю [8]. Крім елімінаційних заходів згідно з GINA 2012 єдиним методом, що ефективно контролює перебіг алергічних захворювань (АЗ), залишається алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ), яка є й економічно вигідною [9–12].

Отримання детальної інформації щодо механізмів ефективності АСІТ залишається актуальним завданням,

бо може бути корисним у визначенні термінів лікування та оцінювання його ефективності.

Мета роботи

Удосконалення ранньої діагностики, підвищення ефективності лікувальних і профілактичних заходів щодо важких форм полінозу у дітей на підставі визначення механізмів розвитку та комплексного оцінювання клініко-імунологічних особливостей їх перебігу.

Пацієнти і методи дослідження

На доклінічному етапі виконали ретроспективний аналіз історій хвороб дітей, яких госпіталізували до відділення алергології КУ «ЗДМБЛ №5» м. Запоріжжя у сезони паліації рослин літньо-осінньої хвилі у 2004–2009 рр. Виявили, що у 18,9% дітей поліноз мав перебіг у вигляді ізольованого ринокон'юнктивіту (АСРК/АСР), а у 81,1% – як його поєднання із бронхіальною астмою (БА).

Пацієнтам запропонували участь у дослідженні, на яке дали згоду 104 дитини (середній вік – 11,35±4,17 року), яких поділили на 2 групи залежно від рівня ураження респіраторного тракту. Першу групу склали 77 дітей із БА, другу – 27 пацієнтів з ізольованим АСРК/АСР. Діагностували БА та АСРК/АСР на основі відповідних протоколів (Наказ МОЗ України №127/18 від 02.04.2002 р., GINA 2012, ARIA 2009). Контрольну групу склали 18 дітей 1 і 2 груп здоров'я. Групи зіставлювали за статтю, віком і тривалістю захворювання.

Усім дітям запропонували лікування за допомогою АСІТ чинниковими алергенами. Пацієнти, які дали згоду, отримували АСІТ за класичною схемою. Крім цього, кожна родина отримала розроблений нами алгоритм лікування загострень АСРК/АСР.

Для оцінювання впливу терапії групи в 1А групу перформували 44 дитини, до протоколу лікування яких включено АСІТ, та 2А групу, котру склали 60 дітей, які відмовились від лікування за допомогою АСІТ і отримували лише фармакотерапію. Оцінювання ефективності терапії виконували через рік на підставі аналізу змін клінічних та імунологічних даних.

Алергологічне обстеження включало збір анамнезу, прик-тестування з пилоквими, побутовими та харчовими алергенами (виробник – ТОВ «Імунолог», м. Вінниця, Україна), визначення рівня загального ІgЕ (методом ІФА), визначення імуноглобулінів А, М, G за методикою G. Mancini і співавт. (1965), CD-типуювання лімфоцитів методом прямого розеткоутворення із частками, що вкриті моноклональними антитілами. Визначення рівня рецептора 2-го типу до ІL-13 (sІL-13a2R), маркерів апоптозу (sFas-рецептора та sFasL-ліганда) виконували у сироватці венозної крові методом ІФА з використанням відповідних (sІL-13Rα2 ELISA KIT, sCD95(Ap01/Fas) ELISA Kit та sCD178 (FasLigand) ELISA Kit) наборів для ІФА виробництва компанії DIACLONE (Франція).

Інструментальні методи включали визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) у періоди загострення та ремісії основного захворювання та здійснення бронхолітичного тесту на апаратах «Пульмовент-1.002» (ТОВ «Сенсорні системи», м. Київ) та «Спіроком» (ХАІ-Ме-

діка, м. Харків).

Додаткове обстеження включало вивчення якості життя хворих із використанням специфічних опитувальників PRQLQ (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) та AdolRQLQ (Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Фармакоекономічне дослідження виконали за допомогою аналізу «витрати-корисність» (cost-utility analysis) із використанням оцінювання якості життя.

Математичний аналіз і статистичну обробку даних виконали із використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 6.1.RU (StatSoft, США), серійний номер AXXR712D833214SAN5.

Результати та їх обговорення

Аналіз архівних історій хвороб засвідчив, що 45,2% дітей були госпіталізовані повторно, 15% із них – щорічно. В обох групах порівняння хлопчиків було у 2,5 раза більше ніж дівчаток. Вік більшості госпіталізованих дітей – 11–14 років.

У загальній структурі госпіталізацій на загострення БА припадає 81,1% випадків. У пацієнтів із пилковою астмою її ізольований перебіг визначено в 3,4% випадків, у інших осіб БА поєднувалась із супутнім АСРК/АСР. У жодного з пацієнтів не зареєстрували важкого перебігу БА, але 12,57% дітей хоча б один раз були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії з важким нападом ядухи. У 78,56% пацієнтів астма виявлялась нападоподібним кашлем. Серед проявів АСРК/АСР переважали симптоми назальної блокади (86,19%) та чхання (71,33%), а кон'юнктивіт частіше визначали у дітей 2 групи (p<0,05). Синдром оральної алергії встановили у 10,8% пацієнтів.

Частка пацієнтів до 6-річного віку серед усіх госпіталізованих становила 17,41%. Аналіз випадків за 6 років засвідчив, що у 2004 році середній вік досліджуваних становив 12 років (11,46±3,89), а в 2009 – 11 (10,56±4,42). Більшість (53,8%) хворих групи спостереження почали отримувати адекватну терапію через два і більше років після появи перших ознак захворювання (p>0,05 між групами). При цьому у 43,05% дітей поліноз дебютував із поєданого ураження нижніх і верхніх відділів респіраторної системи, в інших – або з АСРК/АСР, або з БА (приблизно по 1/3 випадків). Якщо першою виникла БА, прояви риніту приєднались через 4 роки (4,13±2,79), а у тих дітей, які почали хворіти з АСРК/АСР, БА розвинулась протягом двох років (2,46±1,45). У дітей із пилковою БА АР дебютував на 3 роки раніше ніж у дітей без неї (5,82±3,38 у 1-й групі і 8,56±4,03 у 2-й, p<0,05), що дозволяє розглядати ранній початок пилкового АР як фактор ризику виникнення астми.

Для оцінювання темпів формування астми у дітей із пилковим АСРК/АСР виконали аналіз Каплана-Мейєра. Протягом першого року захворювання у 25% хворих формувалась БА, у 50% – протягом 2 років, а через 5 років астма дебютувала у 75% пацієнтів. Фактори ризику: обтяжена спадковість (71,39% пацієнтів), відсутність природного вигодовування в перші 6 місяців життя (70,49%), недоношеність (6,16%).

Крім спадковості на реалізацію АЗ і погіршення його перебігу впливають умови житла дітей: 96,39% дітей із полінозом (96,81% – у 1-й групі та 95,71% у – 2-й) мешкали в будинках, побудованих більше ніж 10 років тому, а кожний десятий – у помешканні з ознаками вологості ($p > 0,05$). Менша половина пацієнтів із полінозом приділяла увагу елімінації алергенів: 54,56% сімей робили вологе прибирання у квартирі рідше ніж раз на тиждень і більше ніж третина (35,8%) з них утримували домашніх тварин (19,05% – 1-й групі та 28,95% – у 2-й, $p = 0,05$), а половина (53,7%) – кімнатні рослини (50,54% дітей 1-ї групи і 68,97% 2-ї, $p < 0,05$); 1/5 батьків курили у квартирі, 4,13% підлітків курили самі.

Виникнення пилкової астми у дітей залежало від висоти розташування квартири. Виявилось, що розташування житла пацієнтів із полінозом нижче за шостий поверх є фактором ризику формування у цих дітей астми ($p < 0,05$, $OR = 1,25$). Тобто діти з приватних осель і ті, які мешкали нижче за шостий поверх багатопверхівок, у сезон палінації причинно-значущих рослин знаходились в умовах постійної дії великої кількості алергену, й у них частіше формувалась БА. Поєднаний вплив зазначених факторів збільшував ризик формування БА у 5–7 разів.

Не всі фактори ризику і не завжди впливають на перебіг хвороби та мають значення для прогнозу. Тому виконали регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса з метою виявлення прогностичних факторів і їхнього впливу на реалізацію БА. Результати, в тому числі отримане рівняння регресії, – на *рис. 1*.

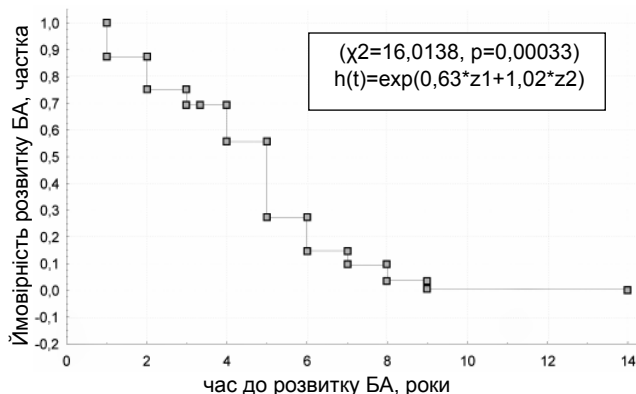


Рис. 1. Ймовірність розвитку БА у дітей із пилковим АСРК/АСР за наявності прогностичних факторів.

Найвагомішими чинниками, що впливають на прогноз, є проживання дитини нижче шостого поверху ($RR = 1,87$, $p < 0,05$) та пізні (більше ніж через 2 роки) звернення по спеціалізовану медичну допомогу ($RR = 2,78$, $p < 0,05$). За наявності обох прогностичних факторів ймовірність розвитку БА у дітей із пилковим АСРК/АСР протягом першого року захворювання становила 88–100%, через 2 роки – 75–88%, через 3 – 69–75%, через 4 – 55–69%, через 5 – 28–55%.

Другий етап роботи – визначення особливостей алергологічного й імунного статусу дітей із важкими проявами полінозу. Дітям групи спостереження виконали шкірне алерготестування. Більшість дітей мали підвищену шкірну чутливість до амброзії (74,07%), циклахени (64,2%), полину (45,58%), соняшнику (41,98%), лободи (23,46%) та кукурудзи (23,46%). Серед рослин першої

хвилі палінації переважала сенситизація до кульбаби (23,46%), берези (18,52%) та гречиці збірної (11,1%), друга хвиля – гіперчутливість до вівсяниці (12,35%).

Більшість дітей мали полівалентні форми гіперчутливості: сенситизацію до двох і більше пилкових алергенів визначили у 93,83% пацієнтів, моносенситизацію – у 6,17% (за рахунок пилку амброзії (3,7%) і циклахени (2,47%)). Крім того, пацієнти групи спостереження були сенситизовані до побутових (82,35%) і харчових алергенів (66,28%). При цьому комбіновану пилково-побутову сенситизацію визначили у 8,64%, пилково-харчову – у 2,47%, а пилково-побутово-харчову – у 88,89% дітей. Серед пилкових алергенів чинниками загострень захворювання у пацієнтів групи спостереження були всього чотири рослини літньо-осінньої хвилі палінації: амброзія, циклахена, полин і соняшник.

Результати дослідження ФЗД засвідчили, що у дітей з ізольованим ринокон'юнктивітом у порівнянні зі здоровими особами швидкісні показники були достовірно нижчими, а у 45,5% пацієнтів мав місце прихований бронхоспазм. У дітей із загостренням пилкової астми (група 1) вентиляційні порушення розвинулись у вигляді дистальної обструкції (зниження $МОШ_{25-75}$ і $ПОШ$ нижче ніж межі нормальних значень, $p < 0,05$ порівнюючи зі здоровими).

Оцінка клінічного перебігу астми засвідчила, що до залучення у дослідження пацієнти мали частковий контроль БА, а прояви ринокон'юнктивіту однаково сильно турбували дітей 1 і 2 груп ($p > 0,05$).

Для аналізу причин недостатнього контролю симптомів на тлі стандартної терапії здійснили імунологічне обстеження пацієнтів. Виявилось, що показники клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету майже не відрізнялись від значень пацієнтів контрольної групи.

Рівень IgE у період палінації був більшим ніж рівень здорових у 30 разів і становив $759,52 \pm 133,98$ МО/мл, а взимку – у 8 ($241,9 \pm 32,82$ МО/мл). Протягом року відбувалось його поступове зниження, досягаючи мінімальних значень у березні-липні.

АЗ супроводжуються «мінімальним персистуючим запаленням», котре підтримується за рахунок уповільнення процесів загибелі запальних елементів через систему Fas/FasL. Одним із основних стимуляторів гіперпродукції IgE (поряд із класичним індуктором IL-4) є IL-13. Доведено, що специфічна блокада останнього призводить до редукції алергічного запалення, зворотного розвитку гіперреактивності бронхів і секреції слизу, а останні результати експериментів доводять, що суттєва роль у пригніченні секреції IL-13 належить частині його рецепторного комплексу – sIL-13Ra2 [13,14].

У дітей із полінозами зареєстрували втричі нижчі рівні sIL-13Ra2, ніж у здорових (272,5 пг/мл проти 765,6 пг/мл відповідно; $p < 0,05$). Вміст розчинної форми Fas-рецептора у дітей із полінозом був значно нижчий, ніж у здорових: 217,6 пг/мл у хворих на поліноз проти 1149,9 пг/мл у здорових ($p < 0,05$). Рівень Fas-ліганда у дітей із полінозом був у 1,5 раза вищий, ніж у дітей контрольної групи: 230,8 пг/мл у дітей із полінозом проти 178,3 у здорових ($p < 0,05$). Статистично достовірної різниці між показниками дітей 1 і 2 груп не отримано ($p > 0,05$), що свідчить про односпрямовані зміни при пилкових середньоважкого/важкого АСРК/АСР та БА.

Для корекції виявлених порушень дітям групи спостереження призначали удосконалений стандартний алгоритм терапії загострень пилкових АСРК/АСР і БА. Крім того, пацієнти, які дали згоду, отримували лікування за допомогою АСІТ причинно-значущими алергенами у міжсезоння.

Оцінювання ефективності терапії виконували через рік після лікування. Згідно з отриманими даними, у дітей групи 1А (з АСІТ) відбулось статистично достовірне підвищення концентрації sIL-13a2R із 509,3 пг/мл до 1132,7 пг/мл ($p < 0,05$), приріст рівня Fas-рецептора – з 275,9 пг/мл до 355,5 пг/мл ($p < 0,05$) і Fas-ліганда – з 232,5 пг/мл до 310,9 пг/мл ($p < 0,05$). У дітей, які отримували винятково фармакотерапію у сезон загострення (група 2А), відбулось зниження концентрації sIL-13a2R з 275,5 пг/мл до 131,6 пг/мл ($p > 0,05$), Fas-рецептора – з 274,2 пг/мл до 245,8 пг/мл ($p > 0,05$) та Fas-ліганда – з 230,3 пг/мл до 186,2 пг/мл ($p > 0,05$).

Фармакоекономічний аналіз (cost-utility analysis) дозволив довести, що включення до протоколів терапії методу АСІТ зменшує прямі медичні витрати на лікування полінозу майже вдвічі ($CUR_{\text{групи 1А}} = 146,7$ гривень, а $CUR_{\text{групи 2А}} = 260,1$ гривень).

Висновки

1. Клінічна структура госпіталізацій із приводу респіраторних форм полінозу до рослин літньо-осінньої хвилі палінації представлена бронхіальною астмою (81,1%) та/або ринітом/ринокон'юнктивітом (18,9%). Бронхіальна астма має переважно легкий і середньоважкий перебіг,

хоча у 12,6% пацієнтів зареєстрували важкі напади ядухи. Ізольовану пилкову астму визначають у 3,4% дітей. У 45,5% пацієнтів з ізольованим ринокон'юнктивітом зареєстрували прихований бронхоспазм.

2. Структура сенситизації дітей із полінозом представлена переважно полівалентними формами: 93,8% пацієнтів мали підвищену шкірну чутливість до двох і більше пилкових алергенів, 82,4% хворих сенситизовані до побутових, а 66,3% – до харчових алергенів. Клінічно значущу гіперчутливість зареєстрували до амброзії, полину, циклахени та соняшнику.

3. У 75% дітей із пилковим ринокон'юнктивітом протягом п'яти років відбувається дебют бронхіальної астми. За умови поєднаного впливу факторів ризику, ризик розвитку астми підвищується у 5–7 разів. Прогностичними факторами слід вважати пізні первинні звернення по спеціалізовану допомогу ($RR=2,78$) та проживання нижче ніж шостий поверх ($RR=1,87$).

4. Імунологічні зміни у дітей із важкими формами полінозу характеризуються наявністю персистуючого алергічного запалення як у пацієнтів із пилковою астмою, так і без неї.

6. Включення алергенспецифічної імунотерапії до протоколів лікування дітей із полінозом сприяє клінічному поліпшенню перебігу ринокон'юнктивіту, контролю над проявами бронхіальної астми, підвищенню концентрацій Fas-рецептора, Fas-ліганда і sIL-13a2R, вдвічі зменшує співвідношення витрати/корисність.

Список літератури

- Недельська С.М. Распространенность грибковой сенситизации у детей с респираторными формами аллергии / С.М. Недельська, О.Д. Кузнецова, Т.Г. Бессікало // Астма та алергія. – 2008. – №1–2. – С. 37–40.
- Охотникова Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия / Е.Н. Охотникова // Здоровье ребенка. – 2007. – №3. – С. 7–9
- Пухлик Б.М. Специфические методы лечения аллергических заболеваний / Б.М. Пухлик // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – №3. – С. 85–88.
- Беш Л.В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою: [Електронний ресурс] / Л.В. Беш, В.О. Бондарчук // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24). – Режим доступу: <http://www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-12911/article-12935>.
- Альошина Р.М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р.М. Альошина // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – №2. – С. 4–9.
- GINA (Global strategy for asthma management and prevention). – 2012 Update. – Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
- Gennaro D'Amato. Allergic pollen and Urban Air Pollution in the Mediateranean Area / Gennaro D'Amato. – 2009. – Режим доступу : <http://eaaci.net/sections-a-igs/ig-on-aerobiology-a-pollution/education/664-allergenic-pollen-and-urban-air-pollution-in-the-mediterranean-area>
- Socioeconomic factors and asthma control in children / Shannon F. Cope, Wendy J. Ungar, Richard H. Glazier [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2008. – Vol. 43, issue 8. – P. 745–752.
- Howland M.D. Ultra-short-Course Immunotherapy Increases Anti-Ragweed IgG Levels / M.D. Howland // Am. College of Allergy, Asthma and Immunology – 2009: Annual Scientific Meeting. – Abstr. 17
- Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология : учебник / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М.: Гэотар-медиа, 2009. – С. 193–196.
- Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen / Skoner D., Gentie D., Bush R. [et al.] // J. All. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125, issue 3. – P. 660–666.
- Maggi E. T cell responses induced by allergen-specific immunotherapy / Maggi E. // Clinical and Experimental Immunology. – 2010. – Vol. 161. – P. 10–18.
- Cytoplasmic tail of IL-13Ralpha2 regulates IL-4 signal transduction / Andrews A. L., Nordgren I. K., Kirby I. [et al.] // Biochem Soc Trans. – 2009. – Vol. 4. – P. 873–876.
- Differences in expression, affinity, and function of soluble (s) IL-4Ralpha and sIL-13Ralpha2 suggest opposite effects on allergic responses / Khodoun M., Lewis C. C., Yang J. Q. [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179 (10). – P. 6429–6438.

Відомості про авторів:

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Ярцева Д.О., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Солодова І.В., к. мед. н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Мазур В.І., к. мед. н., доцент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Жиленко І.О., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Бессікало Т.Г., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Кляцька Л.І., к. мед. н., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Тарасевич Т.В., асистент каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 16.09.2013 р.



Л. С. Овчаренко, В. Ю. Ткаченко, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, А. А. Вертегел

Эффективность использования назальных ирригаций 0,9% раствора натрия хлорида при лечении аллергических ринитов у детей

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, назальные ирригации, натрия хлорид.

Назальные ирригации 0,9% NaCl – эффективный и безопасный компонент комплексной терапии аллергических ринитов у детей. Использование метода продемонстрировало его десенсибилизирующую (за счет элиминации аллергенов) и антиаллергическую противовоспалительную активность. Высокий профиль безопасности и переносимости 0,9% NaCl позволяет рекомендовать его для терапии аллергических заболеваний носоглотки у детей.

Ефективність використання назальних іригацій 0,9% розчину натрію хлориду під час лікування алергічних ринітів у дітей

Л. С. Овчаренко, В. Ю. Ткаченко, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, І. В. Самохін, А. О. Вертегел

Назальні іригації 0,9% NaCl – ефективний і безпечний компонент комплексної терапії алергічних ринітів у дітей. Використання методу продемонструвало його десенсибілізуючу (за рахунок елімінації алергенів) і антиалергічну протизапальну активність. Високий профіль безпеки і толерантності 0,9% NaCl дозволяє широко рекомендувати його для терапії алергічних захворювань носоглотки у дітей.

Ключові слова: діти, алергічний риніт, назальні іригації, натрію хлорид.

The effectiveness of the 0,9% sodium chloride nasal irrigations use in the treatment of allergic rhinitis in children

L. S. Ovcharenko, V. Yu. Tkachenko, T. G. Andrienko, N. V. Zhikhareva, I. V. Samohin

Nasal irrigation of 0,9% NaCl are effective and safe components of the allergic rhinitis treatment in children. Using this method demonstrated their desensitizing (due to elimination of allergens) and anti-allergic anti-inflammatory activity. High safety and tolerability of 0,9% NaCl allows data widely recommended for the therapy of allergic diseases of the nasopharynx in children.

Key words: children, allergic rhinitis, nasal irrigation, sodium chloride.

Мукозальный барьер носоглотки играет важную роль в защите организма ребенка от проникновения различных органических и неорганических внешних агентов, в частности аллергенов. Нарушение этого защитного механизма приводит к его несостоятельности и способствует возникновению и поддержанию аллергического процесса в верхних дыхательных путях [1]. Для предотвращения такой опасности необходимо поддержание оптимального физиологического уровня процессов иммунного очищения, заключающихся в элиминации любого поллютанта с поверхности слизистой носоглотки. С этой целью осуществляется туалет носа посредством назальных ирригаций 0,9% раствора натрия хлорида [2], что способствует очищению слизистой от аллергенов [3].

У детей наиболее удобной формой использования солевых растворов для назального орошения является спрей [4]. При проведении профилактического и лечебного очищения носа такими препаратами у детей с аллергическими ринитами крайне важно установление их действия на функционирование «иммунного очищения», что послужит основанием для оптимизации программы терапии и профилактики аллергических заболеваний респираторного тракта у детей.

Цель работы

Повышение эффективности элиминационной терапии при аллергических ринитах у детей.

Пациенты и методы исследования

Выполнили сравнительное, проводимое в параллельных группах исследование эффективности и переносимости назальных ирригаций 0,9% раствора натрия хлорида, который пациенты с аллергическим ринитом использовали в течение 4-недельного периода.

Под наблюдением находились 60 пациентов в возрасте от 2 до 10 лет, случайно распределенных в 2 группы наблюдения по 30 детей в каждой: 1 – дети с аллергическим ринитом, получающие в составе комплексной терапии назальные ирригации 0,9% раствором NaCl; 2 – дети с аллергическим ринитом, не получающие в составе комплексной терапии назальные ирригации 0,9% раствором NaCl. Режим применения назальных ирригаций: 4 раза в сутки по 2–3 впрыскивания 0,9% NaCl в каждый носовой ход.

Клинический метод исследования состоял из оценки данных анамнеза, клинической картины заболевания, общеклинических методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи). Забор материала для цитоморфологического анализа небных миндалин и слизистой оболочки носа производили утром до приема пищи путем взятия мазков ватным тампоном по модифицированной нами методике П. Ошват (1983) [5]. Окрашивание препаратов осуществляли разведенным раствором Гимзы (2 капли на 1 мл воды) в течение 5 ми-

Таблица 1

Оценка симптомов аллергического ринита

Признак	Оценка тяжести (в баллах)				
	нет	небольшое затруднение носового дыхания	значительное затруднение дыхания, что не нарушает активности ребенка	значительное затруднение дыхания, которое нарушает активность ребенка	носовое дыхание полностью заблокировано
Заложенность носа	нет	небольшое затруднение носового дыхания	значительное затруднение дыхания, что не нарушает активности ребенка	значительное затруднение дыхания, которое нарушает активность ребенка	носовое дыхание полностью заблокировано
Чихание	нет	<5 эпизодов на сутки	5–10 эпизодов на сутки	10–20 эпизодов на сутки	постоянное чихание
Зуд в носу и ринорея	нет	редко	большую часть времени	почти постоянно	постоянно

нут с последующей микроскопией в световом микроскопе «Биолам» (ЛОМО, РФ) с увеличением в 630 раз (7×90).

Количественное определение секреторного IgE проводили методом иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе Sunrise («TECAN», Австрия) с использованием ИФА тест-систем «IgE-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

При оценке выраженности симптомов аллергического ринита использовали ежедневную пятибалльную систему (табл. 1). Максимальный ежедневный счет составлял 12 баллов, еженедельный – 84 балла.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с помощью непараметрических критериев Фишера и Манна-Уитни. В процессе обработки полученных результатов использовали персональный компьютер с привлечением пакета программ Microsoft Excel. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP).

Результаты и их обсуждение

Клинически у детей обеих групп наблюдения отмечали насморк с серозно-слизистыми выделениями, зуд и жжение в носу, глазах (иногда в твердом небе), чихание, затруднение носового дыхания, покраснение и отек век, снижение дневной активности и аппетита, головную боль, эпизоды носовых кровотечений, малопродуктивный ночной кашель, который нередко приводил к нарушениям сна. При внешнем осмотре отметили бледность лица, отек и темные круги вокруг глаз, отеки веки, мацерация верхней губы, полуоткрытый рот, стекание

слизистого или слизисто-гнояного секрета по задней поверхности глотки, снижение слуха.

На фоне применения 0,9% NaCl зарегистрировали достоверное уменьшение числа жалоб, связанных с затруднением носового дыхания. Генез такого эффекта может быть различен (удаление механических препятствий в виде серозно-слизистого содержимого, рефлекторное уменьшение отека), но продвижение воздушного потока через носовые пути восстанавливалось, и субъективно все пациенты ощущали улучшение носового дыхания в прямой связи с использованием 0,9% NaCl.

Данные цитоморфологического исследования слизистой носа приведены в таблице 2.

Данные цитоморфологического исследования показывают, что дополнительных механизмов восстановления назальной проходимости при применении 0,9% NaCl может быть несколько: противовоспалительное антиаллергическое действие за счет эффективного удаления аллергенов и раздражителей со слизистой носа, в результате чего уменьшилось количество клеточных элементов аллергического воспаления, а следовательно, отека, гиперреактивности, дискрии; механическое удаление обтурирующих носовые пути фибриновых налетов, микробного детрита и десквамированного, дистрофически измененного эпителия. Все это дополняется рефлекторным противоотечным ответом на действие струи спрея.

Об улучшении течения аллергического ринита при использовании 0,9% NaCl свидетельствует достоверное более выраженное снижение системной эозинофилии и концентрации общего IgE в крови у пациентов первой группы по сравнению со второй (табл. 3).

Таблица 2

Данные цитоморфологического исследования слизистой носа (количество детей с диагностическими показателями)

Показатель	Группа наблюдения			
	1, n=30		2, n=30	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Эритроциты, фибрин	10 (33±)	2 (7±)	10 (33±)	6 (20±)
Мицелий и/или споры грибов	16 (53±)	4 (13±)	16 (53±)	8 (27±)
Дистрофически измененный эпителий	24 (80±)	6 (20±)	24 (80±)	14 (47±)
Эозинофильные гранулоциты	28 (93±)	10 (33±)	28 (93±)	18 (60±)
Нейтрофильные гранулоциты	20 (67±)	6 (20±)	20 (67±)	14 (47±)
Ассоциация эозинофилов/нейтрофилов	18 (60±)	4 (13±)	18 (60±)	8 (27±)
Лимфоциты	10 (33±)	4 (13±)	10 (33±)	4 (13±)
Микрофлора (кокки, бациллы)	16 (53±)	6 (20±)	16 (53±)	8 (27±)

Примечание: * – p<0,05 (от группы 2).

Таблица 3

Данные исследования количества эозинофильных гранулоцитов и общего IgE в динамике наблюдения

Показатель	Группа наблюдения			
	1, n=30		1, n=30	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Эозинофилы (абс.), $\times 10^9$	0,6	0,34*	0,6	0,48*
Эозинофилы (отн.), %	8,1	4,3*	8,1	6,8
Общий IgE, г/л	4,2	2,8*	4,2	3,8*

Примечание: * – $p < 0,05$ (от группы 2).

Снижение всех указанных показателей свидетельствует о системном антиаллергическом и десенсибилизирующем действии 4-недельного орошения носоглотки 0,9% NaCl. Таким образом, использование 0,9% NaCl для лечения пациентов с аллергическим ринитом позволяет значительно улучшить их субъективные ощущения, проходимость носовых путей и снизить общеаллергический потенциал.

Назальные ирригации 0,9% NaCl дети обеих групп переносили легко. Аллергических реакций, случаев нежелательных явлений и проявлений побочных действий препарата не отметили. Такая высокая безопасность препарата совпадает с многочисленными данными научной литературы об отличной переносимости носовых орошений изотоническими солевыми растворами [6–8]. Эти факты позволяют рекомендовать назальные ирригации 0,9% NaCl для терапии аллергических ринитов у детей.

Выводы

Назальные ирригации 0,9% NaCl – эффективный и безопасный компонент комплексной терапии аллергических ринитов у детей. Использование метода продемонстрировало его десенсибилизирующую (за счет элиминации аллергенов) и антиаллергическую противовоспалительную активность. Высокий профиль безопасности и переносимости 0,9% NaCl позволяет рекомендовать эти средства для терапии аллергических заболеваний носоглотки у детей.

Список литературы

1. *Tran N.P.* Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic / N.P. Tran, J. Vickery, M.S. Blaiss // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 148–156.
2. *Harvey R.* Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis / R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia, G. Scadding // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. – Issue 3. – Art. No.: CD006394. DOI: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
3. *Hauptman G.* The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients / G. Hauptman, M.W. Ryan // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 137 (5). – P. 815–821.
4. *Barclay L.* Saline nasal wash may be helpful for rhinitis in children / L. Barclay // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134. – P. 67–74.
5. *Ошват П.* Аллергические и иммунологические болезни детского возраста / Ошват П.; пер. с вен. – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1983. – 250 с.
6. *Saline Nasal Irrigation for Upper Respiratory Conditions* // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 15 (10). – P. 1117–1119.
7. *Settipane R.A.* Chapter 15: Allergic rhinitis / R.A. Settipane, C. Schwindt // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2013. – Vol. 27 Suppl 1. – P. S52–55.
8. *Meltzer E.O.* Rhinosinusitis Diagnosis and Management for the Clinician: A Synopsis of Recent Consensus Guidelines / E.O. Meltzer, D.L. Hamilos // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86 (5). – P. 427–443.

Сведения об авторах:

Овчаренко Л.С., д. мед. н., профессор, зав. каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».
 Ткаченко В.Ю., аспирант каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».
 Андриенко Т.Г., к. мед. н., доцент каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».
 Жихарева Н.В., к. мед. н., ассистент каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».
 Самохин И.В., к. мед. н., доцент каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».
 Вертегел А.А., к. мед. н., доцент каф. педиатрии и неонатологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины».

Надійшла в редакцію 13.09.2013 р.



Г. П. Победьонна¹, Н. В. Ревунова², Н. А. Белозьорова¹, З. Б. Андреева²

Стан рН трахеобронхіального дерева у хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет»,

²Луганська обласна клінічна лікарня

Ключові слова: бронхіальна астма, рН трахеобронхіального дерева, ендобронхіальна пристінкова рН-метрія.

Вивчено стан рН трахеобронхіального дерева у хворих на бронхіальну астму за допомогою методики ендобронхіальної пристінкової рН-метрії. Виявили, що стан рН не залежить від ступеня важкості хвороби, а визначається вираженістю ендобронхіального запалення.

Состояние рН трахеобронхиального дерева у больных бронхиальной астмой разных степеней тяжести

Г. П. Победенная, Н. В. Ревунова, Н. А. Белозерова, З. Б. Андреева

Изучено состояние рН трахеобронхиального дерева у больных бронхиальной астмой с помощью методики эндобронхиальной пристеночной рН-метрии. Обнаружили, что состояние рН не зависит от степени тяжести болезни, а определяется выраженностью эндобронхиального воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рН трахеобронхиального дерева, эндобронхиальная пристеночная рН-метрия.

Status of tracheobronchial tree pH at the patients with bronchial asthma different degree of severity

G. P. Pobedyonnaja, N. V. Revunova, N. A. Belozerova, Z. B. Andreeva

The status of endobronchial non-specific resistance at bronchial asthma patients was studied by endobronchial near-wall pH-metry. pH in different parts of tracheobronchial tree did not depend from the stage of the disease. It depended from the degree of local inflammation.

Key words: bronchial asthma, pH of tracheobronchial tree, endobronchial near-wall pH-metry.

Значна поширеність бронхіальної астми (БА) вказує на інтерес до вивчення її патогенетичних особливостей [7]. Хронічне запалення дихальних шляхів, яке є патогенетичною основою БА, спричинене значною кількістю клітин і медіаторів запалення і призводить до гіперреактивності бронхів, що виявляється через симптоми ядухи, скутості у грудній клітці, кашель вночі та рано вранці [2]. Визначення стану механізмів, що характеризують місцевий запальний процес, може поглибити уявлення про сутність захворювання і сприяти пошуку шляхів оптимізації лікування БА. Найчастіше для вивчення стану неспецифічної резистентності трахеобронхіального дерева (ТБД) використовується вивчення бронхоальвеолярного секрету (БАС), рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), однак їхні характеристики є інтегральними показниками, біохімічна індивідуальність яких значною мірою залежить від вмісту водної фракції. Кількість останньої може змінюватись за різних погодних умов, залежно від глибини і частоти дихання та наявності запальних станів в органах дихання. Наприклад, при БА об'єм респіраторного вологовиділення зменшувався на 60%. Крім того, співвідношення білкової та водяної фракцій БАС могло змінювати ефективність місцевих клітинних і гуморальних факторів імунітету [1]. З цієї причини кислотно-лужний стан БАС і рідини БАЛ не завжди адекватно показує кислотно-лужний стан слизової ТБД, за визначенням якого можна скласти уявлення про особливості бронхолегеневого запалення (наприклад, при односторонньому або вогнищевому процесі) та пояснити причини частішого висівання патогенної мікрофлори у деяких ділянках ТБД, де визначалась більш лужна реакція [5].

Одним із сучасних досліджень місцевого стану неспецифічного захисту ТБД є вивчення показників пристінкового рН у його селективних ділянках [6]. Нечисленні відомості про вимірювання пристінкового рН ТБД стосувались його характеристик у хворих на

хронічний обструктивний бронхіт [4]. Значення рН ТБД показували виразність запального процесу. Осць чому вивчення рН ТБД у хворих на БА є необхідним і може використовуватись для оцінювання ступеня важкості хвороби та критеріїв ефективності лікування.

Мета роботи

Вивчення стану рН трахеобронхіального дерева у хворих на БА різного ступеня важкості.

Дослідження виконали згідно з основним планом науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету, котре є фрагментом науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція» (№ державної реєстрації 0104U002193).

Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 92 хворих на БА, серед них із легкою БА (I–II ступенів) – 32 (34,8%) пацієнти, середньотяжкою – 36 (39,1%), тяжкою – 24 (26,1%) особи. Діагноз БА та ступінь тяжкості хвороби встановлювали згідно з чинними Протоколами [2].

Усім хворим виконували бронхоскопічне дослідження за допомогою дихального бронхоскопу фірми «OLYMPUS» TX-20 (Японія). Оглядали внутрішню поверхню трахеї і бронхів, рельєф слизової оболонки, її складки, судинний малюнок, конфігурацію устя і шпор; оцінювали поширеність (обмежений, дифузний) і характер (катаральний, гнійний, катарально-гнійний) ендобронхіту [3]. Для оцінювання рН ТБД у хворих на БА використовували методику селективної пристінкової ендобронхіальної рН-метрії [6]. Для вимірювання, аналізу й обробки результатів дослідження застосовували сучасний апаратно-програмний комплекс комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії, розроблений В.М. Чорнобровим і співавт. (1999) [8]. Вимірювали рН у ділянці карини трахеї, праворуч і ліворуч у ділянці шпори верхнього часткового бронха, праворуч шпори

середнього дольового бронха, праворуч і ліворуч у нижньому частковому бронху, у симетричних ділянках на рівні сегментарних і субсегментарних бронхів.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком до 30 років.

Результати та їх обговорення

Значення пристінкового рН ТБД не залежало від ступеня тяжкості хвороби, але суттєво - від виразності ендобронхіту. У 41 (44,6%) із 92 обстежених хворих визначили вогнищевий ендобронхіт. Показник пристінкового рН ТБД у хворих на БА залежав від ступеня проявів ендобронхіту. У хворих на вогнищевий ендобронхіт мали місце різноспрямовані зміни рН ТБД у симетричних ділянках вимірювання, величина рН залежала від наявності однобічного ендобронхіту у ТБД.

У 34 осіб (36,9%) встановили дифузний катаральний ендобронхіт. У хворих на дифузний катаральний ендобронхіт у період загострення хвороби показник рН коливався у межах 6,39–6,65 у різних точках вимірювання. Найвищий рівень рН визначили на рівні кіля трахеї, він перевищував аналогічний у здорових осіб на 2,1% ($P < 0,05$), що, очевидно, пов'язано з активізацією секреції лужного вмісту келихоподібних клітин, розташованих у проксимальних відділах слизової ТБД. Усі інші показники симетричних ділянок ТБД у цих хворих були також підвищеними у порівнянні з такими у здорових осіб, перевищуючи їх на 1,5–2,0%, і мали тенденцію до зниження у напрямку до дистальних відділів. Певно, умовно-патогенна мікрофлора, існуванню якої сприяла слабкокисло реакція пристінкового рН, виявлялась із більш проксимальних ділянок ТБД хворих. Найменші показники рН визначили на рівні устя субсегментарних бронхів. Однак градієнт «кіля трахеї-устя субсегментарних бронхів» у хворих на дифузний катаральний ендобронхіт зростав на 0,97% і суттєво не відрізнявся від такого в осіб контрольної групи.

У 17 (18,5 %) осіб із дифузним катарально-гнійним ендобронхітом найвищі показники пристінкового рН також відзначали у проксимальних відділах ТБД, і найвищим значення рН було також на рівні кіля трахеї. Всі інші показники рН на симетричних ділянках ТБД були

достовірно вищими за належні, перевищували їх більше, ніж при дифузному катаральному ендобронхіті (у середньому на 2,84–4,34%) і також знижувались у напрямку до дистальних відділів.

У ряді випадків у хворих виявили різницю у значеннях рН в одній або кількох ділянках ТБД на правому та лівому боці, що пояснювалось локальними особливостями проявів запалення. Слід зазначити, що градієнт «кіля трахеї-устя субсегментарних бронхів» у хворих на дифузний катарально-гнійний ендобронхіт також суттєво не змінювався під час порівняння з належними величинами та його значеннями у хворих на дифузний катаральний ендобронхіт. Це можна пояснити існуванням хронічного імунного запалення з деякими особливостями місцевої продукції його медіаторів (гістаміну, серотоніну, ейкозаноїдів тощо), що, очевидно, мають слабкокисло реакцію.

Отже, в усіх хворих на вогнищевий ендобронхіт мали місце різноспрямовані зміни пристінкового рН ТБД у симетричних ділянках вимірювання. У хворих на дифузний катаральний ендобронхіт вихідні значення рН майже на всіх симетричних ділянках ТБД перевищували референтну норму. За наявності катарально-гнійного ендобронхіту значення пристінкового рН значно зміщувались у лужний бік на всіх ділянках вимірювання.

Висновки

1. Показники пристінкового рН ТБД у хворих на БА не залежали від ступеня тяжкості хвороби, однак суттєво залежали від виразності ендобронхіту.

2. В усіх хворих на вогнищевий ендобронхіт мали місце різноспрямовані зміни пристінкового рН ТБД у симетричних ділянках вимірювання.

3. У хворих на дифузний катаральний ендобронхіт вихідні значення рН майже на всіх симетричних ділянках ТБД перевищували референтну норму.

4. За наявності катарально-гнійного ендобронхіту показники пристінкового рН значно зміщувались у лужний бік на всіх ділянках вимірювання.

5. Знання стану та динаміки рН ТБД при БА може сприяти розробці заходів місцевого лікування хронічного запалення.

Список літератури

1. Анаев Э.Х. Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких / Э.Х. Анаев, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2005. – №5. – С. 75–79.
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03. 2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
3. Овчинников А.А. Эндоскопическая диагностика и терапия хронического обструктивного бронхита / А.А. Овчинников / Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1998. – С. 423–436.
4. Пат.України на винахід № 48672 Пристрій для збору конденсату вологи видихнутого повітря / Пугінцев В.Г., Розумний Р.В. – Бюл. № 8, 2002 р. (236)
5. Путинцева Н.В. Клиническая эффективность омега-3

полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца / Н.В. Путинцева // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – №3. – С. 40–43.

6. Разумный Р.В. Методика эндобронхиальной пристеночной компьютерной рН-метрии / Р.В. Разумный // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, №4. – С. 177–178.

7. Феценко Ю.И. Бронхиальная астма – современные возможности диагностики и пути достижения контроля / Ю.И. Феценко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С. 18–20.

8. Чорнобровий В.М. Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки / В.М. Чорнобровий, О.В. Павлова // Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту. – Вінниця, 1999. – С. 6–26.

Відомості про авторів:

Победьонна Г.П., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини з основами пульмонології ДЗ «ЛугДМУ».
 Ревунова Н.В., зав. алергологічним відділенням Луганської обласної клінічної лікарні.
 Белозьорова Н.А., к. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини з профпатологією ДЗ «ЛугДМУ».
 Андреева З.Б., лікар алергологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні.

Надійшла в редакцію 04.09.2013 р.



Т. Л. Процюк

Якість життя хворих на бронхіальну астму дітей та чинники, що впливають на неї

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: *якість життя, бронхіальна астма, діти.*

Вивчили психічний стан та особистісно-психологічні особливості дітей, які хворі на бронхіальну астму, та визначили їхній вплив на якість життя цих пацієнтів. Установили, що особистісна та реактивна тривожність у хворих на бронхіальну астму за шкалою Спілбергера істотно перевищує нормативні дані рівня тривожності. У дітей, які хворі на бронхіальну астму, виявили низьку здатність до фізичних навантажень, зниження показників соціального функціонування і психічного здоров'я, життєвої активності, значно більший вплив емоційного стану на ролюве функціонування. Психічний стан хворих відрізнявся превалюванням тривожних розладів. Поведінка матерів збігається зі стратегіями подолання стресу у дітей, які хворі на бронхіальну астму, що доводить роль особистісно-психологічних факторів ризику психосоматичних розладів.

Качество жизни больных бронхиальной астмой детей и факторы, влияющие на нее

Т. Л. Процюк

Изучили психическое состояние, личностно-психологические особенности детей, больных бронхиальной астмой, и установили их влияние на качество жизни этих пациентов. Установили, что личностная и реактивная тревожность у больных бронхиальной астмой по шкале Спилбергера существенно превышает нормативные данные уровня тревожности. У больных бронхиальной астмой детей определили низкую способность к физическим нагрузкам, снижение показателей социального функционирования, психического здоровья, жизненной активности и значительное влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование. Психическое состояние больных отличалось превалированием тревожных расстройств. Поведение матерей совпадает со стратегиями преодоления стресса у детей, больных бронхиальной астмой, что подтверждает роль личностно-психологических факторов риска психосоматических расстройств.

Ключевые слова: *качество жизни, бронхиальная астма, дети.*

The quality of life of patients with bronchial asthma children and the factors affecting on it

Т. Л. Protsiuk

Examined the mental health and personal and psychological characteristics of children who suffer from asthma, and determined their impact on quality of life of these patients. Have found that personal and reactive anxiety in patients with asthma by Spielberger scale is much higher than normative data level of anxiety. In children with asthma, showed a low capacity for physical activity, decline in social functioning and mental health, vitality, much greater impact on the emotional state of role-functioning. Mental status of patients with different prevalence of anxiety disorders. Maternal behavior coincides with coping strategies in children who suffer from asthma, which proves the role of personality and psychological risk factors of psychosomatic disorders.

Key words: *quality of life, bronchial asthma, children.*

Бронхіальна астма (БА) – найбільш поширене алергічне захворювання у дітей [2,3,8]. Вплив БА на дітей, сім'ю, суспільство важко переоцінити. Так, діти та підлітки віком до 17 років втрачають щорічно до 10 млн шкільних днів. Виконані в США дослідження виявили, що майже у 30% школярів, які хворі на БА, є обмеження фізичної активності у порівнянні з показниками здорових однолітків [1,5,8].

Слід зауважити, що більшість фахівців вважають БА класичним психосоматичним захворюванням, у походженні, особливостях симптоматики і перебігу якого більше, ніж при інших захворюваннях, беруть участь психосоціальні фактори [2,5]. БА, як і будь-яка хронічна хвороба, суттєво позначається на соціальному функціонуванні хворих і їхніх батьків. Цей вплив реалізується за багатьма напрямками: навчання, фізична активність, спілкування, емоціональне самопочуття [1,5]. Отже, актуальним є вивчення БА з позиції інтегративного міждисциплінарного психосоматичного підходу.

Мета роботи

На основі вивчення психічного стану й особистісно-психологічних особливостей хворих на БА дітей та їхніх батьків виявити особливості відносин у системі мати-дитина та визначити їхній вплив на якість життя таких пацієнтів.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 88 дітей, хворих на БА (62 хлопчики і 26 дівчаток), віком 11–17 років, котрі перебували на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній дитячій лікарні. Середній вік пацієнтів основної групи дорівнював 14,8±1,65 року. Контрольну групу склали 30 здорових дітей (16 хлопчиків і 14 дівчаток) віком 12–16 років, середній вік становив 13,5±2,1 року.

Показники якості життя хворих на БА вивчили за допомогою опитувальника Short Form Health Survey-36 (SF-36) [7]. Для оцінювання особистісної та реактивної тривожності застосовували шкалу реактивної та особистісної тривожності Спілбергера (Spielberger's State Trait

Anxiety Inventory) [4]. Оцінювання депресивного стану та вимірювання важкості депресії виконали за шкалою Гамільтона (HDRS) [6]. Для статистичної обробки результатів застосували пакет комп'ютерних програм «Statistica 6,0» методом множинного математичного аналізу з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів, обрахуванням математичного очікування – середньої (M), похибки середньої (m). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною досліджуваною ознакою, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Стьюдента. Кореляційний аналіз кількісних показників виконали методом парних кореляцій із визначенням коефіцієнта кореляції (r), а також коефіцієнтів кореляції Спірмена, Кенделла.

Результати та їх обговорення

У результаті аналізу отриманих даних встановили, що особистісна та реактивна тривожність у хворих на БА за шкалою Спілбергера становила $53,8 \pm 1,5$ і $52,7 \pm 2,6$ бала відповідно, тоді як у дітей групи порівняння – лише $21,6 \pm 1,2$ та $23,4 \pm 1,8$ бала, що істотно перевищує нормативні дані рівня тривожності.

Особистісні особливості хворих на БА відрізнялись підвищеною тривожністю у 85,7% спостережень, серед них переважали випадки помірної тривожності у 75,4%. Виражену тривожність як стабільна особистісна характеристика визначили у 24,6% дітей, які хворі на БА.

Аналіз отриманих даних особистісно-психологічних особливостей і психічного стану матерів, які мали хворих на БА дітей, виявив високий відсоток тривожних станів. Так, у 81,8% матерів показники особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера становили $59,7 \pm 2,8$ та $57,4 \pm 2,1$ бала відповідно. В усіх жінок відзначали ознаки неспокою, відчуття напруженості (у 63,2% обстежених), тривожні очікування та невмотивований неспокій (у 71,4%), побоювання та рухове збудження (45,5%), паніку (36,4%). 58,9% матерів відзначали появу ознобу, відчуття припливу крові до голови, запаморочення, неприємні відчуття в області серця, у м'язах, серцебиття, сухість у роті, а у 54,5% матерів виявили страх хвороби.

Аналіз показників депресії за шкалою Гамільтона виявив у 75,6% обстежених матерів, які мали хворих на БА дітей, ознаки помірно вираженої депресії, котрі становили $17,6 \pm 1,24$ бала відповідно. Серед ознак депресивного стану в обстежених матерів найчастіше переважали стійке, виражене зниження настрою (у 27,4%), плаксивість (у 65,3%), відчуття провини (у 74,5%), невпевненість у собі (78,9%), когнітивні розлади у вигляді погіршення пам'яті (25,3%), песимістична оцінка перспективи, потреба самотності (у 44,3%). Найчастіше (у 42,3% випадків) визначали добові коливання настрою з погіршенням у ранкові години.

Слід зауважити, що для обстежених матерів властиві емоційна лабільність і конверсійна симптоматика (61,8% випадків). Найвиразніше у обстежених матерів проявлялись явища гіпотимії з плаксивістю, тривога, напруження, почуття провини та вегетативні розлади (головні болі, анергія тощо). Загалом у клінічній картині переважали тривожно-депресивні розлади невротичного рівня.

Згідно з опитувальником SF-36, якість життя оцінювали за основними критеріями: фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), соматичний біль (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоціональне функціонування (RE), психічне здоров'я (MH). Отримані дані виявили достовірне зниження якості життя за більшістю основних критеріїв у порівнянні зі здоровими обстеженими ($p < 0,05$). Дані наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники якості життя дітей, які хворі на БА

Показники	Діти, які хворі на БА (M±m)	Контрольна група (M±m)	Достовірність відмінностей
PF	86,9±3,2	97,5 ± 0,8	p<0,05
RP	73,4±9,3	86,25 ± 6,1	p<0,05
BP	82,7±6,6	70,45 ± 3,7	p>0,05
GH	59,5±5,8	82,75 ± 2,6	p<0,01
VT	67,6±4,7	79,0 ± 2,4	p>0,05
SF	83,1±6,4	91,87 ± 2,1	p<0,05
RE	74,2±9,1	86,64 ± 4,6	p<0,05
MH	73,4±3,5	80,6 ± 3,6	p<0,05

Встановили помірні та зворотні кореляційні зв'язки між фізичним станом хворих на БА дітей і можливістю пересуватись із показниками якості життя, що оцінені за шкалами загального опитувальника SF-36: фізичного функціонування ($r = -0,49$; $p < 0,0001$), рольового фізичного функціонування ($r = -0,58$; $p < 0,0001$), життєвої активності ($r = -0,51$; $p < 0,0001$), соціального функціонування ($r = -0,44$; $p < 0,0001$), загального здоров'я ($r = -0,38$; $p < 0,0001$). Варто зазначити, що рухові обмеження зростають зі збільшенням навантаження, призводячи до значного погіршення якості життя хворих на БА дітей.

Не встановили зв'язок між віком дітей, які хворі на БА, з показниками якості життя, оціненими за шкалами загального опитувальника SF-36.

За результатами визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена встановили залежність шкільного функціонування (успішність у школі, пропуски занять через погане самопочуття, відвідування лікаря) від ступеня важкості захворювання ($r_s = -0,52$; коефіцієнт Кендала $\tau = -0,38$, та $\gamma = -0,40$; $p < 0,05$ відповідно). Незважаючи на те, що БА часто призводить до інвалідизації та формує особливості життєдіяльності дитини, хворі на БА оцінювали особисту якість життя достовірно вище, порівняно з їхніми батьками ($M = 71,03 \pm 15,09$; $M = 67,05 \pm 15,29$ відповідно).

Аналіз окремих складових якості життя виявив, що більшість обстежених дітей, які хворі на БА, оцінили стан свого здоров'я як гарний, причому це найменша градація із трьох можливих позитивних градацій відповіді, чверть обстежених розцінили свій стан як посередній, 5,8% дітей – як поганий. Оцінюючи свій стан протягом останнього року, 45,7% хворих на БА дітей відзначили, що не відчують помітних змін стану здоров'я, а 51,2% дітей констатували покращення стану більшою чи меншою мірою, і лише 3,1% відзначили, що їхній стан погіршився.

Варто зауважити, що здатність до самообслуговування у обстежених дітей, хворих на БА, виявилась практично збереженою у 98,7%. На тлі погіршення соматичного стану у хворих на БА дітей спостерігали обмеження у виконанні будь-якої роботи у 28,7% випадків, лише 10,2% дітей змушені були скоротити час на виконання певних фізичних навантажень, 27,9% хворих на БА дітей повідомили, що виконання та якість роботи залежали від емоційного стану. Більшою мірою стан дітей впливав на окремі види робіт, а тривалість і загальна здатність до праці зберігались.

Визначили помірні та сильні зворотні кореляційні зв'язки між фізичним і емоційним станами хворих на БА дітей і показниками життєвої активності ($r = -0,68$; $p < 0,0001$), соціального функціонування ($r = -0,74$; $p < 0,0001$), загального здоров'я ($r = -0,50$; $p < 0,0001$), однак у більшості випадків задоволеність хворих спілкуванням із близькими помітно не знижувалась, залишаючись у межах 93,4%.

Отримані дані засвідчили, що попри юнацький вік 25,4% дітей, які хворі на БА, мали певне усвідомлення важкої хронічної хвороби, ще 19,8% хворих були впевнені, що стан їхнього здоров'я не гірший, ніж у більшості однолітків. 63,4% хворих на БА дітей оцінюють прогноз свого захворювання оптимістично і сподіваються на покращення стану. Отримані дані виявили, що якість життя хворих на БА дітей значно зумовлена особливостями захворювання і особистісно-психологічними змінами. За даними кореляційного аналізу встановили, що помірні та зворотні кореляційні зв'язки між рівнем особистісної і реактивної тривожності та фізичним функціонуванням ($r = -0,55$; $r = 0,42$, $p < 0,05$), рольовим функціонуванням, зумовленим фізичним станом хворих

($r = -0,37$ і $0,41$, $p < 0,05$), рольовим функціонуванням, зумовленим емоційним станом ($r = -0,31$ і $0,38$, $p < 0,05$), життєвою активністю ($r = -0,55$ і $0,58$, $p < 0,05$) і психічним здоров'ям ($r = -0,49$ і $0,51$, $p < 0,05$ відповідно).

Не встановлений зв'язок між особливостями терапії, зокрема використання у дітей, які хворі на БА, кортикостероїдів із показниками якості життя, що оцінені за шкалами загального опитувальника SF-36.

Аналіз отриманих даних засвідчив: достовірно частіше високі показники якості життя хворих на БА спостерігали у дітей емоційних, відкритих, адаптивних, експресивних, спокійних, стриманих, реалістичних, уважливих до життя, життєрадісних, винахідливих, енергійних, легковажних, сміливих, чуйних, доброзичливих, схильних бути у центрі уваги ($p < 0,05$), і, навпаки, показники якості життя виявились достовірно нижчими у дітей замкнених, потайливих, ригідних, тривожних, збудливих, які не вміють завершити справу, мають невротичні симптоми (боязкі, обережні, невпевнені у собі, песимістичні, мляві, сором'язливі, схильні до самоти, озлоблені тощо) ($p < 0,05$).

Висновки

1. Показники якості життя дітей, які хворі на БА, помітно нижчі проти аналогічних у осіб із групи порівняння. Порівняльний аналіз виявив нижчі параметри у хворих на БА дітей за більшістю складових якості життя. Встановили, що у хворих на БА дітей низька здатність до фізичних навантажень, знижені показники соціального функціонування, психічного здоров'я, життєвої активності, значний вплив емоційного стану на рольове функціонування.

2. Психічний стан хворих відрізняється превалюванням тривожних розладів, що свідчить про наявність психотравмуючої ситуації загрози, зумовленої хворобою.

3. Психічний стан обстежених матерів дітей, які хворі на БА, характеризується домінуванням тривожної симптоматики, клінічно вираженими проявами депресивного спектра, а поведінка матерів значною мірою збігається зі стратегіями подолання стресу у дітей, які хворі на БА.

Отримані результати дають змогу подальшої розробки напрямку лікування та профілактики БА у дітей із високим ризиком особистісної та реактивної тривожності та підвищення якості життя хворих на БА дітей.

Список літератури

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, пересмотр 2006 г.) / пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2007. – 106 с.
2. Процюк Т.Л. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку Подільського регіону / Процюк Т.Л. // Современная педиатрия. – 2007. – №4 (14). – С. 29–31.
3. Прошин В.А. Организация помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве / Прошин В.А., Блистинова З.А., Булгакова В.А. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2009. – №2. – С. 14–19.
4. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ханин Ю.Л. – Л.: ЛНИИФК, 1976.
5. Castro M. Risk factors for asthma morbidity and mortality in a large metropolitan city / Castro M., Halstead J., Schectman K. // J. Asthma. – 2010. – Vol. 38, №4. – P. 625–636.
6. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness / Hamilton M. // Br. J. Soc. Clin. Psychol. – 1967. – Vol. 6. – P. 278–296/
7. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. – Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
8. Wu F. Childhood asthma and environmental interventions / Wu F., Tacaro T. // Environmental Health Perspectives. – 2007. – Vol. 115, №6. – P. 971–975.

Відомості про автора:

Процюк Т.Л., д. мед. н., доцент каф. педіатрії №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.



Н. Ю. Резніченко

Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: алергічний контактний дерматит, лікування.

Наведено огляд наукової літератури щодо поширеності, етіології, патогенезу, вікових особливостей алергічного контактного дерматиту. Розглянули новітні відомості про сучасні методи лікування хворих на хронічні алергічні захворювання шкіри загалом і алергічний контактний дерматит зокрема.

Аллергический контактный дерматит: современные представления о лечении на основании обзора научной литературы

Н. Ю. Резниченко

Приведен обзор научной литературы, касающийся распространенности, этиологии, патогенеза, возрастных особенностей аллергического контактного дерматита. Рассмотрели новейшие сведения о современных методах лечения больных хроническими аллергическими заболеваниями кожи в целом и аллергическим контактным дерматитом в частности.

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, лечение.

Allergic contact dermatitis: modern concepts of treatment based on the review of literature

N. Yu. Reznichenko

The aim of this work was to analyze the literature data concerning modern methods of treatment of patients, who suffer from chronic allergic skin diseases in general, and from allergic contact dermatitis in particular.

Key words: allergic contact dermatitis, treatment.

Алергічні дерматози – це велика група захворювань шкіри, що включає алергічний контактний дерматит, атопічний дерматит, різні форми екземи, кропив'янку, алергічні васкуліти, алергічну висипку, пов'язану з дією лікарських засобів, а також менш поширені дерматози, у патогенезі котрих провідними є саме алергічні реакції [4,5,14].

В останні кілька років учені різних країн у науково-дослідній роботі приділяють багато уваги саме алергічному дерматиту, що підтверджується великою кількістю багатоцентрових досліджень і доповідей на міжнародних педіатричних, алергологічних і дерматологічних конгресах. Вивчення етіопатогенезу та клінічних особливостей алергічного дерматиту, а також обґрунтований вибір його оптимальної терапії є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини, що пов'язують, передусім, із поширеністю патології. Так, опитування National Ambulatory Medical Care Survey (1995 р., США) виявило 8,4 млн амбулаторних звернень пацієнтів до лікарів у зв'язку з контактним дерматитом, який посів друге місце за частотою дерматологічних діагнозів.

Частота захворюваності на алергічний контактний дерматит перевищує частоту простого контактного дерматиту. Наприклад, у дерматологічній клініці студентського оздоровчого центру (США) 3,1% пацієнтів мали прояви алергічного контактного дерматиту, а 2,3% хворих страждали на простий контактний дерматит. У країнах Європи захворюваність на алергічний контактний дерматит коливається у межах від 2,7 випадків на 1000 населення (Швеція) до 12 випадків на 1000 населення (Данія). Персистентні форми алергічного контактного дерматиту розвиваються у осіб старших

вікових груп, контактна алергія у відповідь на вплив медичних препаратів зовнішньої дії більш властива особам, старшим за 70 років [24,27]. Це пов'язують, передусім, із професійною діяльністю людини (алергічний контактний дерматит належить до десятки найчастіших професійних захворювань) і «стажем» проживання в умовах несприятливого екологічного оточення [18]. Про це свідчить покращення стану пацієнтів протягом відпусток (за умови утримання від праці), хоча через хронічний алергічний контактний дерматит значного поліпшення в цей час може і не відбуватись.

Незважаючи на те, що більшість випадків алергічного контактного дерматиту пов'язана із професійною діяльністю людини, це захворювання може виникати і у дітей, у т.ч. раннього віку [33,34]. У дослідженнях Goncalo et al. доведено наявність вікових особливостей сенсibilізації до контактних алергенів: найвищий відсоток позитивних аплікаційних тестів спостерігали у дітей віком до 5 років, потім він поступово знижувався у осіб віком 6–10 років, а з 11 років відбувалось його зростання [25]. При цьому у дітей перших місяців життя алергічний контактний дерматит маніфестує в результаті впливу барвників, складу одягу та інших факторів і може супроводжувати перебіг атопічного дерматиту [31,33,35]. Зв'язок цих двох захворювань недостатньо зрозумілий, оскільки алергічний контактний дерматит пов'язують із Th1-типом імунної відповіді, а атопічний дерматит – із Th2-цитокіновою експресією [28,30]. Однак, за даними наукової літератури, контактну сенсibilізацію визначають у 25–70% дітей, які хворі на атопічний дерматит [29,32,34,35]. Це явище може бути пов'язане з порушенням цілісності шкірного бар'єра за умов атопії.

Наведені дані підтверджують актуальність вивчення етіопатогенезу та клінічних особливостей алергічного контактного дерматиту як одного з найпоширеніших алергодерматозів, а також важливість пошуку шляхів удосконалення діагностики та лікування захворювання.

Мета роботи

Аналіз даних наукової літератури щодо сучасних методів лікування хворих на хронічні алергічні захворювання шкіри загалом та алергічного контактного дерматиту зокрема.

Матеріали і методи дослідження

Протягом виконання огляду наукової літератури використали загальнонаукові, аналітичний, синтетичний, логічний та інші методи пошуку і відбору джерел та синтезу даних.

Результати та їх обговорення

Основними принципами лікування будь-яких алергодерматозів є комплексність та індивідуальний підхід, урахування основних патогенетичних ланок захворювання та його клінічних проявів. Як відзначає Я.Ф. Кутасевич (2003 р.), алергодерматози (у тому числі алергічний контактний дерматит), навіть якщо вони починаються гостро, часто набувають хронічного перебігу, а отже, потребують не лише лікування в період загострення, але й постійного контролю за перебігом для запобігання рецидивів і подовження ремісії [14].

Комплексне лікування алергодерматозів передбачає не лише елімінацію алергенів і неалергенних тригерів, медикаментозну системну та зовнішню терапію, але й дотримання режиму дня та дієти (виключення з харчування продуктів-алергенів і продуктів-гістамінолібераторів), усунення супутньої патології (алергічного риніту, бронхіальної астми, алергічного гастриту й ентериту, неалергічної патології шлунково-кишкового тракту, патології нервової системи тощо), використання фізіотерапії, фототерапії, санаторно-курортного лікування, косметичного догляду за шкірою, санітарно-гігієнічні заходи за місцем проживання та роботи [2,11,16,17].

Лікування алергодерматозів (у тому числі алергічного контактного дерматиту) потрібно починати не з медикаментозних заходів, а з навчання пацієнта та його родичів. Для цього в лікувально-профілактичних закладах педіатричного, алергологічного і дерматологічного профілю треба створювати відповідні школи для пацієнтів, де спеціалісти проводитимуть консультації, надаватимуть рекомендації щодо режиму дня, формування «правильних» гіпоалергенних умов удома і на роботі (навчання), особливостей харчування. Дуже важливим етапом є консультації психологів і відповідне психотерапевтичне лікування, що дозволить значно поліпшити якість життя хворих.

Системна терапія алергодерматозів передбачає застосування антигістамінних препаратів (I–III поколінь), мембраностабілізуючих засобів, неспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії (тіосульфату натрію, хлориду кальцію, глюконату кальцію), вітамінів, препаратів, що впливають на нервову систему (седативних засо-

бів, а інколи транквілізаторів, нейролептиків, антидепресантів), засобів, що нормалізують функціонування шлунково-кишкового тракту (гепатопротектори, ферменти підшлункової залози, антигельмінтні засоби тощо) [7,9,13–15,22]. Враховуючи системність порушень мікробіоценозу (зміни мікрофлори шкіри у хворих на алергодерматози, і не лише в місцях ураження, але й на візуально здоровій шкірі, й дисбактеріоз кишечника), особливе місце в лікуванні захворювання серед груп препаратів, що впливають на роботу шлунково-кишкового тракту, посідають пробіотики [12,21]. Перспективним, на наш погляд, є також застосування антиоксидантів, нейропротекторних засобів, ноотропних препаратів у системній терапії хворих на хронічні алергодерматози. Вважаємо, що важливу роль у лікуванні хронічних алергічних захворювань шкіри мають відігравати також капіляростабілізуючі, антигіпоксичні, антиагрегантні, гіполіпідемічні та загальнозміцнюючі засоби. За наявності показань (наприклад, при супутньому вторинному чи первинному інфекційному процесі) виникає необхідність у призначенні антибактеріальних або антимікотичних засобів [8]. Крім того, при різних порушеннях роботи імунної системи можливе застосування (за суворими показаннями) імуномодуючих або імуносупресивних препаратів (наприклад, циклоспорина А) [23]. У випадках тяжкого перебігу алергодерматозів до терапії додають системні кортикостероїдні препарати [2,7,26]. При поєднанні алергодерматозів із бронхіальною астмою й алергічним ринітом виникає потреба у використанні бронхолітичних засобів, кромонів, деконгестантів.

У ряді випадків для досягнення клінічної ремісії алергічного контактного дерматиту достатньо виявити й усунути алерген і призначити адекватне топічне лікування. При цьому зовнішня терапія має бути спрямована на усунення запалення шкіри та пов'язаних із ним об'єктивних і суб'єктивних клінічних проявів захворювання, відновлення бар'єрних функцій шкіри, регрес сухості шкірних покривів [10,14].

У зовнішньому лікуванні алергодерматозів загалом та алергічного контактного дерматиту зокрема використовують широкий арсенал різноманітних засобів: топічних кортикостероїдів, селективних інгібіторів кальціоневрина, топічних антигістамінних препаратів, емольтів, кератолітичних, кератопластичних, епітелізуючих засобів, фітопрепаратів, традиційних протизапальних засобів (танін, риванол, борна кислота тощо) [1,6,8]. За умов приєднання інфекційного чинника до алергічного процесу призначають також антибактеріальні, антимікотичні, антисептичні топічні препарати. Під час загострення будь-якого алергодерматозу засобом вибору зовнішньої терапії є топічні кортикостероїди, але вони мають величезний спектр несприятливих побічних дій, і саме тому після регресу гострозапальних явищ слід переходити до використання селективних інгібіторів запальних цитокінів, емольтів, фітопрепаратів [10,19]. Селективні інгібітори запальних цитокінів, емольтенти, фітопрепарати, на відміну від топічних кортикостерої-

дів, можна використовувати протягом тривалого часу, бо вони якісно забезпечують подальший регрес висипів, свербіж, сухості шкіри, відновлення її бар'єрних функцій [8,20]. Тривале використання безпечних засобів зовнішньої дії – один із найважливіших методів контролю за перебігом алергодерматозів загалом і алергічного контактного дерматиту зокрема, а також можливість подовження ремісії захворювання [3].

Висновки

Огляд сучасних джерел наукової літератури свідчить про поширеність алергічного контактного дерматиту, його часту асоціацію з іншими алергічними захворюваннями, багатогранність етіопатогенетичних факторів розвитку захворювання, наявність клінічних і патогенетичних вікових особливостей його перебігу.

Огляд новітніх даних наукової літератури показує

різномпланові підходи до проблеми лікування хворих на хронічні алергодерматози загалом і алергічний контактний дерматит зокрема.

Результати огляду даних спеціалізованої літератури свідчать про необхідність ретельного вивчення етіопатогенетичних ланок хронічних алергодерматозів загалом та алергічного контактного дерматиту зокрема з подальшим обґрунтуванням найефективніших схем терапії.

Перспективи подальших наукових досліджень.

Отримані результати дозволяють спрямувати подальші дослідження на вивчення етіопатогенетичних факторів виникнення та прогресування хронічних алергічних захворювань шкіри загалом та алергічного контактного дерматиту зокрема з наступним обґрунтуванням оптимальних методів їх лікування та профілактики залежно від віку хворих.

Список літератури

1. Айзатулов Р.Ф. Особенности наружного лечения атопического дерматита / Р.Ф. Айзатулов, В.В. Юхименко, Н.В. Ермилова // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н. А. Торсуева. – 2009. – №1–2 (18). – С. 49–52.
2. Атопический дерматит: Руководство для врачей / под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: Медицина для всех, 2002. – 183 с.
3. Болотная Л.А. Сухость кожи: средства лечебной косметики / Л.А. Болотная // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – №4 (47). – С. 98–101.
4. Дюдюн А.Д. «Ирикар» в комплексном лечении больных атопическим дерматитом, нейродермитом и экземой / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, Н.И. Ющшин // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2008. – №1–2 (11). – С. 229–232.
5. Ішейкін К.Є. До питання уніфікації класифікації та критеріїв діагностики атопічного дерматиту й екзема дитячої / К.Є. Ішейкін, В.І. Степаненко, І.П. Крайдашев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – №1. – С. 61–65.
6. Калюжная Л.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита / Л.Д. Калюжная // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – №1. – С. 42–45.
7. Калюжная Л.Д. Рациональный подход к обоснованной терапии атопического дерматита / Л.Д. Калюжная, М.М. Шмыгло, Ю.Т. Ибрагим // Вісник Харківського університету. – 2002. – №545. – С. 102–104.
8. Клименко В.А. Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування терапії атопічного дерматиту у дітей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / В. А. Клименко. – Харків, 2009. – 36 с.
9. Кобец Т.В. Анализ сочетанной патологии: атопический дерматит и функциональные нарушения билиарной системы у детей / Т.В. Кобец, Е.В. Гостищева, А.Ш. Ибрагимова [та ін.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2011. – Т. 17, №3. – С. 66–67.
10. Коган Б.Г. Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування / Б.Г. Коган // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №1 (48). – С. 81–89.
11. Коган Б.Г. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм алергодерматозов / Б.Г. Коган, Е.А. Верба // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №1 (48). – С. 137–143.
12. Корекція дисбіотичних станів у мешканців індустріальних центрів / Ю.Г. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко, М.О. Ярцева. – Запоріжжя: «Просвіта», 2013. – 148 с.
13. Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю.Г. Резниченко, Г.И. Резниченко, Н.И. Литвин, Н.Ю. Резниченко. – Запоріжжя: «Просвіта», 2008. – 96 с.
14. Кутасевич Я.Ф. Новые возможности в наружной терапии хронических дерматозов / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова, Н.А. Ляпунов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – №3 (10). – С. 15–17.
15. Кутасевич Я.Ф. Принципы лечения атопического дерматита / Я.Ф. Кутасевич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №3/1. – С. 37–44.
16. Мавров И.И. Особенности патогенеза и терапии больных алергодерматозами жителей промышленных регионов / И.И. Мавров, В.В. Савенкова // Доктор. – 2005. – №1. – С. 15–17.
17. Охотникова Е.Н. Атопический дерматит: проблемные вопросы и пути их решения / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия. – 2010. – №6. – С. 67–72.
18. Перинатальні проблеми великого промислового міста України / [Лук'янова О.М., Резніченко Ю.Г., Антипкін Ю.Г. та ін.]. – Запоріжжя: «Просвіта», 2007. – 356 с.
19. Притуло О.А. Эмоменты и медицинские технологии коррекции синдрома сухой кожи в дерматологической и косметологической практике / О.А. Притуло, А.В. Горбенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – №2 (45). – С. 97–101.
20. Проценко Т.В. Опыт проактивной терапии больных атопическим дерматитом / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №1 (48). – С. 118–122.
21. Резніченко Ю.Г. Хронічні алергічні захворювання шкіри: сучасні уявлення про етіопатогенез та підходи до вибору оптимальної терапії / Ю.Г. Резніченко, Л.І. Пантюшенко, Н.Ю. Резніченко // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2012. – №1–4. – С. 247–254.
22. Свирид С.Г. Терапія хворих на екзему: стан проблеми та можливий напрям її вирішення / Свирид С.Г., Рощина О.В., Гречуха М.В. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2007. – №3. – С. 43–45.
23. Степаненко В.І. Імуносупресивна терапія при атопічному дерматиті (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень) / В.І. Степаненко, К.Є. Ішейкін, П.П. Рижко, І.П. Кайдашев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – №1. – С. 19–22.
24. Bernstein I.L. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Part 1. / I.L. Bernstein, J.T. Li, D.I. Bernstein [et

- al.] // Annual Allergy Asthma Immunology. – 2008. – №100. – P. 15–66.
25. *Goncalo S.* Allergic contact dermatitis in children / S. Goncalo, M. Concalo, A. Azenha // *Ibid.* – 1992. – №26. – P. 112–115.
26. *Gönül M.* Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids / M. Gönül, U. Gül // *Contact Dermatitis.* – 2005. – №53 (2). – P. 67–70.
27. *Green C.M.* Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study / C.M. Green, C.R. Holden, D.J. Gawkrödger // *Contact Dermatitis.* – 2007. – №56 (4). – P. 229–231.
28. *Hanifin J.* Epidemiology of atopic dermatitis / J. Hanifin // *Immunol. Allergy.* – 2002. – №22. – P. 1–24.
29. *Manzini B.* Contact sensitization in children / B. Manzini, G. Ferdani, V. Simonetti // *Pediatric Dermatology.* – 1998. – №15. – P. 12–17.
30. *Pease C.* Contact allergy: the role of skin chemistry and metabolism / C. Pease, D. Basketter, G. Patlewicz // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 2003. – №28. – P. 177–183.
31. p-Phenylenediamine in black henna tattoos: a practice in need of policy in children / S. E. Jacob, T. Zapolanski, P. Chayavichitsilp et al. // *Arch. of Pediatric Adolescence Medicine.* – 2008. – №162 (8). – P. 790–792.
32. *Roul S.* Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients / S. Roul, G. Ducombs, A. Taieb // *Ibid.* – 1999. – №40. – P. 232–235.
33. *Spiewak R.* Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. Eine Übersicht und Meta-Analyse. / R. Spiewak // *Allergologie.* – 2002. – №7. – P. 374–381.
34. *Thyssen J. P.* Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population / J.P. Thyssen, A. Linneberg, T. Menne [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2009. – №161 (5). – P. 1124–1129.
35. *Thyssen J. P.* The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry / J.P. Thyssen, J. D. Johansen, A. Linneberg [et al.] // *Allergy.* – 2012. – №67 (9). – P. 1157–1164.
36. *Vozmediano F.* Allergic contact dermatitis in children / F. Vozmediano, A. Hita // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2005. – №19 (1). – P. 42–46.

Відомості про автора:

Резніченко Н.Ю., к. мед. н., асистент каф. дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 09.08.2013 р.



О. О. Андрущенко, О. В. Криворучко

Аналіз ліпофільних екстрактів листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: ліпофільний екстракт, жирні кислоти, каротиноїди, хлорофіли, горобина (*Sorbus L.*).

Методом вичерпної екстракції хлороформом в апараті Сокслета отримали ліпофільні екстракти з листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* і *Sorbus torminalis* і визначили в них кількісний вміст жирних кислот, каротиноїдів і хлорофілів.

Анализ липофильных экстрактов из листьев *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* и *Sorbus torminalis*

О. А. Андрущенко, Е. В. Криворучко

Методом исчерпывающей экстракции хлороформом в аппарате Сокслета получены липофильные экстракты из листьев *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* и *Sorbus torminalis* и определили в них количественное содержание жирных кислот, каротиноидов и хлорофиллов.

Ключевые слова: липофильный экстракт, жирные кислоты, каротиноиды, хлорофилл, рябина (*Sorbus L.*).

Analysis of lipophilic extracts from the leaves of *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* and *Sorbus torminalis*

О. О. Andruschenko, О. В. Krivoruchko

Lipophilic extracts from leaves of *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* and *Sorbus torminalis* were obtained by method of depleting extraction by chloroform in the Soxhlet apparatus. The quantitative content of fatty acids, carotenoids and chlorophylls of lipophilic extracts have been determined.

Key words: lipophilic extracts, fatty acids, carotenoids, chlorophyll, *Sorbus L.*

Останнім часом фахівці в галузі медико-біологічних наук активно вивчають ліпіди. Цей інтерес пов'язаний із їхніми функціями в організмі рослин, тварин і людини. На думку учених, ліпіди є перспективним джерелом лікарських і діагностичних препаратів. Найбільш цінні ліпофільні речовини – ліпіди і біоактивні ліпідні сполуки (есенціальні жирні кислоти, фосфоліпіди, стероїди, жиророзчинні вітаміни тощо). Будучи найважливішими структурними елементами клітин, сполуки ліпідної природи беруть активну участь у різних метаболічних, регуляторних і обмінних процесах. В організмі людини ліпіди є основними компонентами біологічних мембран, головною формою для того, щоб застосувати енергією, можуть бути попередниками інших важливих сполук (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів), а також характеризуються властивостями специфічних регуляторів внутрішньоклітинних метаболічних перетворень, беруть участь у здійсненні міжклітинних взаємодій, проведенні нервового імпульсу, м'язовому скороченні. Ці сполуки забезпечують енергетичні потреби клітини, створюючи резерв енергії, що накопичується протягом біохімічних реакцій. Вони також виконують важливу роль водо- і термозахисного бар'єра, відповідають за механічну щільність клітин. Ряд ліпідних сполук є вітамінами і гормонами. Препарати, які містять есенціальні поліненасичені жирні кислоти, з успіхом використовують під час лікування атеросклерозу, гіпертонії, гострого та хронічного гепатиту, патологій шлунково-кишкового тракту [1].

Для дослідження на наявність і кількісний вміст ліпофільних речовин звернули свою увагу на рослини родини розові (*Rosaceae*), роду горобина (*Sorbus L.*), зокрема

горобину звичайну (*Sorbus aucuparia*), горобину арію (*Sorbus aria (L.) Crantz.*) та береку (*Sorbus torminalis (L.) Crantz.*). Плоди горобини звичайної *Fructus Sorbi* є офіційними, містять вітаміни, вуглеводи, органічні кислоти, флавоноїди, дубильні речовини, жирну олію, макро- та мікроелементи, що зумовлюють їхню фармакологічну дію. Плоди горобини арії та береки застосовуються в народній медицині. Листя досліджуваних видів рослин вивчено недостатньо. Раніше вивчали запашні речовини, амінокислотний та макро- і мікроелементний склад листя зазначених видів горобини [2,4–6,8].

Мета роботи

Отримання ліпофільних екстрактів із листя горобини звичайної, горобини арії та береки, визначення в них вмісту жирних кислот, каротиноїдів і хлорофілів.

Матеріали і методи дослідження

Для отримання ліпофільних екстрактів у травні 2011 р. у ботанічному саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна заготовили листя горобини звичайної, горобини арії та береки. Висушену і подрібнену сировину вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета й упарювали до повного видалення екстрагенту. Вихід ліпофільних речовин із листя горобини звичайної становив 8,7%, горобини арії – 9,2%, береки – 10,5%.

Кількісний вміст жирних кислот у ліпофільних екстрактах досліджуваної сировини визначали методом газорідинної хроматографії на хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором «Shimadzu GC-14B» згідно з інструкцією [7]. Умови хроматографування: капілярна кварцова колонка 30 м × 0,25 мм HP-225 0,25 мкм, стаціонарна фаза ціанопропіл–метилсилоксан (1:1), швидкість газу-носія (водню) – 1,8 мл/хв; ділення потоку – 1:70; температуру 175 °C витримували 5 хвилин,

потім підвищували її зі швидкістю 2°C/хв до 225°C і витримували протягом 10 хвилин; температура інжектора – 240°C, детектора – 250°C; розчинник – циклогексан.

Метод тривимірної скануючої спектрофлуориметрії (3DF-спектроскопії) використовували для аналізу сумішей, що містять флуоресцюючі компоненти. 3DF-спектри у вигляді «поверхні», яка характеризується функцією $I = f(\lambda_{exc}, \lambda_{em})$, реєстрували в УФ- і видимому діапазонах збудження (λ_{exc}) і випромінювання (λ_{em}) від 220 до 800 нм, із кроком сканування 10 нм за допомогою спектрофлуориметра Hitachi F4010. Подальшу обробку записів із побудовою тривимірних графіків здійснювали під керівництвом к. хім. н., ст. наук. співр. О.Д. Рошала за допомогою програмного пакета Spectra Data Lab, розробленого в НДІ хімії при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна. Кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів у ліпофільних екстрактах визначали за допомогою загальновідомих методик на спектрофотометрі Hitachi U3210 [3].

Результати та їх обговорення

Зважаючи на те, що значну частку рослинних ліпофільних екстрактів становлять жирні кислоти, виконали їхнє кількісне визначення. За результатами дослідження (табл. 1, рис. 1), в екстракті листя горобини звичайної визначено 6 жирних кислот: 1 насичена (пальмітинова) і 5 ненасичених (гексадієнова, олеїнова, лінолева, α -ліноленова, гондоїнова).

Таблиця 1

Жирно-кислотний склад ліпофільних екстрактів листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis*

Назва кислоти	Загальна формула	Вміст, % від суми		
		<i>Sorbus aucuparia</i>	<i>Sorbus aria</i>	<i>Sorbus torminalis</i>
Пальмітинова	C _{16:0}	24,98	30,07	37,85
Гексадієнова	C _{16:2}	3,58	-	-
Олеїнова	C _{18:1} ⁹	4,88	-	-
Лінолева	C _{18:2} ^{6,9}	8,74	-	11,40
α -Ліноленова	C _{18:3} ⁹⁻¹⁵	34,79	69,93	50,75
Гондоїнова	C _{20:1} ¹³	18,28	-	-
Сума насичених кислот		24,98	30,07	37,85
Сума ненасичених кислот		70,27	69,93	62,15

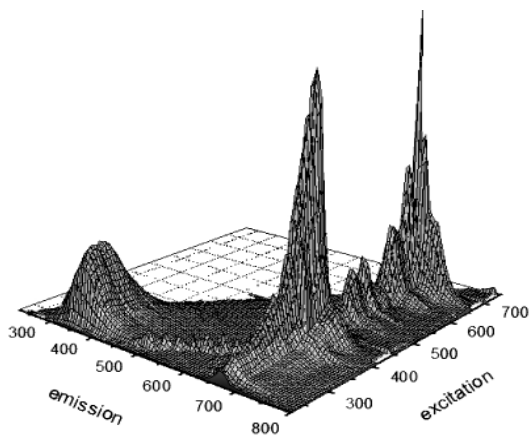


Рис. 3. Тривимірний спектр флуоресценції ліпофільного екстракту листя горобини звичайної та його проекція на площину збудження/випромінювання.

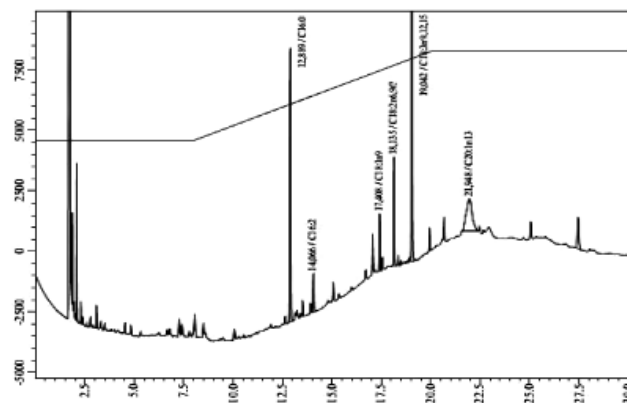


Рис. 1. Хроматограма жирно-кислотного складу ліпофільного екстракту листя горобини звичайної

Серед жирних кислот ліпофільного екстракту листя горобини звичайної переважають α -ліноленова (34,79%), пальмітинова (24,98%) та гондоїнова (18,28%) кислоти, α -ліноленова кислота є незамінною. В екстракті листя горобини арії визначено одну насичену (пальмітинову) та одну ненасичену (α -ліноленову) кислоти – 30,07% і 69,93% відповідно. Значно переважає незамінна α -ліноленова кислота. В екстракті листя береки із трьох визначених жирних кислот дві є ненасиченими незамінними (α -ліноленова – 50,75%, лінолева – 11,40%), а одна – насиченою (пальмітинова – 37,85%).

У результаті дослідження встановили, що вміст каротиноїдів у ліпофільних екстрактах листя горобини звичайної, горобини арії та береки у перерахунку на

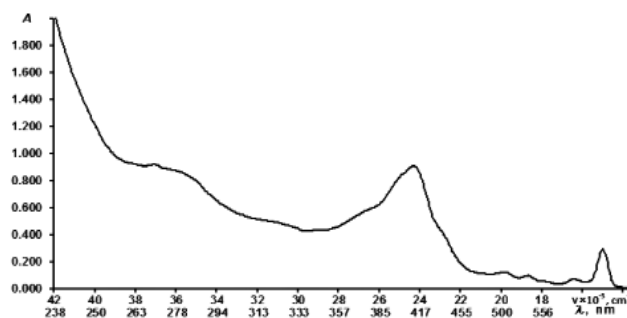
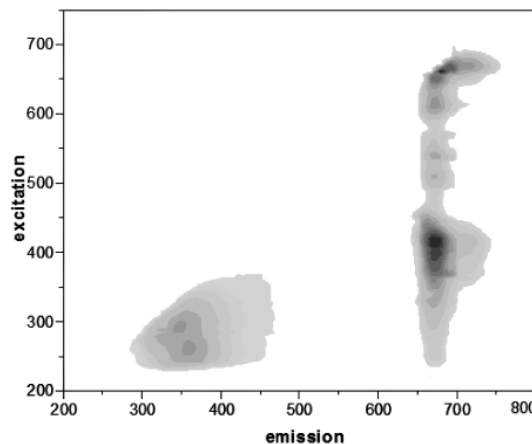


Рис. 2. Спектр поглинання суми каротиноїдів у ліпофільному екстракті листя горобини звичайної.



β -каротин становить 141,09 мг/г, 161,01 мг/г та 344,43 мг/г відповідно (рис. 2). Вміст хлорофілів у перерахунку на хлорофіл А у ліпофільних екстрактах листя горобини звичайної, горобини арії та береки дорівнює 228,74 мг/г, 259,02 мг/г та 560,82 мг/г відповідно.

Аналіз досліджуваних екстрактів методом тривимірної скануючої спектрофлуориметрії дозволив зробити додаткові висновки про їхній якісний склад. Для зразків ліпофільних екстрактів із листя горобини звичайної (рис. 3), горобини арії та береки характерні максимуми поглинання в областях λ_{exc} =240–310 нм і λ_{em} =340–380 нм, які, ймовірно, можна вважати випромінюванням фенольних сполук. Для хлорофілів характерна серія піків в області збудження флуоресценції (λ_{exc}) 240–450, 500–550, 590–670 нм і випромінювання (λ_{em}) 660–740 нм.

Висновки

Із листя горобини звичайної, горобини арії та береки методом вичерпної екстракції хлороформом у апараті Сокслета отримали ліпофільні екстракти, вихід яких становив 8,7%, 9,2% і 10,5% відповідно.

Методом газорідинної хроматографії дослідили жирно-кислотний склад ліпофільних екстрактів сировини. Серед жирних кислот у ліпофільних екстрактах листя горобини звичайної, горобини арії та береки переважають α -ліноленова (34,79%, 69,93%, 50,75% відповідно) та пальмітинова (24,98%, 30,07%, 37,85% відповідно) кислоти.

Визначили кількісний вміст каротиноїдів (у перерахунку на β -каротин) у ліпофільних екстрактах листя горобини звичайної, горобини арії та береки. Він становить 141,09 мг/г, 161,01 мг/г та 344,43 мг/г відповідно.

Встановили кількісний вміст хлорофілів (у перерахунку на хлорофіл А) у ліпофільних екстрактах листя горобини звичайної, горобини арії та береки. Він дорівнює 228,74 мг/г, 259,02 мг/г та 560,82 мг/г відповідно.

Аналіз досліджуваних екстрактів методом тривимірної скануючої спектрофлуориметрії дозволив зробити додаткові висновки про їхній якісний склад.

Листя горобини звичайної, горобини арії та береки є перспективною сировиною для подальшого фармакологічного дослідження.

Список літератури

1. Биологическая активность липофильных соединений лекарственных грибов / В. Бабицкая, Н. Иконникова, Т. Пучкова и др. // Наука и инновации. – 2010. – №4. – С. 31–35.
2. Дендрофлора України. Дикорослі і культивовані дерева і кущі. Покритонасінні. Ч. II: Довідник / М.А. Кохно, Н.М. Трофименко, Л.І Пархоменко та ін. – К.: Фітосоціоцентр, 2005. – 716 с.
3. Кисличенко В.С. Аналіз якісного складу олії насіння та ліпофільної фракції з трави розторопші плямистої / В.С. Кисличенко, О.Д. Рошаль, Г.С. Блоховець // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2004. – Т. 2, вип. 3(7). – С. 58–61.
4. Криворучко О.В. Амінокислотний склад листя *Sorbus aucuparia* та *Sorbus domestica* / О.В. Криворучко, А.В. Кононенко, О.О. Андрущенко // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №4 (24). – С. 27–30.
5. Криворучко О.В. Горобина / Криворучко О.В. // Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: МОРІОН, 2010. – С. 380–381.
6. Криворучко О.В. Хромато-мас-спектрометричний аналіз запашних речовин листя *Sorbus aucuparia*, *Sorbus aria* та *Sorbus torminalis* / О.В. Криворучко // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 102–106.
7. Разработка методик контроля качества препарата «Силицетин» / В.Г. Демьяненко, Х.С. Бодри, А.А. Зинченко и др. // Фармаком. – 2004. – №2. – С. 1–6.
8. Сидорова Т.О. Елементний склад листя і квіток горобини домашньої, горобини арії та береки / Т.О. Сидорова, О.О. Андрущенко, О.В. Криворучко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, 19–20 квітня 2012 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2012. – С. 114.

Відомості про авторів:

Андрущенко О.О., здобувач каф. фармакогнозії НФаУ.
Криворучко О.В., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії НФаУ.

Надійшла в редакцію 25.03.2013 р.



І. М. Владимірова, Л. М. Сіра

Морфолого-анатомічне дослідження плодів фейхоа

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: фейхоа, стандартизація, макро- і мікроскопічне дослідження.

Встановили діагностичні ознаки анатомічної будови плодів фейхоа для подальшої розробки вітчизняної нормативної документації на цей вид рослинної сировини. Для дослідів використовували свіжі та фіксовані сумішшю етанол-гліцерин-вода (1:1:1) плоди, котрі заготовлені на території Нікітського ботанічного саду – Національного наукового центру у 2012 р.

Морфолого-анатомическое исследование плодов фейхоа

И. Н. Владимірова, Л. М. Сера

Установили диагностические признаки анатомического строения плодов фейхоа для дальнейшей разработки отечественной нормативной документации на данный вид растительного сырья. Для опытов использовали свежие и фиксированные смесью этанол-глицерин-вода (1:1:1) плоды, заготовленные на территории Никитского ботанического сада – Национального научного центра в 2012 г.

Ключевые слова: фейхоа, стандартизация, макро- и микроскопическое изучение.

Morphological and microscopic study of feijoa fruit

I. N. Vladymyrova, L. M. Seraya

The diagnostic signs of the anatomical structure of Feijoa fruit have ascertained. The obtained data will be used for further development of the normative documentation for this type of plant raw materials. For the experiments used fresh and fixed in a mixture of ethanol-glycerin-water (1:1:1) fruits harvested in the territory of the Nikitsky Botanical Gardens – National Scientific Centre in 2012.

Key words: feijoa, standardisation, macroscopic, microscopic identify.

Фейхоа Селлоу (акка, ананасна трава) – *Feijoa sellowiana* Berg. (*Acca sellowiana* Burr) належить до родини миртових – *Myrtaceae* [2]. Плоди фейхоа мають широке застосування у харчовій промисловості [4,5].

У м'якоті плодів фейхоа міститься 5–14% цукру. Кислотність плодів доволі висока – 1,5–3,5% органічних кислот, представлених в основному лимонною та яблучною. У зрілих плодах міститься вітамін С (до 50 мг%), вміст якого збільшується під час дозрівання плодів. У них багато пектинових речовин, клітковини і трохи білкових речовин. Амінокислотний склад плодів представлений переважно п'ятьма амінокислотами (аспарагін, аргінін, глютамін, аланін, тирозин) [3].

Унікальною особливістю плодів фейхоа є здатність накопичувати значні кількості водорозчинних сполук йоду, що легко засвоюється в організмі людини. За цим показником фейхоа перевершує інші плоди і ягоди. Плід має багато фенольних сполук: катехинів і лейкоантоціанів, розчинного таніну тощо, які містяться переважно у шкірці і надають плодам терпкого смаку.

Шкірка легко відділяється від м'якоті і майже не використовується. Своєрідний сунично-ананасовий аромат плодів зумовлений ефірною олією, що складається з 93 специфічних речовин [3,7].

У науковій і народній медицині плоди застосовують при захворюванні щитоподібної залози й атеросклерозі. Плоди рекомендують уживати також під час гіпо- й авітамінозу С, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, гастриту, пієлонефриту. Свіжі, варені або протерті з цукром плоди фейхоа дуже корисні людям, які страждають на атеросклероз. Ефірну олію фейхоа використовують у дерматології як протизапальний засіб [6–8].

Мета роботи

Мікроскопічне вивчення плодів фейхоа для встановлення основних діагностичних ознак сировини як одного з етапів стандартизації рослинної сировини для можливості застосування у створенні лікувально-профілактичних засобів.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна частина. Для дослідів використовували свіжі та фіксовані сумішшю етанол-гліцерин-вода (1:1:1) плоди, котрі заготовлені на території Нікітського ботанічного саду – Національного наукового центру у 2012 р. Для анатомічного аналізу виготовляли тимчасові мікропрепарати за загальноприйнятими методами [1,9,10]. Рідиною, що просвітлює, була суміш хлоралгідрат-вода-гліцерин (120:100:5); досліджували під мікроскопом МС 10 із використанням окулярів $\times 5$, $\times 10$ та об'єктивів $\times 10$, $\times 40$. Мікрофотографії робили за допомогою фотокамери Samsung PL50.

Макроскопічні ознаки. Плід фейхоа (рис. 1) – ягода округлої, широко округлої, подовжено-овальної, яйцеподібної або дзигуватої форми, довжиною 2–7 см, діаметр – від 1,5 до 3–5 см, вага – 15–120 г. Шкірка товста, з поверхні гладенька або слабко-ямкувато-горбкувата, спочатку тьмяно-зелена, шорстка, білопівстиста, при дозріванні – жовтувато-зелена з восковим нальотом або темно-зелена з антоціановим нальотом. М'якуш соковитий, кремово-білий, містить кам'яністі клітини, має 4 багатонасінних гнізда. Присмак м'якуша приємний, своєрідний із сунично-ананасовим ароматом, кислувато-солодкий. Насінини дрібні (1,5–2 мм), ниркоподібні, світло-жовті, що оточені білою напівпрозорою слизистою пульпою.



Рис. 1. Ягоди фейхоа різної форми і стиглості та зафіксовані у суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1).

Мікроскопічні ознаки. Оплідень. Клітини епідерми екзокарпії (рис. 2) дуже дрібні, багатогранні, з потовщеними оболонками. Зовнішні стінки кутинізовані й укріплені товстим шаром кутикули й воску. Продихи вкрай рідко визначають лише біля чашечки і ближче до плодоніжки. Вони великі, округлі, з широко розкритою продиховою щільною і вузькими замикаючими клітинами. Залежно від стиглості плодів опушеність шкірки змінюється: молоді, нестиглі плоди більше опушені, а у стиглих основна площа поверхні з восковим нальотом, трихоми залишаються біля плодоніжки й утворюють порівняно щільне повстяне покриття на верхівці плоду навколо чашечки. Волоски (рис. 2А) прості, одноклітинні, мертві, товстостінні, довгі, тонкі, звивисті, білі.

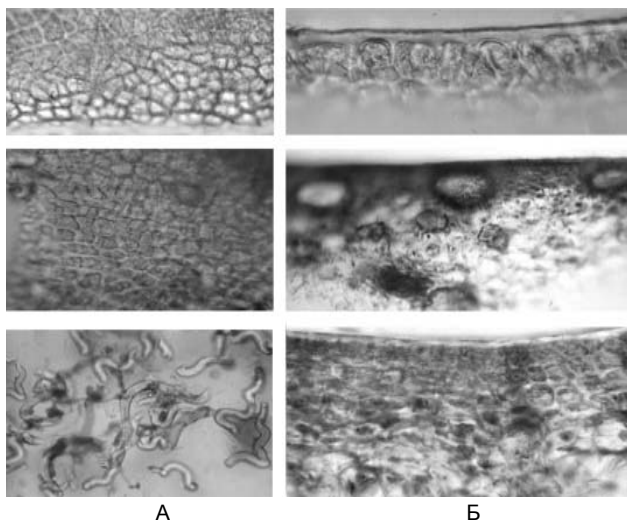


Рис. 2. Екзокарпій оплідня з поверхні (А) і на поперечних зрізах (Б).

У зовнішніх шарах мезокарпії частіше, а у глибших шарах рідше розміщені схизо-лізигенні ефіроолійні вмістища. Вони добре розпізнаються на поперечних зрізах (рис. 2Б), а на поверхневих препаратах просвічуються через епідерму у вигляді світлих округлих структур (рис. 3). При заповненні вмістищ секретом клітини епідерми над ними розходяться або розриваються, і секрет виступає на поверхню оплідня.

Основна маса мезокарпії – клітини невизначеної форми. Периферичні шари – із дрібніших, коленхіматозних клітин із дещо потовщеною оболонкою і хлоропластами. У глибших шарах клітини великі, тонкостінні, з пігментованим або прозорим умістом. Деякі клітини містять кристали кальцію оксалату – як поодинокі, так

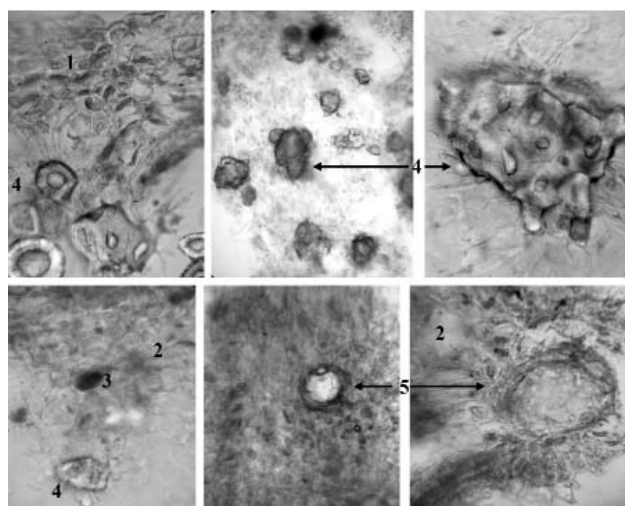


Рис. 3. Фрагменти мезокарпії оплідня.

Примітки: 1 – хлорофілозна паренхіма, 2 – паренхіма, що запасає, 3 – пігментовані клітини м'якоті, 4 – склерейди, 5 – секреторні вмістища.

і їх зростки різної форми. Серед основної паренхіми дуже часті великі і дрібні, поодинокі й згруповані у глибокі склерейди (рис. 3). Їхні оболонки різною мірою потовщені і пронизані вузькими галузистими порами, найчастіше здерев'янілі. Ефіроолійні вмістища (рис. 3) округлі, з порівняно чіткими внутрішніми межами і краплинами ефірної олії у порожнині. Серед трахеальних елементів тоненьких провідних пучків найкраще розпізнаються вузькі спіральні судини.

Клітини ендокарпії, що оточують насінини у гніздах плоду, найчастіше ослизнені, без помітних стінок, важко відділяються від насінин.

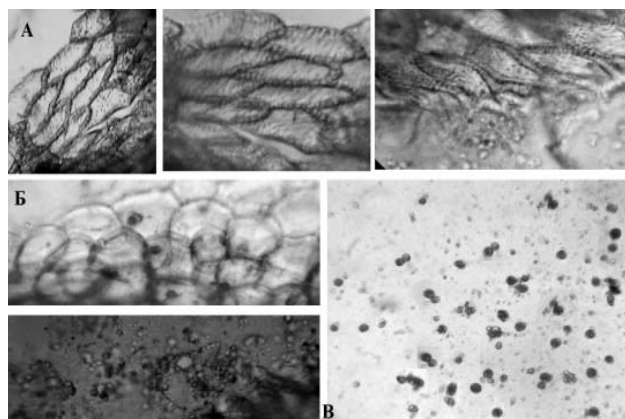


Рис. 4. Фрагменти препаратів насіння: спермодерми (А), клітин зародка (Б), запасних включень (В).

Насінини. За розмірами насінини дрібні (2–2,5 мм завдовжки, 2–2,2 мм завширшки), без перисперму, з невиразним шаром ендосперму. Зародок спіралью зігнутий, хлорофілоносний, брунечкака і корінець розвинені слабо, сім'ядолі слабо-м'ясисті, гіпокотіль накопичує крохмаль. Теста багатошарова, склерифікована, кристалоносний шар відсутній. Зовнішній шар спермодерми складається із щільно зімкнутих гострокутових клітин, оболонки яких потовщені й пронизані частими щілиноподібними порами (рис. 4А). На поперечному зрізі насінної шкірки можна розрізнити лише внутрішні потовщені стінки клітин. Зовнішня стінка тонка, вкрита

шаруватою кутикулою. Інші шари спермодерми спадають і не розпізнаються. Клітини сім'ядолей (рис. 4Б) округлі, тонкостінні, запасують жирну олію та складні алейронові зерна (рис. 4В), серед яких визначаються такі, що мають кілька кристалоїдів або кристали кальцію оксалату.

Висновки

Виконали мікроскопічне дослідження плодів фейхоа та визначили діагностичні ознаки оплоднтя плодів і насінин. Отримані експериментальні дані використали під час розробки вітчизняної нормативної документації на плоди фейхоа (*Fructus Feijoa*).

Список літератури

1. Атлас по анатомии растений / Сербин А.Г., Картмазова Л.С., Руденко В.П., Гонтовая Т.Н. – Х.: Колорит, 2006. – 86 с.
2. *Биологический энциклопедический словарь* / Гл. ред. М. С. Гиляров. – 2-е изд., исправл. – М.: Сов. Энциклопедия, 1986. – 864 с.
3. Вехов В.Н. Культурные растения СССР / Вехов В.Н., Губанов И.А., Лебедев Г.Ф. – М., 1978. – 336 с.
4. ГОСТ 22371-77. Консервы. Плоды и ягоды протертые или дробленые. Технические условия. – М.: Стандартиформ, 2008. – 12 с.
5. ГОСТ 27521-87 (ИСО 1990/1-1982 (А/Ф/Р) Фрукты. Номенклатура. Первый список. Текст документа сверен по: официальное издание Фрукты и овощи. Морфологическая и структуральная терминология и номенклатура: Сб. ГО-СТов. – М.: Издательство стандартов, 1988.
6. *Лесюк М.* Траволікування захворювань щитовидної залози / Лесюк М. – Львів: СП БаК, 1999. – 32 с.
7. *Махлаюк В.П.* Лекарственные растения в народной медицине / Махлаюк В.П. – Саратов, 1993. – 544 с.
8. *Николайчук Л.В.* Растения исцеляют. Болезни щитовидной железы и ожирение. – Мн.: «Універсітэцкае», 1998. – 269 с.
9. *Полунина Н.Н.* Материалы по биологии цветения и эмбриологии фейхоа / Полунина Н.Н. // Бюлл. ГБС АН СССР, Вып. 29. – 1957. – С. 155–184.
10. Сравнительная анатомия семян. Т. 5 / Под ред. Тахтаджян А.Л. – СПб.: Мир и семья, 1996. – 512 с.

Відомості про авторів:

Владимірова І.М., к. фарм. н., доцент кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Сіра Л.М., к. фарм. н., доцент каф. ботаніки НФаУ.

Надійшла в редакцію 01.03.2013 р.



Т. В. Джан

Циноксилон японський – нова плодова і лікарська рослина України

ДУ «Інститут фармакології та токсикології» НАМН України, м. Київ

Ключові слова: циноксилон японський, леткі речовини, жирні та органічні кислоти, флавоноїди, проціанідини.

Наведено результати визначення вмісту біологічно активних речовин у листі циноксилону японського *Cynoxylon kousa* Nakai форм репродукції Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка НАН України і сорту Milky Way, інтродукованого в Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАН України. Максимальний вміст біологічно активних речовин у листі визначають у фазі досягання плодів: 1,87–4,64% флавоноїдів у перерахунку на рутин і 0,44–0,96% проціанідинів у перерахунку на ціанідину хлорид. Серед фракцій полісахаридів домінують пектинові речовини: 9,01–11,49% у перерахунку на галактуронову кислоту. Ідентифікували 48 летких речовин. Найбільший вміст визначили для гераніолу. Сквален і неофітадієн – основні компоненти хлороформних екстрактів. Основні кислоти – ліноленова, пальмітинова, лимонна і маленова. Методом рідинної хроматографії ідентифікували рутин і галову кислоту, визначили їх кількісний вміст.

Циноксилон японський – новое плодовое и лечебное растение Украины

Т. В. Джан

Приведены результаты определения содержания биологически активных веществ в листьях циноксилону японского *Cynoxylon kousa* Nakai форм репродукции Национального ботанического сада им. Н.Н. Гришко НАН Украины и сорта Milky Way, интродуцированного в Национальный ботанический сад им. Н.Н. Гришко НАН Украины. Максимальное содержание биологически активных веществ в листьях отмечают в фазе созревания плодов: 1,87–4,64% флавоноидов у перерасчете на рутин и 0,44–0,96% процианидинов в перерасчете на цианидина хлорид. Среди фракций полисахаридов доминируют пектиновые вещества: 9,01–11,49% в перерасчете на галактуроновую кислоту. Идентифицировали 48 летучих веществ. Наибольшее содержание определили для гераниола. Сквален и неофитадиен – основные компоненты хлороформных экстрактов. Основные кислоты – линоленовая, пальмитиновая, лимонная и маленовая. Методом жидкостной хроматографии идентифицировали рутин и галловую кислоту, определили их количественное содержание.

Ключевые слова: циноксилон японский, летучие соединения, жирные и органические кислоты, флавоноиды, процианидины.

Cynoxylon Japanese - new fruit and medicinal plant in Ukraine

T. V. Jan

This article contains the results of the biologically active substances (BAS) determination in the kousa dogwood leaves (*Cynoxylon kousa* Nakai) of M.M. Grishko National Botanical Garden, National Academy of Sciences of Ukraine (NBG) reproduction forms and the cultivar 'Milky Way' introduced in the NBG. The maximum content of BAS in the leaves is observed in the phase of fruit ripening and is 1.87–4.64% of flavonoids in recalculation to rutin and 0.44–0.96% of procyanidins in recalculation to cyanidin chloride. Among the polysaccharide fractions pectin dominated: 9.01–11.49% in recalculation to galacturonic acid. Identified 48 volatile compounds. The highest content was determined for geraniol. Squalene and neophytadien are major components of chloroform extracts. Basic acids – linoleic, palmitic, citric and malonic acids. By liquid chromatography identified rutin and gallic acid, and determined their quantitative content.

Key words: kousa dogwood, volatile compounds, fatty and organic acids, flavonoids, procyanidins.

Циноксилон японський *Cynoxylon kousa* Nakai в природних умовах зростає в Японії і східно-китайських провінціях Цзянсу і Чжецзян. З квітня до червня циноксилон квітне, покриваючись прекрасними великими білими квітами. Протягом останніх 20 років види роду циноксилон інтродуковані в Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАН України (НБС). Вивчення біоекологічних властивостей цих видів показало, що вони досить стійкі до несприятливих умов лісо-степу України, рослини рясно квітнуть і плодоносять.

Циноксилон японський – не тільки декоративна рослина, у східній медицині його традиційно використовують для лікування гіперглікемії. За даними [6], екстракт листя циноксилону збільшує споживання глюкози клітинами шляхом активації відповідних інсулінових рецепторів.

Мета роботи

Дослідження вмісту біологічно активних речовин у

листі циноксилону японського сорту Milky Way і трьох форм репродукції НБС. Листя заготовляли в НБС у період із травня до серпня 2012 року і сушили повітряно-тіньовим способом.

Матеріали і методи дослідження

Вміст летких і ліпофільних сполук, жирних та органічних кислот визначали хромато-мас-спектрометричним методом.

Хроматограф – Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973. Хроматографічна колонка – капілярна DB-5 з внутрішнім діаметром 0,25 мм і 30 м завдовжки. Швидкість введення проби – 1,2 мл/хв протягом 0,2 хв. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,2 мл/хв. Температура нагрівача введення проби – 250°C. Температура термостата – програмована від 50°C до 320°C зі швидкістю 4°/хв. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів

NIST05 і WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більше ніж 470 000, а також програми для ідентифікації AMDIS і NIST. Для кількісних розрахунків використовували метод внутрішнього стандарту [5].

Вміст фенольних сполук досліджували спектрофотометричним методом (спектрофотометр Hewlett Packard 8452A): флавоноїдів – за реакцією із алюмінію хлоридом у перерахунку на рутин [1], проціанідинів – модифікованим методом Портера [4], в основі якого лежить кислотне розщеплення проціанідинів до антоціанідинів за наявності каталізатора (іонів Fe^{3+}).

Вміст окремих фенольних сполук визначали методом високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Shimadzu UFLC з діодно-матричним детектором, обладнаним автосамплером і термостатом колонок. Колонка – C18X-Teга довжиною 150 мм і діаметром 4,6 мм, з розміром часток 5 мкм, температура колонки – 35°C, швидкість потоку – 1 мл/хв, об'єм ін'єктування – 5 мкл, детектування виконували при довжині хвилі 360 нм. Рухома фаза: А – 0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти, В – 0,1% розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі. Як стандартний розчин використовували суміш розчинів кавової, хлорогенової, галової кислот, кемпферолу, кверцетину, гіперозиду, рутину виробництва «Merck» (Німеччина) кваліфікації «х.ч.».

Кількісне визначення полісахаридів здійснювали комбінованим методом, що поєднує відому схему розділення вуглеводів за Бейлі із спектрофотометричним методом Дрейвуда [3]. Вміст полісахаридів встановлювали у перерахунку на домінуючий моносахарид за результатами визначення моносахаридного складу полісахаридів після гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Розрахунок вмісту водорозчинних полісахаридів (ВРПС) виконали на галактозу, пектинових речовин (ПР) і геміцелюлоз (ГЦ) – на галактуронову кислоту, використовуючи питомі оптичні показники поглинання цього моносахариду.

Вміст білково-полісахаридного комплексу визначали гравіметричним методом [2].

Статистичну обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики для серії із 5 зразків за допомогою програми Excel-2003.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили наявність у листі циноксилону японського 48 летких речовин (табл. 1).

Як видно із таблиці 1, спільними для всіх досліджуваних зразків є 20 речовин. У складі летких речовин домінують терпеноїди: від 56% у листі форми III до 85% у листі форми II. Найвищий вміст визначили для гераніолу, вміст цієї речовини виявився вищим у листі сорту Milky Way (0,16%), ніж у листі форм репродукції НБС.

За даними [7,8], гераніол пригнічує зростання пухлин кишечника та підшлункової залози, і листя циноксилону японського є перспективною рослинною сировиною із протипухлинною активністю.

Варто відзначити високий вміст жирних кислот у складі летких сполук листя циноксилону форми III і особливо ізовалеріанової кислоти 854,5 мг/кг.

У таблиці 2 наведено склад хлороформних екстрактів листя циноксилону японського.

Леткі речовини листя циноксилону японського

Назва речовини	Вміст речовини у листі, мг/кг			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Нонадекан		30,4		
Трикозан	31,2	21,8	23,9	44,3
Тетракозан			23,6	32,1
Пентакозан	44,4	41,9	61,6	89,5
Гептакозан	64,7	40,1	131,8	131,8
Нонакозан	96,4	39,5	174,4	118,7
4-Вініл-2-метоксифенол	149,3	103,5	143,5	194,3
Транс-2,4-гептадієналь				32,1
Цис-2,4-гептадієналь				37,0
Тетрадеканаль				37,2
Пентадеканаль				67,3
Гексадеканаль	293,7	103,0	104,8	159,9
Гептадеканаль				65,4
Фенілацетальдегід		45,7	38,3	47,8
5-метил-3-гексен-2-он			18,6	
2,3-Октандіон	41,8	20,1	41,0	86,1
Ізовалеріанова кислота			854,5	152,1
Капронова кислота	61,9		252,3	
Каприлова кислота			222,7	33,5
Нонанова кислота			215,5	
Капринова кислота			43,3	
Міристинова кислота	144,2	70,2	159,7	79,6
Пальмітинова кислота	73,0	16,5	207,0	32,3
Метилпальмітат	35,9			
Етилпальмітат		11,4		9,3
Ліналоол	29,2	78,1	95,7	43,4
Епоксиліналоол	154,7			
Цис-ліналоолоксид	45,3	19,5	41,1	42,7
Транс-ліналоолоксид	75,5	37,9	69,8	28,7
Гераніол	1338,8	1463,3	1274,6	1644,8
Геранілацетон	170,1	145,5	219,8	183,7
1,8-Цинеол		32,9		
α-Терпінеол	184,9	100,8	191,0	82,0
Камфора	44,5			
Пінокамфон	79,0			
Міртенілацетат		48,1		
Борнілацетат		164,8		25,8
β-Іонон	63,1	81,6	75,7	63,8
β-Іонон-5,6-епоксид	104,3	75,6	95,2	91,6
Фарнезол		14,7		29,3
Фарнезілацетон	166,9	158,4	108,2	71,1
Гексагідрофарнезілацетон	57,5	74,3	41,8	67,7
Фарнезаль	99,2		51,4	
Неролідол	41,1		86,9	
Епі-α-кадинол			70,3	
Евгенол	198,4	97,8	186,8	363,8
Транс-ізоевгенол			47,2	102,9
Сквален	360,4	536,0	736,0	579,3
Загалом	4249,4	3673,4	6108,0	4870,9

Таблиця 2

Ліпофільні речовини листя циноксилону японського

Назва речовини	Вміст речовини у листі, мг/кг			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Нонадекан				13,0
Хенейкозан			44,6	61,3
Докозан			3,1	
Трикозан	1,7		47,6	58,4
Тетракозан			5,6	6,7
Пентакозан	5,3	2,1	34,7	44,9
Гексакозан			5,0	
Гептакозан	21,0	6,6	75,8	96,1
Нонакозан	75,3	26,0	65,5	88,2
1,25-Гексакозадієн				16,7
1,27-Октакозадієн		2,3		8,7
1,29-Триаконтадієн		4,6	3,6	6,5
Пальмітинова кислота	40,1	43,0	67,5	47,2
Лінолева кислота		28,1	28,7	55,0
Метилгексакозаноат	10,5	9,3	8,1	21,8
Метилоктакозаноат	4,6	10,6	7,8	9,5
Метилтріаконтаноат	2,0	4,4		2,7
Фарнезол	13,2	4,2	11,6	
Фарнезилацетат	8,1	2,3	6,4	
Транс-неофітадієн	77,2	72,6	44,1	74,0
Транс, цис-неофітадієн	14,6	16,2	7,8	10,0
Цис-неофітадієн	28,4	27,2	15,6	25,5
4,8,12,16-тетраметил-гептадекан-4-олід	20,3	5,6	19,0	28,9
Сквален	418,0	44,1	172,1	176,7
Стигмаста-3,5-дієн	16,4	11,3	25,4	28,8

Із 25 речовин, ідентифікованих у хлороформних екстрактах листя циноксилону японського, 12 виявили в усіх досліджуваних зразках. Серед компонентів хлороформних екстрактів домінує сквален у листі форм I, III і сорту Milky Way і неофітадієн у листі форми II, що можна використовувати як маркер цієї форми циноксилону.

Серед жирних кислот листя циноксилону найвищий вміст визначили для ліноленової і пальмітинової кислоти, при цьому у листі циноксилону репродукції НБС вищий вміст ліноленової кислоти, у листі сорту Milky Way вміст пальмітинової кислоти трохи вищий (табл. 3).

Склад органічних кислот листя циноксилону японського наведено у таблиці 4.

Як видно із таблиці 4, у листі циноксилону японського високий вміст органічних кислот, серед яких домінують лимонна і малінова кислоти (75–88%), при цьому в листі форм I, III і сорту Milky Way вищий вміст лимонної кислоти, а в листі форми II – малінової. Варто зазначити, що у листі сорту Milky Way виявили капринову кислоту, якої немає у листі сортів репродукції НБС, а вміст яблучної кислоти значно менший, що можна використовувати як

Таблиця 3

Жирні кислоти листя циноксилону японського

Назва речовини	Вміст речовини у листі, мг/кг			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Лауринова кислота	13,1			
Міристинова кислота	404,4	496,8	540,6	372,5
Пентадеканова кислота	31,7		22,9	
Пальмітинова кислота	5150,1	3822,1	3292,6	3696,7
Пальмітолеїнова кислота	65,1	205,1	81,0	244,8
Гептадеканова кислота		36,9		27,1
Стеаринова кислота	515,2	344,6	427,1	500,5
Олеїнова кислота	374,2	251,4	177,3	223,5
Лінолева кислота	978,9	997,6	529,9	881,7
Ліноленова кислота	6297,6	4786,8	7130,7	3447,9
Арахідова кислота	611,6	328,6	590,8	552,7
Хенейкозанова кислота	60,8	32,3	47,2	42,5
Бегенова кислота	118,0	90,9	76,0	93,3
Трикозанова кислота	33,1	30,7	18,1	
Тетракозанова кислота	106,5	133,4	61,0	76,0
Пентакозанова кислота		26,2	18,6	23,3
Гексакозанова кислота	28,2	40,9		20,3

Таблиця 4

Органічні кислоти листя циноксилону японського

Назва речовини	Вміст речовини у листі, мг/кг			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Капринова кислота				11,0
2-Гексенова кислота	112,3	86,6	76,4	73,6
Щавлева кислота	1092,2	658,1	359,3	307,6
Малінова кислота	1648,9	5069,2	2011,5	2871,6
Азелаїнова кислота	103,1	92,5	106,3	93,8
Саліцилова кислота	30,3	67,6	37,7	32,7
Яблучна кислота	155,2	367,7	289,1	39,0
Лимонна кислота	4211,6	3809,0	5298,8	3295,4
Ізолімонна кислота		58,5	152,6	108,5
n-Оксифенілоцтова кілотата	26,8			
Ванілінова кислота	40,7	19,2	45,5	
Бузкова кислота	77,8	111,1	37,7	22,0
n-Кумарова кислота	244,0	225,9	181,1	79,5
Ферулова кислота	109,2	122,8	105,8	39,7
Всього	7852,1	10688,0	8701,8	6974,4

маркери цього сорту цинкоксилону. Поряд із тим у листі цинкоксилону української репродукції ідентифікували ванілінову кислоту.

Максимальний вміст біологічно активних сполук у листі цинкоксилону японського визначили у фазі достигання плодів (табл. 5, 6).

Таблиця 5

**Вміст фенольних сполук
у листі цинкоксилону японського**

Назва речовини	Вміст у листі, %			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Сума флавоноїдів у перерахунку на рутин	4,64	2,43	2,19	1,87
Проціанідини у перерахунку на ціанідину хлорид	0,44	0,66	0,96	0,87
Галова кислота	0,013	0,012	0,012	0,012
Рутин	0,28	0,22	0,23	0,25

Таблиця 6

**Вміст фракцій полісахаридів
у листі цинкоксилону японського**

Назва фракції	Вміст у листі, %			
	Форма I	Форма II	Форма III	Milky Way
Водорозчинні полісахариди	2,59	2,45	2,57	2,66
Пектинові речовини	11,34	11,49	9,88	9,01
Геміцелюлози	4,76	4,41	4,44	4,12

Вміст галової кислоти і рутину (табл. 5) мало відрізняється для досліджуваних зразків. Вміст суми флавоноїдів у листі цинкоксилону форм української репродукції вищий, ніж у листі сорту Milky Way, й у листі форми I

більш ніж удвічі. Вміст проціанідинів теж виявився вищим у листі форми III української репродукції.

Серед фракцій полісахаридів листя цинкоксилону японського домінує фракція пектинових речовин (табл. 6).

Варто відзначити, що у листі форм української репродукції вміст пектинових речовин вищий, особливо у листі форми I і II, ніж у листі сорту Milky Way.

Висновки

Хромато-мас-спектрометричним методом у листі цинкоксилону японського ідентифікували 48 летких речовин, серед них домінують терпеноїди. Найбільший вміст визначили для гераніолу. При цьому вміст речовини виявився вищим у листі сорту Milky Way (0,16%), ніж у листі форм репродукції НБС.

Серед компонентів хлороформних екстрактів домінує сквален у листі форм I, III і сорту Milky Way і неофітадієн у листі форми II, що можна використовувати як маркер цієї форми цинкоксилону.

Серед жирних кислот листя цинкоксилону найбільший вміст визначили для ліноленової і пальмітинової кислоти, у складі органічних кислот домінують лимонна і маленова кислоти.

Методом високоефективної рідинної хроматографії у листі цинкоксилону японського ідентифікували рутин і галову кислоту, визначили їх кількісний вміст (0,22–0,28% і 0,012–0,013% відповідно).

Максимальний вміст біологічно активних сполук у листі цинкоксилону японського встановили у фазі достигання плодів: 1,87–4,64% флавоноїдів у перерахунку на рутин і 0,44–0,96% проціанідинів у перерахунку на ціанідину хлорид.

Серед фракцій полісахаридів домінують пектинові речовини: 9,01–11,49% у перерахунку на галактуронову кислоту.

Список літератури

1. Блажей А. Фенольные соединения растительного происхождения / Блажей А., Шутый Л. – М., 1977. – 239 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
3. Оленников Д.Н. Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева // Химия растительного сырья. – 2006. – №4. – С. 29–33.
4. Хишова О.М. Количественное определение процианидинов плодов боярышника / Хишова О.М., Бузук Г.Н. // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40 (2). – С. 20–21.
5. Черногород Л.Б. Эфирные масла некоторых видов рода Achillea L., содержащие фразанол / Л.Б. Черногород, Б.А. Виноградов // Растительные ресурсы. – СПб., 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61–68.
6. Cornus kousa F. Buerger ex Miquel increases glucose uptake through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ and insulin sensitization / D. Kim, K.K. Park, S.K. Lee, et al. // J. Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 133, №2. – P. 803–809.
7. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells / S. Carnesecchi, Y. Schneider, J. Ceraline et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 298, №1. – P. 197–200.
8. Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol / Y.D. Burke, M.J. Stark, S.L. Roach et al. // Lipids. – 1997. – Vol. 32, №2. – P. 151–156.

Відомості про автора:

Джан Т.В., к. фарм. н., мол. наук. співробітник ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Надійшла в редакцію 01.07.2013 р.



В. С. Доля, С. Д. Тржецинский, В. И. Мозуль, Н. И. Третьяк

Особенности химического состава видов рода *Salvia L.*

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: терпеноиды, род *Salvia L.*, хромато-масс-спектрометрия.

Изучен качественный состав и количественное содержание терпеноидов эфирного масла *Salvia officinalis L.* и *Salvia virgata* Facq. В эфирном масле листьев шалфея лекарственного доминирующими веществами являются α -туйон (27,66%), 1,8-цинеол (8,07%), камфора (9,95%), вирицифлорол (9,51%). Основными компонентами эфирного масла шалфея прутьевидного являются линалоол (30,50%), линалилцетат (22,08%), α -терпинеол (10,70%). Результаты доказывают возможность использования листьев шалфея прутьевидного для создания новых лекарственных средств.

Особливості хімічного складу видів роду *Salvia L.*

В. С. Доля, С. Д. Тржецинський, В. І. Мозуль, М. І. Третьяк

Вивчили склад і кількісний вміст терпеноїдів ефірної олії *Salvia officinalis L.* та *Salvia virgata* Facq. В ефірній олії листя шавлії лікарської домінуючими речовинами є α -туйон (27,66%), 1,8-цинеол (8,07%), камфора (9,95%), вирицифлорол (9,51%). Основними компонентами ефірної олії шавлії прутьоподібної є линалоол (30,50%), линалилцетат (22,08%), α -терпинеол (10,70%). Результати засвідчують можливість застосування листя шавлії прутьоподібної для створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: терпеноїди, рід *Salvia L.*, хромато-мас-спектрометрія.

Peculiarity of chemical composition of species genus *Salvia L.*

V. S. Dolya, S. D. Trjeczynski, V. I. Mozul, N. V. Tretiak

The qualitative composition and quantitative content of the main component of leaves *Salvia officinalis L.*, *Salvia virgata* Facq essential oils were determined. The basis components of *Salvia officinalis* leaves essential oil were α -tujon (27,66%), 1,8-cineol (8,07%), camphora (9,95%), viryidiflorol (9,51%). The main components of leaves *Salvia officinalis L.*, *Salvia virgata* Facq essential oil were linalool (30,50%), linalilacetat (22,08%), α -terpineol (10,70%). The results showed that the leaves *Salvia virgata* Facq. may be a perspective medicinal raw material for new drugs.

Key words: terpenoids, genus of *Salvia L.*, chromatography-mass spectrometry.

Род *Salvia L.* насчитывает около 900 видов, на территории Украины растут 29, два из них введены в культуру: шалфей лекарственный и шалфей мускатный [3,4]. В мировой практике к фармакопейным видам шалфея относятся *Salvia officinalis L.* – шалфей лекарственный, *Salvia aethiopsis L.* – шалфей эфиопский, *Salvia triloba L.* – шалфей испанский, *Salvia sclarea L.* – шалфей мускатный, *Salvia multiorrhiza Bunge* – шалфей многокорневой [6–8]. В разных видах рода *Salvia L.* установлено около 300 биологически активных веществ [1,7–9]. Дубильные вещества оказывают противовоспалительное действие. Эфирное масло проявляет дезинфицирующее, противомикробное, отхаркивающие действие. Препарат Сальвин губительно влияет на грамположительные микроорганизмы, в том числе стрепто- и стафилококки, устойчивые к действию антибиотиков [3,5].

Шалфей лекарственный оказывает также болеутоляющее, репаративное, противодиабетическое, спазмолитическое действие [5,6].

Препараты различных видов рода шалфей используют для лечения острых и хронических воспалительных процессов, гриппа, при заболевании почек, сердечно-сосудистой, нервной системы, при воспалительных катарактах слизистых оболочек, ожирении, радикулите [4,5].

Биологическая активность эфирных масел растений рода *Salvia L.* обусловлена совокупным действием главных компонентов. Анализ данных специализированной литературы показывает, что компонентный состав

эфирного масла *Salvia officinalis L.* достаточно изучен и зависит от различных факторов: различия в хемотипах, условия произрастания, технологии производства и хранения растительного сырья и т.п. [4,7,9]. Химический состав эфирного масла шалфея прутьевидного изучен недостаточно. Поэтому определение характерных особенностей в составе эфирного масла *Salvia virgata Jacq.* в сравнении с эфирным маслом *Salvia officinalis L.*, собранных в АР Крым, является актуальным.

Цель работы

Установить компонентный состав эфирных масел *Salvia officinalis L.* и *Salvia virgata Jacq.*

Материалы и методы исследования

Объект исследования – листья шалфея прутьевидного (*Salvia virgata Jacq.*) и листья шалфея лекарственного (*Salvia officinalis L.*), собранные в различные фазы развития растений в АР Крым.

Эфирное масло получали методом перегонки с водой и водяным паром. Выход эфирного масла рассчитывали в пересчете на абсолютно сухое сырье. Физико-химические показатели эфирного масла исследовали общепринятыми методиками [2]. Качественный и количественный состав терпеноидов изучали на хроматографе Agilent Technologies-6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка – капиллярная ДВ-5 длиной 3 м, внутренний диаметр – 0,25 мм, газ-носитель – гелий; скорость газа-носителя – 1 мл/мин, объем пробы

Таблица 2

Качественный и количественный состав эфирного масла растений рода *Salvia L.*

– 0,5 мкл. Температура термостата запрограммирована от 50°C до 220°C; температура детектора и испарителя – 250°C. Компоненты эфирного масла идентифицировали по результатам сравнения полученных в процессе хроматографирования масс-спектров химических веществ, входящих в состав эфирного масла, и по данным библиотеки масс-спектров NIST 05 и WILLEY 2007 с общим количеством спектров более 470 000. Программы для идентификации – AMIDIS и NIST.

Результаты и их обсуждение

Максимальное содержание эфирного масла в листьях шалфея лекарственного в период массового цветения составляет 1,24±0,02%, шалфея прутьевидного – 0,95±0,05%.

Эфирное масло шалфея лекарственного желтого или зеленовато-желтого цвета с камфорным запахом. Эфирное масло шалфея прутьевидного желтоватого цвета, имеет свежий, травяной, пряный запах.

Физико-химические показатели эфирных масел представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Физико-химические показатели эфирного масла растений рода *Salvia L.*

Показатель	<i>Salvia officinalis L.</i>	<i>Salvia virgata Jacq.</i>
Содержание эфирного масла, %	1,24±0,16	0,95±0,05
Показатель преломления	1,4940±0,0013	1,4942±0,001
Кислотное число	2,31	2,25
Эфирное число	20,35±0,02	25,21±0,02
Удельный вес	0,922	0,925

Результаты исследования терпеноидного состава эфирного масла листьев растений рода шалфей приведены в *таблице 2*.

В результате хромато-масс-спектрометрического исследования в эфирном масле шалфея прутьевидного установили более 60 компонентов (*рис. 1*), из них идентифицировали 38 соединений. Установили высокое содержание ациклических и моноциклических терпеноидов: линалоола (30,50%) и линалилацетата (22,05%), α-терпинеола (10,70%).

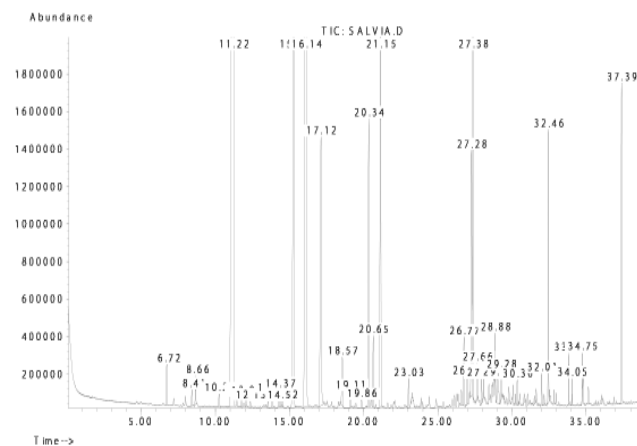


Рис. 1. Хроматограмма эфирного масла шалфея прутьевидного.

Время удержания	Шалфей лекарственный, %	Шалфей прутьевидный, %	Компоненты эфирного масла
6,72		0,50	Мирцен
7,13	0,18		Цис-сальвен
7,65	0,12		Транс-сальвен
7,92	3,19		Камфен
8,20	0,31		α-туйен
8,41	0,18	0,18	Цис-оцимен
8,66	0,75	0,29	Транс-оцимен
9,38	0,25		Сабинен
10,05	8,07		1,8-цинеол
10,10	0,63		Пара-цимен
10,25	0,11	0,21	Терпинолен
11,22	2,82	30,50	Линалоол
11,52	0,58		Цис-линалооксид
11,77		0,13	Хо-триенол
12,06	27,66	0,12	α-туйон
12,31	1,08		α-терпинен
12,35	6,98	0,37	β-туйон
13,54		0,29	Неролоксид
13,84		0,18	Ментон
14,30	5,09	0,22	Борнеол
14,37	0,38	0,19	Терпинен-4-ол
14,51	9,95	0,63	Камфора
15,25	0,13		Миртенол
15,30	0,18	10,70	α-терпинеол
16,13	0,79	22,05	Линалилацетат
17,12	1,01	4,28	Гераниол
18,56		0,71	α-копаен
19,11		0,19	β-бурбонен
19,86		0,09	α-терпинилацетат
20,34		3,22	Нерилацетат
20,64	3,48	0,37	β-кариофиллен
21,15		6,34	Геранилацетат
21,23	1,12		Борнилацетат
23,03		0,34	Гермакрен D
26,76		0,71	1,5-эпоксисальвиаль-4(14)-ен
26,98		0,37	
27,27	0,89	2,83	Спатуленол
27,37	3,82	6,03	Кариофилленоксид
27,66		0,34	Сальвиаль-4(14)-ен-1-он
27,95	9,51	0,26	Виридифлорол
28,87		0,40	β-эвдесмол
29,04	3,65	0,55	Гумулен
29,28	2,94	0,31	Гумуленоксид
30,35		0,29	
32,01		2,23	Склареолоксид
33,83		0,36	Епи-маноилоксид
34,04		0,16	Маноилоксид
34,75	4,15	0,26	Маноол
37,39		2,80	Склареол

В значительно меньшем количестве идентифицировали геранилацетат (6,34 %), гераниол (4,289%), нерилацетат (3,22%), склареол (2,80%), спатуленол (2,83%), склареолоксид (2,23%), остальные компоненты – меньше 1%. В листьях шалфея лекарственного определили 30 компонентов.

Доминирующие соединения: α -туйон (27,66%), 1,8-цинеол (8,07%), камфора (9,95%), виридифлорол (9,51%), β -туйон (6,98%), борнеол (5,09%), манолол (4,15%), кариофилленоксид (3,82%), гумулен (3,65%), β -кариофиллен (3,48%), камфен (3,19%), гумуленоксид (2,94%), линалоол (2,82%), борнилацетат (1,12%), гераниол (1,01%). Результаты коррелируют с требованиями международного стандарта [4] и в целом соответствуют данным специализированной литературы [1,4,8,9].

Отличительной особенностью эфирного масла шалфея лекарственного является преобладающее содержание кислородсодержащих монотерпенов, что согласуется с данными других авторов [4,7,8,9]. Среди монотерпеноидов в наибольшем количестве присутствуют 1,8-цинеол, α - и β -туйон, камфора. Компонентный состав эфирного

масла шалфея лекарственного в зависимости от фазы онтогенеза показывает, что при более позднем сроке заготовки растительного сырья в масле заметно уменьшается содержание монотерпенов и монотерпеноидов и возрастает доля сесквитерпенов. Отличительная особенность эфирного масла шалфея прутьевидного – высокое содержание монотерпеноидов, а именно линалоола, линалилацетата и α -терпинеола.

Выводы

Методом хромато-масс-спектрометрии в эфирном масле шалфея прутьевидного идентифицировали 38 соединений. Установили высокое содержание линалоола (30,50%) и линалилацетата (22,05%), α -терпинеола (10,70%). Доминирующими соединениями эфирного масла шалфея лекарственного являются α -туйон (27,66%), 1,8-цинеол (8,07%), камфора (9,95%), виридифлорол (9,51%), β -туйон (6,98%), борнеол (5,09%). Дальнейшее фитохимическое изучение шалфея прутьевидного открывает перспективы для создания новых фитопрепаратов.

Список литературы

1. Байкова Е.В. Компонентный состав эфирных масел некоторых видов рода *Salvia L.*, выращенных в условиях Новосибирска (Россия) / Е.В. Байкова, Е.А. Королук, А.В. Ткачев // Химия растительного сырья. – 2002. – №1. – С. 37–42.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, №1. – С. 26–29.
4. Коваленко Н.А. Динамика накопления и компонентный состав эфирных масел некоторых видов рода *Salvia L.* / Н.А. Коваленко, Г.Н. Супниченко, В.Н. Леонтьев, А.Г. Шутова, Е.В. Спиридович, Л.В. Кухарева // Труды БГУ. – 2010. – Т. 5. – С. 27–33.
5. Кортиков В.Н. Полная энциклопедия лекарственных растений / В.Н. Кортиков, А.В. Кортиков. – Ростов н/Д: Феникс, 2008. – 797 с.
6. Santos-Gomes, P.C. Essential oil produced by in vitro shoots of sage (*Salvia officinalis L.*) / P.C. Santos-Gomes, M. Fernandes-Ferreira // J. Agric. Food. Chem. 2003. – Vol. 51. – P. 2260–2266.
7. Farkas P. Composition of essential oils from the flowers and leaves of *Salvia sclarea* (Lamiaceae), cultivated in Slovak Republic/P. Farkas [et al.] // Journal of Essential Oil Research. – 2005. – Vol. 17. – P. 141–145.
8. Genovaite Bernotiene. Essential oil composition variability in sage (*Salvia officinalis L.*) / Genovaite Bernotiene, Ona Nivinskiene, Rita Butkiene, Danute Mockute // Chemija. – 2007. – Vol. 18, №4. – P. 38–43.
9. Stancheva I. Essential oil variation of *Salvia officinalis L.*, grown on heavy metals polluted soil / I. Stancheva, M. Geneva, M. Hristozkova, M. Boychinova, Y. Markovska // Biotechnol. EQ – 2009. – V. 23. – Special edition. – P. 373–376.

Сведения об авторах:

Доля В.С., д. фарм. н., профессор каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.
Тржецинский С.Д., д. биол. н., доцент, зав. каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.
Мозуль В.И., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.
Третьяк Н.И., студент V курса ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 05.06.2013 р.



М. А. Кулагіна, С. А. Козира, О. В. Радько, А. Г. Сербін

Дослідження мікроелементного складу сировини *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.*, кора, листя, супліддя, мікроелементний склад.

Дослідили мікроелементний склад кори, листків і супліддя *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.* Ідентифікували 11 елементів і визначили їхній кількісний вміст у сировині.

Изучение микроэлементного состава сырья *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.*

М.А. Кулагина, С.А. Козыра, О.В. Радько, А.Г. Сербин

Исследован микроэлементный состав коры, листьев и соплодий *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.* Идентифицировали 11 элементов и изучили их количественное содержание в сырье.

Ключевые слова: *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.*, кора, листья, соплодия, микроэлементный состав.

Study of microelement compound of *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.* row material

M. A. Kulagina, S. A. Kozyra, E. V. Radko, A. G. Serbin

The microelement compounds of a bark, leaves and collective fruits of *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.* were investigated. 11 elements were identified and their quantities were determined.

Key words: *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.*, bark, leaves, collective fruits, microelement compound.

У сучасній медицині одним із головних джерел отримання лікувальних і профілактичних засобів є лікарські рослини. Їх використовують як самостійно, так і для одержання багатьох цінних лікувальних препаратів, що належать до більше ніж 25 фармакотерапевтичних груп лікарських засобів і здебільшого не мають рівноцінних синтетичних аналогів [10]. Фітохімічні препарати складаються з речовин, які фізіологічно не є чужорідними для організму людини, легко вступають у метаболічні перетворення зі знешкодженням, що важливо для створення препаратів для профілактики і лікування хронічних захворювань, відсоток яких щороку зростає [10,14].

До перспективних джерел лікарської рослинної сировини для виробництва препаратів антимікробної, протизапальної, імуностимулюючої та діуретичної дії належать види роду Душекія – *Duschekia Opiz.*, – які характеризуються наявністю ряду біологічно активних речовин: фенольних сполук, аміно- та жирних кислот, полісахаридів тощо [7]. Душекія зелена – *Duschekia viridis (Chaix) Opiz.* – належить до секції *Alnobetula* родини *Betulaceae*. Поширена в західних областях України, де займає від 4% до 6% загальної площі високогір'я Українських Карпат. Її кору, листки та супліддя використовують у народній медицині як в'язучий, кровоспинний протизапальний і ранозагоювальний засіб [7].

Серед лікарських рослин, котрі внесено до державного реєстру, виявили близько 50 природних концентративів, у яких є природний комплекс життєво важливих елементів із біологічно активними речовинами.

За сучасними даними, 15 мікроелементів для людини є життєво необхідними [4,6]. Зокрема, залізо, цинк, мідь, кобальт, марганець, молібден, селен і хром визначають оптимальний здоровий стан організму [5,15]. Необхідни-

ми визнано фтор і нікель. Залежно від дози й експозиції токсичні елементи мають негативний вплив на організм, зокрема це стосується миш'яку, хрому, ванадію, молібдену, срібла та ртуті. До цієї групи також належать кадмій, свинець, олово та рубідій [1,2].

Лікарська рослинна сировина, що накопичує значну кількість мікроелементів, вміст яких не перевищує гранично допустимі концентрації (ГПК), може використовуватись для профілактики та лікування багатьох захворювань, що виникають через порушення мікроелементного балансу людського організму. Постійний вплив техногенного забруднення на зарості рослин зумовлює накопичення різного роду токсикантів у різних частинах рослин, що використовуються медициною як рослинна сировина. У зв'язку із цим висуваються додаткові вимоги до вмісту важких металів, радіонуклідів, пестицидів, гербіцидів та інших ксенобіотиків у рослинній сировині [11,12].

Це доводить необхідність подальшого вивчення рівня вмісту ксенобіотиків у рослинній сировині, яку заготовляють в умовах із різним ступенем антропогенного навантаження. Вміст ксенобіотиків у рослинній сировині залежить від біологічних особливостей видів і, найголовніше, від умов їхнього місцезростання. Саме цим зумовлений регіональний характер проблеми забруднення рослин ксенобіотиками, зокрема важкими металами [5,11,12].

У корі і листках *D. viridis* визначено склад мінеральних речовин (Na, K, Ca, Mg, Cu) [8]. У зв'язку з тим, що пагони і супліддя видів роду *Duschekia Opiz.* використовуються в народній медицині як кровоспинний засіб [7], актуальним є вивчення сполучення елементів кровотворного комплексу, зокрема заліза, марганцю, кобальту, міді та цинку [9].

Склад мікроелементів у листі, корі та супліддях *D. viridis* із різних регіонів

Вид	Сировина	Склад мікроелементів, мкг/г										
		Fe	Zn	Mn	Co	Cr	Cu	Ni	Cs	Sr	Pb	Cd
Сировина, зібрана у Харкові (n = 7)												
<i>D. viridis</i>	Листя	805,25±1,2	36,4±1,4	318,6±1,3	0,97±1,2	81,08±1,5	19,26±1,2	12,76±1,5	7,14±1,1	57,08±1,8	0,702±1,3	0,543±1,5
	Супліддя	762,12±1,1	30,8±1,6	214,2±1,4	0,43±1,7	74,16±1,7	14,12±0,9	8,32±1,6	4,76±1,5	49,25±1,9	0,458±1,2	0,321±1,4
	Кора	758,14±1,5	28,82±1,7	179,4±1,1	0,32±1,9	62,18±1,6	9,42±0,8	6,59±1,4	2,34±1,2	46,04±1,1	0,312±1,5	0,227±1,2
Сировина, зібрана у Карпатах (n = 7)												
<i>D. viridis</i>	Листя	178,27±1,2	24,56±1,7	59,80±1,5	2,46±1,4	2,18±1,1	6,09±1,5	4,19±1,5	4,21±0,9	36,43±1,5	0,406±1,4	0,241±1,3
	Супліддя	176,32±1,1	18,06±1,5	53,23±1,3	0,89±1,5	1,65±1,3	4,86±1,6	3,21±1,2	2,89±1,4	29,05±1,3	0,378±1,8	0,108±1,1
	Кора	162,18±1,5	12,86±1,1	48,54±0,8	0,28±1,7	0,71±1,5	3,66±1,9	1,14±1,3	1,19±1,5	26,24±1,4	0,264±1,2	0,062±1,2

Примітки: n – кількість досліджених зразків сировини; мкг/г – сухої сировини.

Мета роботи

Визначення якісного складу та кількісного вмісту мікроелементів у корі, листках і супліддях *D. viridis*.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти для дослідження збирали в ботанічному саду Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна та в Українських Карпатах у 2010–2011 рр.: кору – на початку сокоруху, листки – після повного розгортання листової пластинки, супліддя – у фазі повного дозрівання (стигли). Якісний склад і кількісний вміст елементів визначали на приладі КАС-120 методом атомно-абсорбційної спектроскопії з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї [3]. Підготовка проб для аналізу передбачала обережне обуглювання рослинного матеріалу під час нагрівання в муфельній печі (температура не більше ніж 500°C) із попередньою обробкою проб розведеною сульфатною кислотою. Випалювання проб виконували із кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів ІВС-28) при силі струму 16 А та експозиції 60 С. Для отримання і реєстрації спектрів на фотоплівках використовували спектрограф ДФС-8 із дифракційною решіткою 600 штр/мм і трілінзовою системою висвітлення щільни. Інтенсивність ліній у спектрах аналізованих проб і градувальних зразків (ГЗ) визначали за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Для кількісного аналізу використовували штучно виготовлені градувальні (стандартні) зразки, специфічні для кожного виду речовин, що за методикою призначені для визначення мікродомішок у матеріалах рослинного походження після їхнього озолення [3].

Результати та їх обговорення

Результати визначення мікроелементного складу в корі, листках і супліддях *D. viridis* наведено у таблиці 1. У сировині *D. viridis* встановили наявність 11 мікроелементів: Fe, Zn, Mn, Co, Cr, Cu, Ni, Cs, Sr, Pb, Cd. Вміст майже всіх досліджених елементів у сировині *D. viridis*, зібраної у Харкові, вищий, ніж у листі, корі та супліддях, котрі заготовили в Карпатах. Так, концентрація мікроелементів у сировині *D. viridis* варіює у такому діапазоні:

Fe – 162,18–805,25 мкг/г; Zn – 12,86–36,4 мкг/г; Mn – 48,54–318,6 мкг/г; Co – 0,82–0,97 мкг/г; Cr – 0,71–81,08 мкг/г; Cu – 3,66–19,26 мкг/г; Ni – 1,14–12,76 мкг/г; Cs – 1,19–7,14 мкг/г; Sr – 26,24–57,08 мкг/г; Pb – 0,264–0,702 мкг/г; Cd – 0,062–0,543 мкг/г.

Слід відзначити також високу концентрацію елементів у листі та супліддях на відміну від кори, що, ймовірно, пов'язано з різними шляхами метаболізму та здатністю рослин позбавлятися зайвих або токсичних речовин. У фітогеохімічному аспекті важливі дані щодо накопичення в сировині ксенобіотиків, у тому числі важких металів. Так, вміст кадмію (0,227–0,543 мкг/г), міді (9,42–19,26 мкг/г), свинцю (0,312–0,702 мкг/г) у пробах сировини *D. viridis*, зібраних в екологічно несприятливій зоні, перевищує ГПК, прийняті в Україні для овочів і фруктів [12]. Однак ці нормативи рекомендують застосовувати до лікарської рослинної сировини тільки як орієнтовані критерії чистоти.

Біологічні функції багатьох елементів, що ідентифіковані в організмі людини, ще не виявлені, а тому чітко поділити їх на токсичні та життєво необхідні складно, оскільки відповідні ефекти, як відомо, залежать від дози [1,4,11]. Тому виявлені в окремих пробах сировини відносно високі концентрації деяких елементів (табл. 1) потребують подальшого обговорення. Очевидно, що варіювання елементного складу в корі, листі і супліддях *D. viridis* викликано впливом природних геохімічних і антропогенних факторів у кожному конкретному випадку.

Висновки

- Уперше дослідили мікроелементний склад у корі, листі та супліддях *D. viridis*. Встановили наявність 11 мікроелементів, серед них значну концентрацію у сировині мають Fe, Zn, Mn, Cr, Cu.
- Середній вміст особливо токсичних важких металів у сировині, зібраної в Українських Карпатах, значно нижчий, ніж у сировині, котру зібрали у м. Харків.
- Отримані результати є можливим критерієм якості сировини, що дозволить рекомендувати збирати кору, листя і супліддя *D. viridis* в екологічно чистих районах на території Українських Карпат.

Список літератури

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Вивчення амінокислотного та мікроелементного складу рослин роду виноград і їх використання в медичній практиці / В.С. Кисличенко, А. Абуосеф, Х. Ахмад та ін. // Фізіол. актив. речовини. – 2002. – №1. – С. 64–70.
3. Зырин Н.Г. Спектральный анализ почв, растений и других биологических объектов / Н.Г. Зырин, А.И. Обухов. – М., 1997. – 333 с.
4. Ильинских Е.Н. Эпидемиологическая генотоксикология тяжелых металлов и здоровье человека / Е.Н. Ильинских, Л.М. Огородова, П.А. Безруких. – Томск: СГМУ, 2003. – 300 с.
5. Коробань Г. Вміст Zn, Cd, Cu, і Pb в сировині деяких лікарських рослин / Г. Коробань, Г. Мегалінська // Еколого-натуралістична творчість. Біологія – шлях в майбутнє: Наук.-метод. вісн. – К.: УДЕНЦ, 1999. – №2. – С. 52–53.
6. Кудрин А.В. Микроэлементы / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
7. Кулагіна М.А. *Duschekia viridis* (Chaix) Opiz – перспективний источник биологически активных веществ / М.А. Кулагіна, Е.В. Радько, А.Г. Сербін // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2003. – С. 65–66.
8. Кулагіна М.А. Вивчення елементного складу кори та листків *Duschekia viridis* (Chaix) Opiz / М.А. Кулагіна, А.Г. Сербін // Тез. доп. наук. конф. молодих вчених та студ. – Х.: НФаУ, 2001. – С. 79.
9. Куянцева А.М. Определение микроэлементов и других биологически активных веществ в траве ярутки полевой и изучение влияния экстракта травы на свертывание крови и содержание гемоглобина / А.М. Куянцева, Ю.Г. Пшук, О.И. Попова и др. // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, №2 – С. 24–26.
10. Николаев С.М. Современные аспекты использования растительных средств для профилактики заболеваний / С.М. Николаев, Т.А. Ажунова, И.Э. Матханов и др. // Вестн. Бурят. ун-та. Сер. 11. – 2001. – № 1, ч. 1. – С. 19–26.
11. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97) – Київ, Відділ поліграфії Українського центру держсанепіднагляду МОЗ України, 1977. – 121 с.
12. Предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и мышьяка в продовольственном сырье и пищевых продуктах: Санитарно пищевые нормы 42 – 4089 – 86. – М., 1986. – 11 с.
13. Сарафанов Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия / Л.А. Сарафанов. – СПб.: ГИОРД, 2004. – 808 с.
14. Современная энциклопедия лекарственных растений – СПб.: Ленинградское изд-во, 2008. – 848 с.
15. Weber G. Speciation of Mg, Mn, Zn in extracts of medicinal plant / G. Weber, P. Konieczynski // Anal. Bioanal. – 2003. – Vol. 375, №8. – P. 1067–1073.

Відомості про авторів:

Кулагіна М.А., к. фарм. н., доцент каф. ботаніки НФаУ.
Козира С.А., асистент каф. ботаніки НФаУ.
Радько О.В., к. фарм. н., доцент каф. ботаніки НФаУ.
Сербін А.Г., д. фарм. н., професор, НФаУ.

Надійшла в редакцію 01.03.2013 р.



О. О. Малюгіна, О. В. Мазулін, Г. В. Мазулін, Г. П. Смойловська, П. А. Логвін

Визначення вмісту каротиноїдів у суцвіттях чорнобривців розлогих

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: каротиноїди, чорнобривці, *Tagetes spatula L.*, β -каротин.

Методом спектрофотометрії за допомогою приладу Specord-200 Analytic Jena UV-vis при довжині хвилі 450 нм встановили, що найбільші концентрації біологічно активних каротиноїдів накопичують суцвіття низкорослих сортів роду *Tagetes L.*: Голдкопфен (159,25±15,93 мг%), Орандж флейм (156,0±15,61 мг%), Кармен (144,4±14,5 мг%) та Фієста (143,5±14,33 мг%).

Определение содержания каротиноидов в соцветиях бархатцев распростертых

Е. А. Малюгина, А. В. Мазулин, Г. В. Мазулин, Г. П. Смойловская, П. А. Логвин

Методом спектрофотометрии с помощью прибора Specord-200 Analytic Jena UV-vis при длине волны 450 нм установили, что наивысшие концентрации биологически активных каротиноидов накапливают соцветия низкорослых сортов рода *Tagetes L.*: Голдкопфен (159,25±15,93 мг%), Орандж флейм (156,0±15,61 мг%), Кармен (144,4±14,5 мг%) и Фiesta (143,5±14,33 мг%).

Ключевые слова: каротиноиды, бархатцы, *Tagetes patula L.*, β -каротин.

The study of the carotenoid content in the inflorescences of the spreading marigold

Е. А. Malugina, А. V. Mazulin, G. V. Mazulin, G. P. Smoylovskaya, P. A. Logvin

The spectrophotometric analysis of carotenoid content in *Tagetes L.* using a Specord-200 Analytic Jena UV-vis with wave-length 450 nm. were described in presented article. We determined, that the most contents of biological active carotenoids exist in the inflorescences of the low-growing cultivars of the genus *Tagetes L.*, such as Goldkopfen (159,25±15,93 mg%), Orangeflamme (156,0±15,61 mg%), Carmen (144,4±14,5 mg%) and Fiesta (143,5±14,33 mg%).

Key words: carotenoids, marigold, *Tagetes patula L.*, β -carotin.

Рід чорнобривців (*Tagetes*) нараховує майже 56 видів переважно однорічних рослин, більше ніж 600 форм і сортів. Батьківщиною рослин є Америка – від Південної Аризони та Західного Техасу до Аргентини. Три види мексиканського походження, їх численні форми та сорти культивуються чи не по всьому світу. Це стосується таких видів, як чорнобривці розлогі (*T. patula L.*), відомі як французькі чорнобривці, ч. прямостоячі (*T. erecta L.*), відомі під назвою африканські, або мексиканські чорнобривці, та ч. тонколисті (*T. tenuifolia L.*) [2,10]. Останніми роками значну увагу приділяють вивченню чорнобривців дрібноквіткових (*T. minuta L.*) [7,9].

Чорнобривці відрізняються рясним і тривалим цвітінням, а також сильним специфічним запахом завдяки наявності залоз на листках і листочках обгортки. Характерними ознаками рослин роду *Tagetes* є жовте, золотаве, червоне, жовтогаряче забарвлення квіток, іноді з коричнево-малиновим відтінком. Квітки зазвичай великі: до 4–6 см у діаметрі. Однак для *T. minuta L.* властивий значно менший розмір квіток: до 0,3–0,4 см у діаметрі [2,8].

У традиційній медицині Мексики чорнобривці використовують для лікування захворювань і порушень у роботі печінки, під час колюк, діареї, шкірних захворювань [2,6,8].

Рослини роду *Tagetes L.* досліджують у багатьох країнах як перспективне джерело біологічно активних каротиноїдів [6].

Каротиноїди – це жовті, жовтогарячі або червоні пігменти, синтезовані вищими рослинами, грибами та бактеріями. Вони відіграють важливу роль у біохімічних процесах живих істот. Організм людини і тварин не здатний до їх синтезу, а тому має регулярно отримувати

ці сполуки з їжею, оскільки вони виконують ряд життєво важливих функцій.

Каротиноїдні пігменти більш відомі як провітамін А, що належить до групи жиророзчинних вітамінів і є похідним тетратерпенового ряду ($C_{40}H_{64}$) [1,3,4,6].

Каротиноїдам притаманні протизапальні та ранозагоюючі властивості, вони регулюють процеси обміну речовин, діють як фотопротектори й антиоксиданти, на молекулярному та клітинному рівні запобігають мутагенезу та канцерогенезу, виявляють радіопротекторну активність і мають позитивний вплив під час патогенних станів, що викликані радіацією; ефективні під час лікування ксерофтальмії, поліпшують плідність, ріст і розвиток молодого організму. Окремі каротиноїди (зеаксантин лютеїн) є невід'ємним елементом сітківки та кришталика ока. Епідеміологічні дослідження засвідчили пряму залежність ризику розвитку вікової дегенерації сітківки та катаракти від вмісту цих каротиноїдів у сироватці та порушень їх надходження з їжею [6,11].

Ці речовини сприяють заплідненню рослин, стимулюють проростання пилку та ріст пилкових трубок. Найбільше значення каротиноїди виявляють у процесах фотосинтезу, дихання та росту рослин. Вони легко утворюють перекиси, у яких молекула кисню приєднується за місцем подвійного зв'язку і потім може брати участь в окисленні різних сполук [1,5,6].

Рослини роду *Tagetes L.*, зокрема видів *T. erecta L.* і *T. patula L.*, містять високі концентрації каротиноїдів (α - і β -каротин, зеаксантин, азозеаксантин, лютеїн) [6].

Мета роботи

Дослідити якісний склад і кількісний вміст каротиноїдів у суцвіттях чорнобривців розлогих.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження: суцвіття виду *T. patula L.* сортів *T. patula plena L.* – Бронце, *T. patula nana L.* – Фієста, *T. patula nana L.* – Кармен, *T. patula plena L.* – Валенсія, *T. patula nana L.* – Ред Марієтта, *T. patula nana L.* – Болеро, *T. patula nana L.* – Голдкопфен, *T. patula plena L.* – Гном, *T. patula nana L.* – Танджерин, *T. patula nana L.* – Легіон честі, *T. patula nana L.* – Чері леді, *T. patula nana L.* – Оранж флейм.

Сировину збирали на території Запорізької області протягом вегетаційного періоду (липень-вересень) у 2010–2012 рр.

На наявність каротиноїдів досліджували витяги із суцвітть чорнобривців петролейним ефіром. Якісний склад ефірного витягу досліджували методами ТШХ на пластинах «Silufol UF-254» у системах петролейний ефір-бензол-абсолютний етанол (10:10:80), гексан-бензол-ацетон (1:1:1), гексан-ацетон (95:5). На хроматограмах речовини виявляли за забарвленням у видимому світлі та флуоресценцією у УФ-світлі; як РСЗ використовували α-каротин, β-каротин мікробіологічний, зеаксантин, азоксаксантин лютеїн.

У попередніх дослідженнях методом ТШХ на пластинах «Silufol UF-254» у системах петролейний ефір-бензол-абсолютний етанол (10:10:80), гексан-бензол-ацетон (1:1:1), гексан-ацетон (95:5) ідентифікували п'ять сполук, що належать до каротиноїдів (α- і β-каротин, лютеїн, зеаксантин, азоксаксантин).

Кількісне визначення суми каротиноїдів виконали методом спектрофотометрії.

Близько 5,0 г (точна наважка) подрібненої до діаметра 1 мм рослинної сировини поміщали в колбу ємністю 100 мл, додавали 70 мл петролейного ефіру, підігрівали на киплячому водяному нагрівнику при температурі 50–60°C протягом 5 хв. Розчин фільтрували в мірну колбу ємністю 100 мл. Екстрагування повторювали петролейним ефіром двічі по 30 мл протягом 5 хв під час нагрівання на киплячому водяному нагрівнику при температурі 50–60°C. Розчин охолоджували, фільтрували, доводили його об'єм тим же розчинником до 100 мл. 10 мл отриманого розчину переносили у мірну колбу ємністю 25 мл і доводили петролейним ефіром до позначки.

Оптичну густину розчину визначали на спектрофотометрі Specord-200 AnalyticJena UV-vis при довжині хвилі 450 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Розчин порівняння – петролейний ефір.

Вміст каротиноїдів (мг%) у перерахунку на β-каротин розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times 0,00208 \times 100 \times 100 \times 25 \times 100}{A_0 \times a \times 10 \times (100 - n)}$$

де А – оптична густина розчину, що досліджувався;

A₀ – оптична густина стандартного розчину;

m – наважка, г;

W – утрата в масі при висушуванні, %;

0,00208 – кількість β-каротину, що відповідає забарвленню 1 мл стандартного розчину калію дихромату, мг.

Примітка. Приготування розчину стандартного зразка калію дихромату (РСЗ): близько 0,0900г (точна наважка) калію дихромату поміщали в мірну колбу ємністю 250 мл, розчиняли у воді очищеній і доводили об'єм розчину тим же розчинником до позначки. Отриманий розчин за забарвленням відповідає розчину, що містить 0,00208 мг β-каротину в 1 мл.

Отримані результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст суми каротиноїдів у рослинах роду *Tagetes L.* з різних місць заготівлі у перерахунку на β-каротин (±Δ, μ=6), мг%

Сорт чорнобривців	Місце заготівлі	Вміст каротиноїдів
<i>T. patulanana L.</i> – Кармен	Енергодар, Запорізька обл.	144,4±14,5
<i>T. patulaplana L.</i> – Бронце	Бердянськ, Запорізька обл.	123,29±12,33
<i>T. patulanana L.</i> – Фієста	Запоріжжя, Запорізька обл.	143,5±14,33
<i>T. patulaplana L.</i> – Валенсія	Василівка, Запорізька обл.	64,24±6,43
<i>T. patulanana L.</i> – Ред Марієтта	Пологи, Запорізька обл.	61,75±6,18
<i>T. patulanana L.</i> – Болеро	Запоріжжя, Запорізька обл.	120,25±12,03
<i>T. patulanana L.</i> – Голдкопфен	Василівка, Запорізька обл.	159,25±15,93
<i>T. patulaplana L.</i> – Гном	Запоріжжя, Запорізька обл.	35,75±3,58
<i>T. patulanana L.</i> – Оранжфлейм	Гуляйполе, Запорізька обл.	156,0±15,61
<i>T. patulanana L.</i> – Танджерин	Пологи, Запорізька обл.	68,25±6,83
<i>T. patulanana L.</i> – Чері леді	Гуляйполе, Запорізька обл.	55,25±5,53
<i>T. patulanana L.</i> – Легіон честі	Бердянськ, Запорізька обл.	108,88±10,90

Результати та їх обговорення

Результати засвідчують: максимальна концентрація каротиноїдів виявлена у суцвіттях сорту *T. patula nana L.* – Голдкопфен (159,25±15,93 мг%), дещо менша – у сировині *T. patula nana L.* – Оранж Флейм (156,0± 15,61 мг%), *T. patula nana L.* – Кармен (144,4±14,5 мг%), *T. patula nana L.* – Фієста (143,5 ±14,33 мг%), а також *T. patula plena L.* – Бронце (123,29±12,33мг%). У сировині рослин сортів *T. patula nana L.* (Гном) і *T. patula plena L.* (Валенсія) концентрація каротиноїдів є найменша, становлячи 35,75 мг% та 64,24мг% відповідно.

Найбільш перспективними як сировина для отримання каротиноїдів є рослини сортів *T. patula nana L.* – Голдкопфен, ОранжФлейм, Кармен і Фієста, а також *T. patula plena L.* – Бронце.

Висновки

1. Вивчили кількісний вміст каротиноїдних сполук сировини 12 сортів виду *Tagetes patula L.* роду *Tagetes*. В об'єктах, що досліджували, визначили вміст каротиноїдів.

2. Найвищий вміст каротиноїдів визначили у сировині рослин *T. patula nana L.* – Голдкопфен, Оранж Флейм, Кармен, Фієста й Оранж Флейм, а також *T. patula plena L.* – Бронце, що свідчить про перспективність використання у фармацевтичній промисловості цих сортів для отримання каротиноїдів та створення нових каротиноїдо наповнених лікарських засобів.

Список літератури

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник / Губський Ю. І. – Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 656 с.
2. Мазулін О.В. Вирощування лікарських рослин на присадибних ділянках / О.В. Мазулін, Н.О. Калошина–Харків: Прапор, 2001. – 240 с.
3. Солодовніченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати. Посібник з фармакогнозії з основами біохімії рослин / Н.М. Солодовніченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. – Х.: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
4. Гетероциклические и природные соединения // Органическая химия: учебник для фарм. вузов и фак.: в 3 кн. / Черных В.П., Земенковский Б.С., Гриценко И.С. – Кн. 3. – Харків: Основа, 1997. – 248 с.
5. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов / Бриттон Г.; пер. с англ. канд. биол. наук В.Д. Цыдендамбаева. – М.: Мир, 1986. – 422 с.
6. Bunea A. Lutein Esters From *Tagetes erecta* L.: Isolation and Enzymatic Hydrolysis / Andrea Bunea // Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies. – 2008. – №65 (1–2) – P. 410–414.
7. Chemical Characterization of Cultivated *Tagetes minuta* L. by Use of Ultrasound-Assisted Head Space SPME and GC–MS / A.R. Ghiasvand, M. Nasser, S. Farsiraeh etc. // Chromatographia. – 2011. – №73. – P. 1031–1035.
8. Chemical Composition and Antibacterial Activity of The Essential Oil of *Tagetes patula* L. (Asteraceae) Collected from the Venezuela Andes / M. Rondon, J. Velasco, J. Hernandez etc. // Rev. Latinoamer. Quim. – 2006. – №34/1-3 – P. 32–35.
9. Chemical Constituents of *Tagetes patula* L. / H. Bano, S. W. Ahmed, I. Azhar etc. // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – №2 (15). – P. 1–12.
10. Karyotype studies on *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. / P. Zhang, L. Zeng, Y. X. Su etc. // African Journal of Biotechnology. – 2011. – №10 (72). – P. 16138–16144.
11. Xu L.W. Phytochemicals and Their Biological Activities of Plants in *Tagetes* L. / LW Xu, J. Chen, YP Shi // Chinese Herbal Medicines. – 2012. – №4(2) – P. 103–117.

Відомості про авторів:

Малюгіна О.О., ст. лаборант каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
Мазулін О.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
Мазулін Г.В., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
Смойловська Г.П., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
Логвін П.А., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 13.03.2013 р.



В. А. Самойлова, В. М. Ковальов

Амінокислоти листя *Aronia melanocarpa*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa*), амінокислоти.

Методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою хроматографа фірми Agilent Technologies (модель 1100) в листі аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa*) визначили кількісний вміст 21 вільної та 17 зв'язаних амінокислот, сім із них є незамінними.

Аминокислоты листьев *Aronia melanocarpa*

В. А. Самойлова, В. Н. Ковалев

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографа фирмы Agilent Technologies (модель 1100) в листьях аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*) определено количественное содержание 21 свободной и 17 связанных аминокислот, из которых семь являются незаменимыми.

Ключевые слова: арония черноплодная (*Aronia melanocarpa*), аминокислоты.

Amino acids content in leaves of *Aronia melanocarpa*

V. A. Samoilo, V. M. Kovalev

The quantitative content of 21 free and 17 bonded amino acids, among them there are 7 essential amino acids, in the leaves of Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) has been determined by the High efficient liquid chromatography method. The chromatograph Agilent Technologies (model 1100) was used.

Key words: Black chokeberries (*Aronia melanocarpa*), amino acids.

Аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot) з родини розові (*Rosaceae* Juss.) широко культивується в Україні як харчова, лікарська та декоративна рослина. Плоди аронії є офіційними. У них містяться флавоноїди, дубильні речовини, вуглеводи, органічні кислоти, вітаміни, макро- і мікроелементи, що зумовлюють їхні гіпотензивні, спазмолітичні, протизапальні, антиоксидантні, антимікробні, капілярозміцнюючі, сечогінні і жовчогінні властивості. Листя рослини вивчено недостатньо [2–5].

Мета роботи

Визначення вільних і зв'язаних амінокислот листя аронії чорноплідної.

Матеріали і методи дослідження

Листя аронії чорноплідної заготовляли у травні 2012 р. у ботанічному саду Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Вільні і зв'язані амінокислоти визначали на високоефективному рідинному хроматографі фірми Agilent Technologies (модель 1100) [6–7].

Для визначення вмісту вільних амінокислот на аналітичних терезах у віалу ємністю 10 мл зважували 0,3 г подрібненої сировини та додавали 3 мл 0,1 N водного розчину кислоти хлоридної, що містить 0,2% β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і поміщали на 2 години в ультразвукову баню при температурі 50°C, після чого центрифугували і відфільтровували. У реакційну віалу ємністю 2 мл відбирали 100 мкл фільтрату і поміщали у вакуумний ексикатор при температурі 40–45°C і тиску 1,5 мм рт. ст. до повного видалення соляної кислоти. Потім до віали для аналізу автоматичним дозатором послідовно додавали 200 мкл 0,8 M боратного буфера рН 9,0, 200 мкл 20 мМ розчину

9-флуоренілметоксикарбоніл хлориду в ацетонітрилі, після 10-хвилинної витримки в реакційну віалу додавали 20 мкл 150 мМ розчину амантадину гідрохлориду у 50% водному ацетонітрилі.

Для визначення загального вмісту амінокислот (зв'язаних і вільних) до 0,2 г подрібненої сировини у віалу додавали 3 мл 6 N водного розчину кислоти хлоридної, що містить 0,4% β-меркаптоетанолу. Віалу герметично закривали і витримували 24 години при температурі 110°C, після чого центрифугували і відфільтровували. У реакційну віалу ємністю 2 мл відбирали 20 мкл фільтрату, поміщали в вакуумний ексикатор, аналіз виконували так само, як і попередній.

Подальше визначення амінокислот виконували на хроматографі фірми Agilent Technologies (модель 1100), укомплектованому проточним вакуумним дегазатором G1379A, чотириканальним насосом градієнта низького тиску G13111A, автоматичним інжектором G1313A, термостатом колонок G13116A, діодно-матричним детектором G1316A. Для аналізу використовували хроматографічну колонку розміром 4,6×50 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом, зернистістю 1,8 мкм «ZORBAX-XDB-C18».

Для аналізу встановлювали наступний режим хроматографування: робочий тиск елюенту – 220–275 кПа; температура термостату колонки – 50°C; об'єм проби – 2 мкл тощо (табл. 1). Параметри детектування: масштаб вимірювань – 1,0; час сканування – 0,5 с; довжина хвилі – 265 нм.

Амінокислоти ідентифікували за часом утримування стандартів. Результати вмісту амінокислот у листі аронії наведено в таблиці 2, на рис. 1 і 2.

Таблиця 1

Режим хроматографування на хроматографі фірми Agilent Technologies

Час, хв	A% 0,05 М водн. розчину ацетату натрію, рН 6,5	B% 0,10 М водн. розчину ацетату натрію: АСN= (23:22, v/v), рН 6,5	C % H ₂ O	D % ацетонітрилу	Швидкість подачі рухомої фази, мл/хв
0	70	30	0	0	1,5
3,87	27	73	0	0	1,5
5,73	0	100	0	0	1,5
7,83	0	100	0	0	1,5
8,17	0	0	15	85	1,5
10,00	0	0	2	98	2,0
10,10	70	30	0	0	2,0
11,00	70	30	0	0	2,0

Таблиця 2

Вміст амінокислот у листі *Aronia melanocarpa**

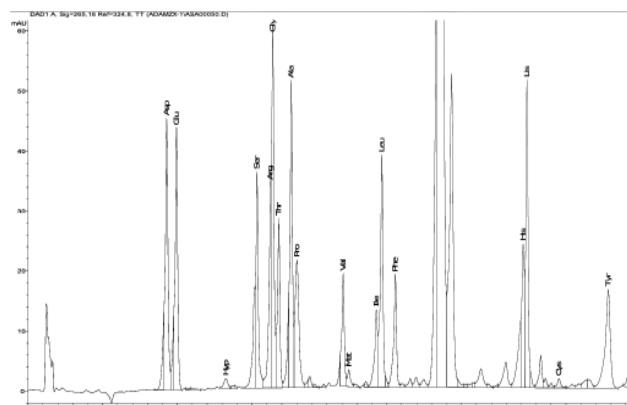
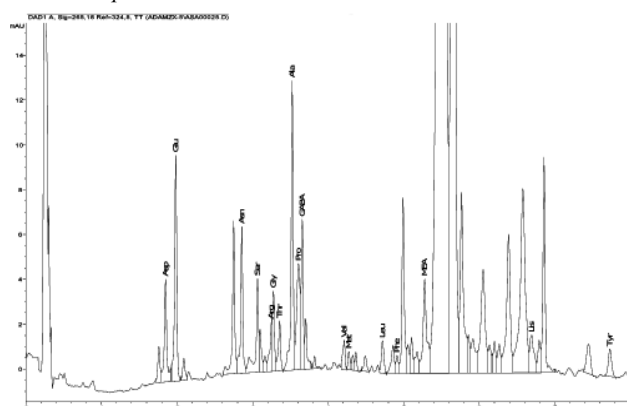
Амінокислота	Вміст загальних амінокислот, мг/100г	Вміст зв'язаних амінокислот, мг/100г	Вміст вільних амінокислот, мг/100г
Аспарагінова	1066,1	1059,1	7,0
Глутамінова	1106,8	1090,3	16,5
4-Гідроксипролін	61,4	60,5	0,9
Аспарагін	0,0	0,0	8,9
Глутамін	0,0	0,0	2,5
Серин	512,8	508,2	4,6
Аргінін	0,0	0,0	4,1
Гліцин	904,3	901,9	2,4
Треонін*	474,3	471,0	3,3
Аланін	782,4	771,4	11,0
Пролін	624,1	613,8	10,3
Гама-аміномасляна	0,0	0,0	7,4
Валін*	421,3	419,9	1,4
Метіонін*	81,4	80,0	1,4
Ізолейцин*	340,9	340,3	0,6
Лейцин*	891,0	888,4	2,6
Фенілаланін*	568,4	566,8	1,6
Цистин	0,0	0,0	1,9
Гістидин	323,3	320,9	2,4
Лізин*	598,5	596,3	2,2
Цистеїн	37,0	37,0	0,0
Тирозин	465,1	463,0	2,1
Сума всіх амінокислот	9259,1	9188,8	95,1
Сума *незамінних амінокислот	3375,8	3362,7	13,1
Вміст незамінних амінокислот від суми амінокислот, %	36,46	36,6	13,8

Примітка: * – листя аронії чорноплідної для дослідження заготовляли у травні 2012 р. в ботанічному саду Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

Вміст загального білка в листі аронії визначали за методом К'ельдаля [1].

Результати та їх обговорення

У результаті досліджень методом високоефективної

Рис. 1. Хроматограма загальних амінокислот листя *Aronia melanocarpa*.Рис. 2. Хроматограма вільних амінокислот листя *Aronia melanocarpa*.

рідинної хроматографії в листі аронії чорноплідної визначили кількісний вміст 21 вільної амінокислоти (переважають глутамінова кислота, аланін, пролін і аспарагін) і 17 зв'язаних (переважають глутамінова й аспарагінова кислоти, гліцин, лейцин і аланін).

Отримані дані збігаються з відомостями наукової літератури про те, що основна маса азоту більшості амінокислот проходить у реакціях обміну через стадії перетворення в аспарагінову і глутамінову кислоти або в α -аланін. Серед виявлених амінокислот 7 є незамінними. Вміст незамінних від суми загальних амінокислот становить 36,46%, від суми зв'язаних – 36,6%, від суми вільних – 13,8% (табл. 2).

Вміст білка в листі аронії чорноплідної становить 13,52% (на суху вагу).

Висновки

1. Методом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою хроматографа фірми Agilent Technologies (модель 1100) в листі аронії чорноплідної визначили кількісний вміст 21 вільної амінокислоти (переважають глутамінова кислота, аланін, пролін і аспарагін), а також 17 зв'язаних (переважають глутамінова й аспарагінова кислоти, гліцин, лейцин і аланін). Серед виявлених амінокислот сім є незамінними.

2. Вміст білка в листі аронії чорноплідної становить 13,52%.

3. Листя аронії чорноплідної є перспективною сировиною для подальшого фармакогностичного дослідження.

Список літератури

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
 2. Зузук Б.М. Аронія чорноплідна – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. Аналітичний огляд / Б.М. Зузук, Д.В. Семенів, Р.В. Куцик // Провізор. – 2007. – №6. – С. 35–39.
 3. Криворучко О.В. Аронія чорноплідна / Криворучко О.В. // Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРИОН», 2010. – С. 124.
 4. Flavonoids from black chokeberries, *Aronia melanocarpa* / R. Slimestad, K. Torskangerpoll, H.S. Nateland, T. Johannessen, N.H. Giske // Journal of food composition and analysis. – 2005. – V. 18 (1). – P. 61–68.
 5. *Oszmiański J.* Aronia melanocarpa phenolics and their antioxidant activity / J. Oszmiański, A. Wojdyło // European food research and technology. – 2005. – V. 221, №6. – P. 809–813.
 6. *Jámbor A.* Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride. Literature overview and further study / A. Jámbor, I. Molnár-Perl // Journal of Chromatography A. – 2009. – V. 1216. – P. 3064–3077.
 7. *Jámbor A.* Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride / A. Jámbor, I. Molnár-Perl // Journal of Chromatography A. – 2009. – V. 1216. – P. 6218–6223.
-

Відомості про авторів:

Самойлова В.А., аспірант каф. фармакогнозії НФаУ.

Ковальов В.М., д. фарм. н., професор каф. фармакогнозії НФаУ.

Надійшла в редакцію 13.03.2013 р.



О. Г. Смалюх¹, М. І. Нестер¹, С. В. Сур²

Стандартизація цмину піскового квітів за складом і вмістом флавоноїдів

¹ВАТ «ГАЛИЧФАРМ», м. Львів,
²Корпорація «АРТЕРІУМ», м. Київ

Ключові слова: флавоноїди,
цмину піскового квіти,
ідентифікація, кількісне визначення.

Навели результати ідентифікації флавоноїдів хроматографічними методами (ТШХ і ВЕРХ) та їх кількісного визначення у цмину піскового квітах методом спектрофотометрії. Показали, що склад і співвідношення флавоноїдів у досліджуваних зразках суттєво не відрізняються. Вміст флавоноїдів у цих зразках лікарської рослинної сировини становив від 1,1% до 2,0% у перерахунку на ізосаліпурпузид і суху речовину.

Стандартизація бессмертника песчаного цветков по составу и содержанию флавоноидов

О. Г. Смалюх, М. И. Нестер, С. В. Сур

Приведены результаты идентификации флавоноидов хроматографическими методами (ТСХ и ВЭЖХ) и их количественного определения в бессмертника песчаного цветках методом дифференциальной спектрофотометрии. Показано, что качественный состав флавоноидов в образцах цветков бессмертника песчаного существенно не отличается. Содержание флавоноидов в исследованных образцах растительного сырья составляет от 1,1% до 2,0% в пересчете на изосалипурпузид и сухое вещество.

Ключевые слова: флавоноиды, цветки бессмертника песчаного, идентификация, количественное определение.

Standardization of helichrysum arenarium flowers ingredients and content of flavonoids

O. G. Smalyuh, M. I. Nester, S. V. Sur

The results of the flavonoids identification by chromatographic methods (TLC and HPLC) and its quantitative determination by differential spectrophotometry into flowers helichrysum arenarium are represented. It is shown that the qualitative composition of flavonoids in flowers of helichrysum arenarium samples did not differ. It is shown that the flavonoid content in the samples was ranged from 1,1 % to 2,0 % calculated as izosalipurpuzid.

Key words: flavonoids, flowers helichrysi arenarii, identification, assay.

Для розробки готового рослинного лікарського засобу (ГРЛЗ) із передбаченою терапевтичною активністю дуже важливо регламентувати якість лікарської рослинної сировини (ЛРС), з якої він вироблятиметься. Одним із найважливіших етапів стандартизації ЛРС є встановлення якісних і кількісних характеристик її біологічно активних речовин (БАР) або маркерів [1].

У медичній практиці квіти цмину піскового (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench) застосовують для виробництва готових лікарських засобів жовчогінної дії. Фармакологічну дію цього виду ЛРС зумовлюють флавоноїди, дубильні, гіркі та інші біологічно активні речовини [2,4]. Флавоноїди (ізосаліпурпузид, нарінгенін і його 5-глюкозиди саліпурпузид, геліхризин; флавонол – апігенін і його 7-глюкозиди; флавонол – кемферол і його 3-глюкозиди) вважають основними діючими речовинами, з якими пов'язують жовчогінну дію лікарських засобів, отриманих із цмину піскового квітів [2,4].

При стандартизації цмину піскового квітів виникають проблеми, що пов'язані з різноманітністю виявлених у них класів фенольних сполук. Так, згідно з монографією «Квітів бессмертника піщаного», котра ввійшла до Державної Фармакопеї XI видання, кількісно флавоноїди визначають методом прямої спектрофотометрії, вимірюючи оптичну густину на плечі кривої світлопоглинання ($\lambda = 315$ нм), що призводить до суттєвого завищення результатів через адитивність оптичної густини, а отже, врахування поглинання інших БАР.

Мета роботи

Вивчення складу флавоноїдів у зразках ЛРС цмину піскового квітів за допомогою хроматографічних методів аналізу, їхнє кількісне визначення та обґрунтування вимог до ідентифікації і кількісного вмісту на основі даних, які отримали під час дослідження різних зразків ЛРС, зібраної у різні роки у багатьох регіонах України.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження використовували зразки цмину піскового квітів (с.010101, с. 020202, с. 010711, с. 010102, с. 060210, с. 251008, с. 060625, с. 361109, с. 014111), що зібрані в 2009–2012 рр. Для дослідження обрали зразки ЛРС, зібраної у західних та центральних регіонах України (Хмельницька та Вінницька обл., зразки 1–6) та південного регіону (Херсонська та Миколаївська обл., зразки 7–8). Зібрані у травні–липні суцвіття бессмертника піщаного висушували повітряно-тіньовим методом до вмісту вологи не більше ніж 12%. Готову сировину зберігали у сухих прохолодних приміщеннях. Термін придатності – три роки. Всі зразки використовували у виробництві екстрактів і готових лікарських засобів, партії – від 2000 до 4000 кг.

Ідентифікацію флавоноїдів у сировині здійснювали методами тонкошарової (ТШХ) та високоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографії.

Для випробування методом ТШХ сировину, подрібнену до розміру частинок, які проходять через сито з

діаметром отворів 5 мм, екстрагували спиртом (50% об/об) під час нагрівання на водяній бані зі зворотним холодильником. Для хроматографування використовували хроматографічні пластинки MERCK Silica gel F₂₅₄ і систему розчинників мурашина кислота безводна – вода – етилацетат (10:10:80). Для проявлення хроматограм використовували розчин 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру в метанолі та 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р. Оцінювали результати шляхом порівняння величин R_f зон на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину. Для приготування розчину порівняння використовували стандартні зразки (Fluka) речовин-свідків: рутин, гіперозид, апігеніну-7-глюкозид, лютеолін, апігенін, ізосаліпурпузид, кверцетин, хлорогенова, цикорієва, кавова, ферулова і розмаринова кислоти.

Під час проведення випробування методом ВЕРХ застосовували розчин стандартних зразків речовин-свідків: хлорогенову, кавову, ферулову, цикорієву і розмаринову кислоти, рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, лютеолін, кверцетин, нарінгенін, апігенін, кемферол (Fluka). Аналіз виконали на рідинному хроматографі Agilent 1200, хроматографічна колонка XTerra C18, розміром 4,6×250 мм із розміром часток 5 мкм. Рухома фаза А: розчин натрію дигідрофосфату моногідрату 0,6 г/л, доведений до рН 2,5 кислотою фосфорною; рухома фаза В: ацетонітрил. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв, градієнтне елюювання. Детектування виконали за допомогою діодно-матричного детектора при довжині хвилі 330 нм. Об'єм введеної проби – 100 мкл, температура колонки – 25°C, час хроматографування – 60 хв. Ідентифікували речовини шляхом порівняння часів утримування піків на хроматограмі випробовуваного розчину з часами утримування стандартних речовин.

Кількісний вміст флавоноїдів у цмину пісового квітах оцінювали за спектрофотометричним методом. Пробопідготовку сировини виконали згідно з методикою кількісного визначення флавоноїдів, що описана у статті «Квітів безсмертника піщаного» [7]. Після такої пробопідготовки вивчали спектри поглинання отриманих водно-спиртових витягів з алюмінію хлоридом. Як розчин порівняння використовували розчин стандартного зразка ізосаліпурпузиду (Fluka). Вимірювання оптичної густини і записи спектрів поглинання виконали на спектрофотометрі Cary-100 (Varian). Усі використовувані реактиви відповідали вимогам ДФУ, їх розчини готували відповідно до цих вимог [8,9].

Результати і методи дослідження

У результаті аналізу методом ТШХ під час детектування в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм у зразках цмину пісового квітів виявили одинадцять зон із жовто-оранжевою, жовто-зеленою та блакитною флуоресценцією, характерною для фенольних сполук. Через збіг забарвлення та величин R_f зон на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину у зразках ідентифікували хлорогенову і кавову кислоти, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, лютеолін, апігенін. Фотографії хроматограм наведено на *рис. 1*.

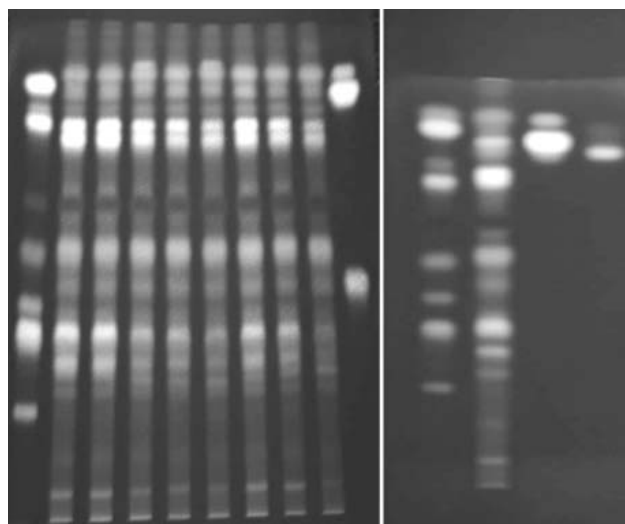


Рис. 1. Фотографії хроматограм, що отримані при ідентифікації флавоноїдів у цмину пісового квітах.

Примітка: А – хроматограма розчину порівняння (рутин, хлорогенова кислота, гіперозид, апігеніну-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, цикорієва кислота, лютеолін, знизу вгору); В – хроматограма розчину порівняння (лютеолін-7-глюкозид, кавова кислота, кверцетин, знизу вгору); С – хроматограма розчину порівняння (рутин, хлорогенова кислота, гіперозид, апігеніну-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, цикорієва кислота, лютеолін, апігенін, знизу вгору); D – хроматограма розчину порівняння (кавова кислота, кверцетин, знизу вгору); Е – хроматограма розчин порівняння (розмаринова кислота, ферулова кислота, знизу вгору); 1–9 – хроматограми спиртових витягів із досліджуваних зразків цмину пісового квітів.

Методом ВЕРХ у зразках цмину пісового квітів через збіг часів утримування піків на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину також ідентифікували хлорогенову, цикорієву і кавову кислоти, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, нарінгенін, апігенін, кемферол. У випробовуваних зразках 4, 5 і 8 ідентифікували також лютеолін. На хроматограмах усіх зразків, що випробовувалися, спостерігали піки із часом виходу 24,2, 24,9, 30,5 та 31,2 хв. Оцінювання кількісного вмісту кожного ідентифікованого або неідентифікованого компонента виконали методом внутрішньої нормалізації (*табл. 1*), типові хроматограми наведено на *рис. 2.1, 2.2, 2.3*.

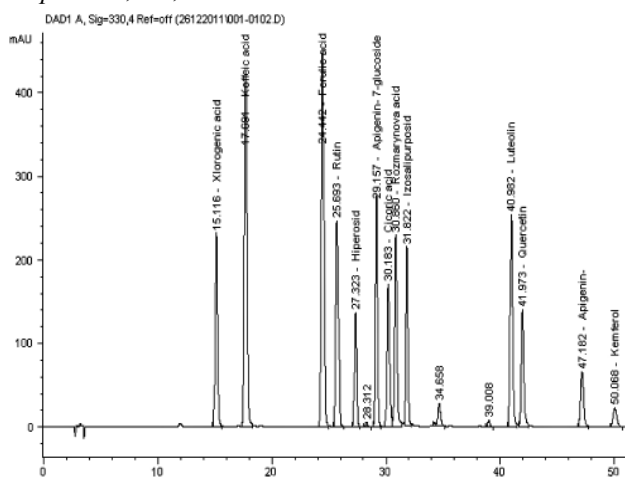


Рис. 2.1. Типова ВЕРХ-хроматограма розчину порівняння.

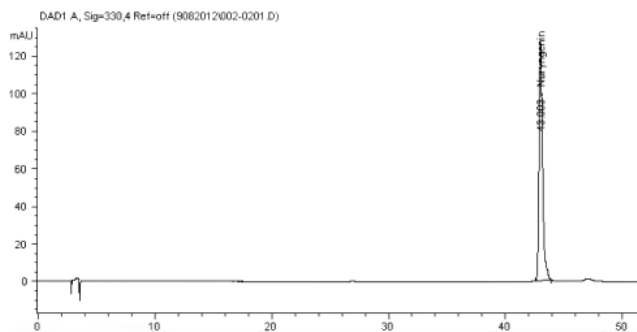


Рис. 2.2. Типова ВЕРХ-хроматограма розчину порівняння нарінгеніну.

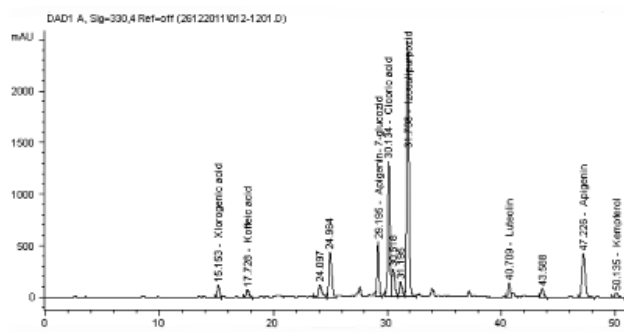


Рис. 2.3. Типова ВЕРХ-хроматограма випробовуваного розчину.

Результати ідентифікації флавоноїдів у зразках цмину піскового квітів методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Таблиця 1

Речовина	Час утримування, хв	Відносний вміст, %									
		Зразок 1 с.010101	Зразок 2 с.020202	Зразок 3 с.010711	Зразок 4 с.060625	Зразок 5 с.014111	Зразок 6 с.251008	Зразок 7 с.010102	Зразок 8 с.361109	Зразок 9 с.060210	
Хлорогенова кислота	15,1	4,6	4,4	3,7	1,8	4,7	8,4	3,5	2,5	3,7	
Кавова кислота	17,7	1,1	1,0	0,7	1,1	1,2	0,9	1,1	1,1	0,7	
Неідентифікований пік	24,2	2,6	2,3	2,4	2,6	2,5	2,3	2,8	2,4	2,4	
Неідентифікований пік	24,9	6,0	7,7	7,4	8,5	6,1	5,6	7,2	7,5	6,9	
Апігенін-7-глюкозид	29,2	5,9	6,3	6,8	7,5	6,6	6,2	6,6	6,4	6,2	
Цикорієва кислота	30,1	16,1	15,6	23,3	18,9	15,9	14,3	17,5	17,1	17,4	
Неідентифікований пік	30,5	6,5	6,6	5,8	5,3	7,6	8,5	6,4	5,5	5,7	
Неідентифікований пік	31,2	3,5	7,6	3,8	2,5	3,7	7,8	2,8	3,6	2,9	
Ізосаліпурпузид	31,8	42,8	38,8	40,0	38,5	38,7	36,9	40,2	40,3	41,5	
Лютеолін	40,7	-	-	-	1,9	1,6	-	-	1,8	-	
Нарінгенін	43,3	1,3	1,2	1,4	1,4	1,0	1,1	1,4	1,4	1,4	
Апігенін	47,2	9,0	7,9	10,5	9,2	9,0	7,1	9,7	8,9	9,3	
Кемпферол	50,1	0,8	1,2	1,4	0,9	0,5	0,6	0,7	1,5	1,4	

Отже, результати ідентифікації методами ТШХ і ВЕРХ підтверджують подібність складу і співвідношення основних компонентів у дев'яти досліджених зразках цмину піскового квітів (за винятком лютеоліну, незначну кількість якого визначили лише у трьох зразках).

За даними рис. 2.1, 2.2, 2.3 і таблиці 1, у зразках цмину піскового квітів, що досліджувалися, найбільшим є вміст ізосаліпурпузиду, котрий і унормований ДФ XI видання [7]. Саме тому ізосаліпурпузид обрали як маркер для ідентифікації та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у ЛРС цмину піскового.

Кількісне визначення флавоноїдів виконали методами спектрофотометрії. За обраних умов пробопідготовки випробовуваний розчин, підготовлений для прямої спектрофотометрії шляхом отримання спиртового витягу із сировини, мав два максимуми поглинання при 334 та 295 нм, а розчин порівняння (спиртовий розчин стандартного зразка ізосаліпурпузиду) мав максимум поглинання при 370 нм ($\lambda_{\text{макс}} = 370 \text{ нм}$, рис. 3). У названій ділянці довжин хвиль мають максимуми поглинання інші речовини: хлорогенова кислота – 328 нм, розмаринова кислота – 326 нм, цикорієва кислота – 330 нм, що наявні в досліджуваній сировині й легко екстрагуються спиртом (50% об/об) [3,5,6].

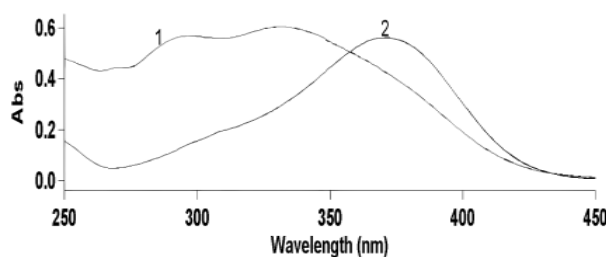


Рис. 3. Електронний спектр поглинання спиртового (50% об/об) витягу із цмину піскового квітів (1) і стандартного зразка ізосаліпурпузиду (2).

У диференційному спектрі поглинання комплекс алюмінію хлориду із флавоноїдами цмину піскового квітів за обраних умов пробопідготовки мав максимум поглинання в діапазоні 412–418 нм, спектр розчину порівняння стандартного зразка ізосаліпурпузиду, котрий отримали за цих самих умов, мав максимум при 418 нм (рис. 4). Коливання положення максимуму поглинання в діапазоні від 412 до 418 нм свідчить про різноманітність і дещо різне співвідношення окремих сполук флавоноїдів цмину піскового квітів у різних зразках сировини, але компонентом, що переважає, є ізосаліпурпузид (табл. 1).

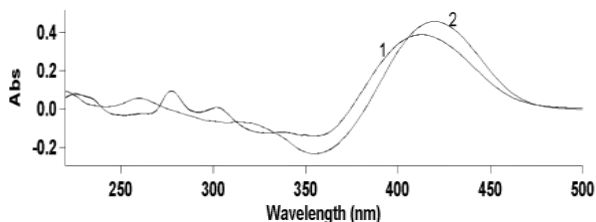


Рис. 4. Диференційний електронний спектр поглинання комплексу алюміній хлориду із флавоноїдами цмину піскового квітів (1) і ізосаліпурпузидом (стандартним зразком) (2).

У результаті дослідження встановили, що сумарний вміст флавоноїдів, визначений у ЛРС цмину піскового квітів, становив від 1,1% до 2,0% у перерахунку на ізосаліпурпузид і суху сировину (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення вмісту суми флавоноїдів у досліджуваних зразках цмину піскового квітів (P = 0,95; n = 5)

Зразок ЛРС	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на ізосаліпурпузид і суху сировину, %
1 (с.010101)	1,53 ± 0,02
2 (с.020202)	1,82 ± 0,05
3 (с. 010711)	2,01 ± 0,04
4 (с. 060625)	1,22 ± 0,03
5 (с. 014111)	1,76 ± 0,05
6 (с. 251008)	1,36 ± 0,06
7 (с. 010102)	1,43 ± 0,04
8 (с. 361109)	1,11 ± 0,05
9 (с. 060210)	1,34 ± 0,04

Список літератури

- Guidelines for the assessment of herbal medicines / WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. – Thirty-fourth Report. – Geneva: World Health Organization, 1996. – (WHO Technical Report Series, No.863).
- Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
- Смирнова Л.П. Количественное определение суммы флавоноидов в желчегонном сборе / Л.П. Смирнова, Л.Н. Первых // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, №3. – С. 37–39.
- Максютина Н.П. Растительные лекарственные средства / Н.П. Максютина, Н.Ф. Комисаренко, А.П. Прокопенко, и др. – К.: Здоров'я, 1985. – 280 с.
- Гриздуб О.І. Особливості фармакопейних підходів щодо

кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів / О.І. Гриздуб, О.А. Євтіфеева, К.І. Проскурна // Фармаком. – 2012. – №3. – С. 7–31.

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що кількісний вміст флавоноїдів у зразках цмину піскового квітів, котрі досліджувалися, істотно не відрізняється, і встановити як кількісний критерій їх вміст не менше ніж 1,0%.

Висновки

1. Методами ТШХ і ВЕРХ у дев'яти зразках цмину піскового квітів, зібраних у різні роки в різних регіонах України, ідентифікували хлорогенову, цикорієву і кавову кислоти, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпузид, нарінгенін, апігенін, кемферол. Показали, що склад і співвідношення флавоноїдів у досліджуваних зразках, суттєво не відрізняються. У зв'язку із цим запропонували використовувати для ідентифікації ЛРС цмину піскового квітів наявність хлорогенової і цикорієвої кислот, апігенін-7-глюкозиду, ізосаліпурпузиду й апігеніну.

2. Розробили методику кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів із використанням диференційної спектрофотометрії у перерахунку на ізосаліпурпузид.

3. Вміст суми флавоноїдів у дев'яти зразках цмину піскового квітів, відрізнявся незначно в межах 1,1–2,0%. На основі цих результатів запропонували встановити у специфікації на ЛРС вміст флавоноїдів не менше ніж 1,0% у перерахунку на ізосаліпурпузид та суху сировину.

- кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів / О.І. Гриздуб, О.А. Євтіфеева, К.І. Проскурна // Фармаком. – 2012. – №3. – С. 7–31.
- Шпичак О.С. Ідентифікація та кількісне визначення фенолкарбонових кислот у препараті «Апісед» методом диференціальної УФ-спектрофотометрії / О.С. Шпичак, О.І. Тихонов // Вісник фармації – 2012. – №3 (71). – С. 32–35.
- Государственная фармакопея СССР. – Выпуск 2. – М., 1990. – С. 244–246.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

Відомості про авторів:

Смалюх О.Г., начальник аналітичної лабораторії Дослідного центру ВАТ «Галичфарм».
 Нестер М.І., хімік-аналітик аналітичної лабораторії Дослідного центру ВАТ «Галичфарм».
 Сур С.В., д. фарм. н., директор Департаменту з досліджень та розробок корпорації «Артеріум».

Надійшла в редакцію 13.03.2013 р.



Є. С. Пругло, А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: актопротекторна дія, похідні 1,2,4-тріазолу, структура-дія.

Вивчили актопротекторну активність N-R-3-алкілтіо-5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів. Встановили, що деякі сполуки мають помірний актопротекторний ефект. Визначили окремі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Актопротекторная активность производных N-R-3-алкилтио-5-R₁-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов

Е. С. Пругло, А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Изучили актопротекторную активность N-R-3-алкилтио-5-R₁-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов. Установили, что некоторые соединения обладают умеренным актопротекторным эффектом. Выделили некоторые закономерности между структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: актопротекторное действие, производные 1,2,4-триазола, структура-действие.

Actoprotective activity of derivatives of N-R-3-alkylthio-5-R₁-4Н-1,2,4-triazolo-4-amines

Ye. S. Pruhlo, A. A. Safonov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Studied act protective activity of N-R-3-alkylthio-5-R₁-4Н-1,2,4-triazolo-4-amines. Found that some compounds have moderate act protective effect. Identified certain relationships between structure and pharmacological effect.

Key words: actoprotective action, 1,2,4-triazoles, structure-performance.

Стомлення – загальний фізіологічний процес, що супроводжує всі види активної діяльності людини. У біологічному аспекті стомлення – це тимчасове погіршення функціонального стану організму людини, що виявляється у змінах фізіологічних функцій і є захисною реакцією організму. Сучасні технології потребують від людини значних розумових і фізичних затрат. У результаті тривалої праці природно виснажуються енергетичні запаси організму, знижується як фізична, так і розумова працездатність. Ці спади особливо помітні, коли припадають на період стресових ситуацій чи збігаються з такими небажаними умовами, як переохолодження чи перегрівання. Коли відпочинок не може вирішити цієї проблеми, лікарі вдаються до спеціальних препаратів, зокрема актопротекторів.

Актопротектори – новий клас фармакологічних мало отруйних стимуляторів працездатності організму за умов гострого кисневого голодування, впливу високих температур. Актопротектори не порушують функції серцево-судинної системи і зовнішнього дихання, прискорюють процес навчання і консолідацію звичок, що сприяє кращому формуванню слідів тривалої пам'яті.

Завдяки високій відновлювальній активності актопротектори широко використовують для підсилення фізичної та розумової працездатності, прискорення різних реабілітаційних процесів після захворювань і травм.

Створення нових вітчизняних актопротекторних засобів, котрі стимулювали б працездатність організму та не мали побічних дій, є одним з основних завдань сучасної фармації.

Для цього дослідили фармакологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу, що відомі за біологічною активністю [1,3,4,6–10,12].

Мета роботи

Виявити сполуки з актопротекторною активністю серед похідних 1,2,4-тріазолу та встановити закономірності їхньої фармакологічної дії та хімічної структури.

Матеріали і методи дослідження

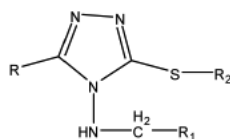
Дослідження виконали на групі білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. Під час вивчення актопротекторної активності використали метод примусового плавання [2] з навантаженням, що становить 10% від ваги щурів. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання проводили до виснаження, котре фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів поодиночі занурювали в ємність великого розміру із шаром води більше ніж 60 см. Температура води становила 24–27°C. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння (рибоксин) вводили внутрішньочеревно за 20 хвилин до початку занурення тварин у дозі 100 мг/кг (розчин для ін'єкцій 20 мг/мл, «Дарниця», Україна) [14]. Сполуки вводили у дозі 1/10 від ЛД₅₀ [13]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які внутрішньочеревно отримували фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення.

Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу (табл. 1) синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О.І. Панасенка та проф. Є.Г. Книша.

Результати досліджень опрацювали за допомогою сучасних статистичних методів аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0».

Таблиця 1

Похідні N-R-3-алкілтіо-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни



Шифр	R	R1	R2	Брутто-формула
ПКС 58	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	H	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₅ S
ПКС 63	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₈ H ₁₇ -H	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ S
ПКС 64	піридин-3-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₄ H ₉ -H	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ S
ПКС 81	піридин-3-іл	фуран-2-іл	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ OS
ПКС 87	піридин-3-іл	фуран-2-іл	C ₄ H ₉ -H	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ OS
ПКС 88	піридин-3-іл	фуран-2-іл	C ₅ H ₁₁ -H	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ OS
ПКС 57	піридин-4-іл	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₈ H ₁₇ -H	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ S
ПКС 76	піридин-4-іл	фуран-2-іл	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ OS

Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої (±m). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановили за допомогою t-критерію Стюдента. Використовували три рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – p<0,05, p<0,01 та p<0,001 [4,6].

Результати та їх обговорення

За результатами скринінгових досліджень, серед восьми досліджуваних алкілпохідних 1,2,4-тріазолу одна сполука мала актопротекторну активність (спол. 64, P>0,05 збільшення активності на 13,80%) (табл. 2).

Більшість сполук знижували рівень працездатності дослідних тварин на 6,59–48,75%. Так, найбільш виражене зниження працездатності встановили під час застосування сполуки 57 (p<0,05) на 48,75%, що може вказувати на його заспокійливу дію.

Сполуки 87 і 88 знижували працездатність на 11,30 і 10,85% (p>0,05 і p<0,05 відповідно).

За даними дослідження встановили деякі закономірності хімічної структури і фармакологічної активності (табл. 3).

Таблиця 2

Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни

№ з/п	Код сполуки / група	Середня тривалість примусового плавання щурів, M±m	P	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
1.	Контроль навантаження + фізіологічний розчин	240,29±12,73	>0,05	
2.	Навантаження + рибоксин	296±9,70	<0,05	23,19
3.	Навантаження + сполука 87	213,14±12,33	>0,05	-11,30
4.	Навантаження + сполука 63	246,86±23,79	>0,05	2,73
5.	Контроль навантаження + фізіологічний розчин	227,71±8,70	>0,05	
6.	Навантаження + рибоксин	278±23,64	>0,05	22,08
7.	Навантаження + сполука 58	212,71±16,01	>0,05	-6,59
8.	Навантаження + сполука 64	259,14±14,13	>0,05	13,80
9.	Навантаження + сполука 81	208,71±19,48	>0,05	-8,34
10.	Навантаження + сполука 76	183,29±12,02	<0,05	-19,51
11.	Навантаження + сполука 88	203,00±21,11	>0,05	-10,85
12.	Навантаження + сполука 57	116,71±8,04	>0,05	-48,75

Таблиця 3

Залежність хімічної структури від фармакологічної дії

Сполука	Замісник за C5 положенням	Замісник за N4 положенням, поєднаний із аміногрупою	Замісник за S положенням	Ефект
ПКС 58	піридин-3-іл	4-хлорбензил	H	↑
ПКС 63			C ₈ H ₁₇ -H	↑↑
ПКС 64			C ₄ H ₉ -H	↑↑↑
ПКС 81	піридин-3-іл	фуран-2-ілметил	H	↑↑↑
ПКС 87			C ₄ H ₉ -H	↑
ПКС 88			C ₅ H ₁₁ -H	↑↑

Примітка: ↑ – ефективність щодо відповідного замісника.

Так, у ряду від 4-((4-хлорбензил)аміно)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу до 3-(бутилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну та 3-(октилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну пригнічення працездатності не виявили. Під час введення за N₄-положенням фуран-2-ілметильного замісника, що поєднаний з аміногрупою, відбувається пригнічення працездатності.

Висновки

Досліджувані сполуки похідні 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів майже не виявляють актопротекторної активності.

Найбільш виражену актопротекторну дію серед досліджуваних сполук виявляє 3-(бутилтіо)-N-(4-хлорбензил)-5-(піридин-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-4-амін, активність якого не перевищує дію рибоксину.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпемії / Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля // Фармацевтичний часопис. – Тернопіль, 2010. – Вип. 1 (10). – С. 61–65.
2. Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.И. Виноградов, В.Ф. Катков, С.С. Лосев, А.В. Смирнов. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
3. Вивчення впливу на функцію нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.П. Зоря // Запороз. мед. журн. – 2007. – №6. – С. 117–119.
4. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпемії / Пругло Є.С., Білай І.М., Щербина Р.О., Каплаушенко А.Г., Парченко В.В. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С. 62–67.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 408 с.
6. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов, О.І. Панасенко, Е.Г. Книш, І.Ф. Беленічев // Запороз. мед. журн. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 94–97.
7. Нейротропна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.О. Свінтозельський, Б.А. Самура // Фармацевтичний часопис. – Тернопіль, 2009. – Вип 3 (9). – С. 34–37.
8. Пат. 1263 Україна, С07D 239/66(2006.01), А61К 31/513(2006.01), А61Р 37/02(2006.01). Хлоргідрат-2-(диетиламіно)-етил-5-ізопропилтіобарбітурової кислоти, яка володіє антигіпоксичною і актопротекторною дією / Богатський О.В., Андронаті С.А., Літвінова Л.О., Соболева С.Г., Денисенко Р.В., Шмар'ян М.І., Полякова М.О., Силівра В.А. – Заяв. 23.12.1993/SU; Опубл. 30.12.1993, бюл. № 3/1993
9. Пат. 77604 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідна 1,2,4-тріазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Пругло Є.С., Сафонов А.А., Щербина Р.О., Одинцова В.М., Бігдан О.А., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г. – Заяв. 02.07.2012; Опубл. 25.02.2013, бюл. № 4/2013.
10. Протизапальна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.О. Свінтозельський, Б.А. Самура // Запороз. мед. журн. – 2009. – Т. 11, №4. – С. 100–102.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
12. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів / Парченко В.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Самура І.Б., Літовченко А.Л., Самура Б.А. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XX, – С. 150–154.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
14. Книш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фарм. наук / Книш Е.Г. – Х., 1987. – 350 с.

Відомості про авторів:

Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Сафонов А.А., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. УЕФ ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 12.06.2013 р.

М. С. Казунин, Б. А. Прийменко, Е. С. Пругло

Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой кислоты

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: острая токсичность, ксантин, гипохолестеринемическая активность.

Разработали препаративные методы синтеза производных 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой кислоты, изучили показатели острой токсичности, а также гипотриглицеридемический и гипохолестеринемический виды активности.

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропанової кислоти

М. С. Казунін, Б. О. Прийменко, Є. С. Пругло

Розробили препаративні методи синтезу похідних 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропанової кислоти, вивчили показники гострої токсичності, а також гіпотригліцеридемічний й гіпохолестеринемічний види активності.

Ключові слова: гостра токсичність, ксантин, гіпохолестеринемічна активність.

Synthesis, physicochemical and biological properties of 3-(7-R-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propanoic acid derivatives

M. S. Kazunin, B. O. Priyenko, Ye. S. Pruglo

The methods of synthesis of derivatives 3-(7-R-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)propanoic acid were described in presented article. The indicators of acute toxicity as well as lipid-lowering and cholesterol-lowering types of activity were studied.

Key words: acute toxicity, xanthine, cholesterol-lowering activity.

Исследования, посвященные целенаправленному синтезу биологически активных веществ на основе природных ксантинов (теофиллин, теобромин, кофеин), привели к созданию высокоэффективных лекарственных средств, которые широко используются в медицинской практике. Многие производные ксантина находят применение в профилактике и лечении воспалительных заболеваний, иммунных расстройств, септического шока, нарушений кровообращения и желудочно-кишечных воспалений, для лечения астмы и заболеваний, связанных с нежелательным ангиогенезом [4–7]. Синтез различных производных N₁-, N₇-, а также 8-замещенных 3-метилпуридина-2,6 (ксантина) – перспективное направление для поиска новых веществ, которые могут найти применение в медицине и фармации.

Цель работы

Поиск новых биологически активных соединений среди производных ксантина и установление закономерности между исследуемой биологической активностью и особенностями их химического строения.

Материалы и методы исследования

ИК-спектры полученных соединений сняты на приборе Bruker-ALPHA. ПМР-спектры записаны на приборе SF:500.1335 MHz, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311A фирмы Varian с непосредственным вводом образца в ионный источник. Условия съемки: ускоряющее напряжение – 3 кВ, ток эмиссии катода – 300 мкА, ионизирующее напряжение – 70 эВ. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП (М). Данные элементного анализа синтезированных 7,8-дизамещенных 3-метилксантина на содержание азота соответствуют расчетным ($\pm 0,3\%$).

Экспериментальная часть

Синтез исходных 3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой кислоты (I) и 1-метил-7,8-дигидро-1H-пирроло[1,2-f]пурин-2,4,6(3H)-триона (II) описан ранее [1–3].

Синтез 3-(7-R''-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропанойл хлорида (III)

К 2,38 г (0,01 моль) карбоновой кислоты приливают 30 мл SOCl₂ и нагревают суспензию на песчаной бане при температуре 100°C в течение 5 часов. Отгоняют под вакуумом водоструйного насоса избыток SOCl₂ и используют вещество без дополнительной очистки.

Синтез 3-(7-R''-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропангидразидов (IVa, b)

К 50 мл диоксана приливают 10 мл гидразид гидрата и медленно присыпают 2,5 г (0,01 моль) хлорангидрида кислоты. Суспензию интенсивно перемешивают в течение 10 минут, а затем кипятят в течение 1 часа. Отделяют осадок, промывают водой, сушат. Для очистки гидразидов их переосаждают уксусной кислотой из 1N раствора NaOH.

Синтез 3-(7-R''-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)-N-R-пропанамидов (Va-i)

2,56 г (0,01 моль) хлорангидрида кислоты (I) растворяют в 30 мл уксусной кислоты и приливают 0,03 моль соответствующего амина. Кипятят раствор в течение 3 часов. При охлаждении выделяется кристаллический осадок, который отфильтровывают, промывают водой, сушат. Амиды (Va-i) кристаллизуют из водного раствора диоксана.

Синтез N'-арилден-3-(7-R''-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропангидразидов (VIa-i)

0,01 моль соответствующего гидразида кислоты растворяют в 100 мл 50% раствора уксусной кислоты при нагревании. В раствор добавляют 0,01 моль карбониль-

ного соединения и кипятят 1 час. Отфильтровывают осадок, промывают водой и сушат.

Синтез 8-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)R)-7-R''-3-метил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона (VII)

К 2,3 г (0,01 моль) карбоновой кислоты добавляют 1,1 г (0,01 моль) 1,2-диаминобензола и 50 мл 4N раствора HCl. Нагревают до растворения и кипятят 3 часа. При охлаждении выпадает кристаллический осадок гидрохлорида, его отделяют, растворяют в 100 мл горячей воды. При добавлении водного раствора аммиака выпадает свободное основание замещенного бензимидазола. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Для очистки вещество кристаллизуют из водного раствора диоксана.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектрах всех соединений присутствуют максимумы поглощения характерные для ксантинового фрагмента молекулы и для всех функциональных групп, находящихся в структуре.

В ЯМР-спектрах описанных соединений фиксируются однопротонные синглеты имидазольного N₇H (13,10–13,20 м.д.) и урацилового N₁H (10,93–12,20 м.д.) фрагментов. В циклическом амиде II отмечено отсутствие протона имидазольного фрагмента. В соединениях VI (a-l) обнаружены сигналы азометинового фрагмента -CH=N- (7,56–7,93 м.д.) Наличие ароматического кольца в соединениях IVa, Vb-Ve, Vi, VI (a-l) подтверждается мультиплетным сигналом в области 7,47–6,97 м.д. У всех синтезированных соединений в спектре обнаружены

сигналы метиленовых групп при 2,72–2,88 м.д. Данные ЯМР анализа представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

ЯМР-спектры синтезированных веществ

Вещество	¹ H ЯМР, δ м.д.
II	11.28 (с, 1H), 3.37 (д, J = 15.5 Hz, 1H), 3.13 (д, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H)
VII	13.22 (с, 1H N ₇ H), 12.15 (с, 1H N ₁ H), 10.85 (с, 1H N ₁ H), 7.74 – 7.29 (м, 1H аром), 7.25 – 6.83 (м, 1H аром), 3.40 (с, 3H), 3.33 – 3.18 (м, 1H N-CH ₃)
IVa	10.87 (с, 1H, N ₇ H), 2.80 (т, 2H, C ₈ CH ₂); 3.38 (с, 3H, N ₃ CH ₃); 5.56 (с, 2H, N ₂ CH ₂); 7.31-7.19 (м, 5H, CH аром), 5.88 (с, 2H, NH ₂); 9.10 (с, 1H, NH-NH ₂)
IVb	13.14 (с, 1H N ₇ H), 12.28 (с, 1H N ₁ H), 3.41 (с, 3H, N ₃ CH ₃), 5.86 (с, 2H, NH ₂); 9.05 (с, 1H, NH-NH ₂)
VIf	13.14 (с, 1H N ₇ H), 12.28 (с, 1H N ₁ H), 3.41 (с, 3H, N ₃ CH ₃), 11.15 (с, 1H NH), 2.76 (т, 2H), 2.95 (т, 2H), 7.31-7.19 (м, 5H, CH аром)
Vh	13.12 (с, 1H N ₇ H), 10.93 (с, 1H N ₁ H), 3.57 – 3.00 (м, 9H), 2.88 (дд, J = 5.1 Hz, 2H CH ₂), 2.72 (дт, J = 7.4 Hz, 2H CH ₂), 1.25 – 1.07 (м, 1H), 1.00 (т, J = 7.1 Hz, 1H)
Va	13.13 (с, 1H N ₇ H), 12.20 (с, 1H N ₁ H), 10.94 (с, 1H NH), 3.33 – 3.17 (м, 6H), 2.97 – 2.81 (м, 2H CH ₂), 2.75 (т, J = 7.2 Hz, 1H), 2.69 (т, J = 7.3 Hz, 1H), 1.19 (т, J = 7.5 Hz, 1H CH ₂), 1.14 (т, J = 7.2 Hz, 1H CH ₂), 1.00 (т, J = 7.1 Hz, 1H CH ₂)

Синтез производных 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой кислоты приведен на *схеме 1*, а физические свойства указанных веществ представлены в *таблице 2*.

Схема 1

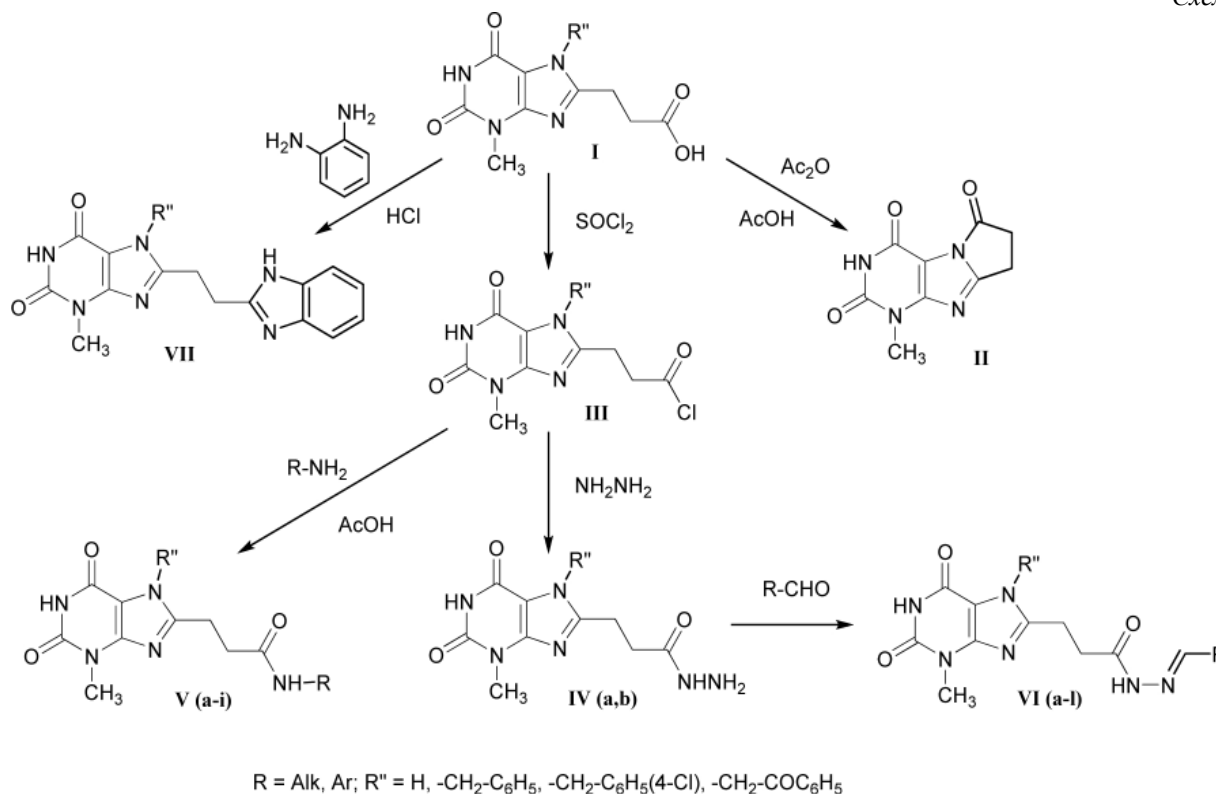
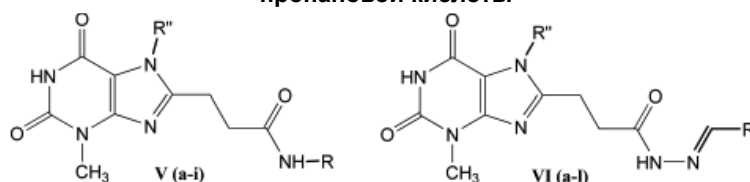


Таблица 2

Физические свойства производных 3-(7-*R*-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил) пропановой кислоты

№	R	R''	T пл.	Выход, %	Эмпирическая формула
IVa	-	-CH ₂ -C ₆ H ₅	235-238	62	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₃
IVb	-	H	350 разл	84	C ₉ H ₁₂ N ₆ O ₃
II	-	-	291-293	81	C ₉ H ₈ N ₄ O ₃
VII	-	H	330 разл	55	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₂
Va	-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	273-275	89	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₄
Vb	-C ₆ H ₅ (4-F)	H	286-288	80	C ₁₅ H ₁₄ FN ₅ O ₃
Vc	-C ₆ H ₅ (2-CF ₃)	H	294-295	85	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃
Vd	-C ₆ H ₅ (2,6-CH ₃)	H	283-285	80	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃
Ve	-C ₆ H ₅ (2-CH ₃)	H	279-281	81	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃
Vf	-CH ₂ -COOH	H	250 разл	57	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₅
Vg	-CONH ₂	H	300 разл	55	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄
Vh	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	270-272	83	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₃
Vi	-C ₆ H ₅ (2,6-CH ₃)	-CH ₂ -C ₆ H ₅	218-220	35	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃
VIa	-C ₆ H ₅ (4-NO ₂)	H	300 разл	97	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₆
VIb	-C ₆ H ₅ (2-OH-3-OCH ₃ -5-C ₃ H ₆)	H	273-275	41	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₅
VIc	-C ₆ H ₅ (3-OCH ₃ -4-OH-5-I)	H	291-295	79	C ₁₇ H ₁₇ IN ₆ O ₅
VId	-C ₆ H ₅ (3-OCH ₃ -4-OH-5-NO ₂)	H	274-279	94	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₇
VIe	-C ₆ H ₅ (3-OCH ₃ -4-OH)	H	271-273	72	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₅
VI f	-C ₆ H ₅	H	260-262	56	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃
VIg	-C ₆ H ₅ (4-N(CH ₃) ₂)	H	280 разл	40	C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₃
VIh	-C ₆ H ₅ (4-N(CH ₃) ₂)	-CH ₂ -COC ₆ H ₅	219-222	45	C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O ₄
VII	-C ₅ H ₈	-CH ₂ -C ₆ H ₅	255-257	95	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃
VIj	-C ₅ H ₈	-CH ₂ -C ₆ H ₅ (4-Cl)	234-236	91	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₃
VIk	-C ₆ H ₅ (4-NO ₂)	-CH ₂ -C ₆ H ₅ (4-Cl)	250-252	67	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₇ O ₅
VII	-C ₆ H ₅ (4-N(CH ₃) ₂)	-CH ₂ -C ₆ H ₅ (4-Cl)	240-242	66	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₇ O ₃

Результаты и их обсуждение

С целью изучения токсикологических свойств соединений, производных ксантина, необходимо было определить степень выраженности их повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценить их безопасность.

При изучении острой токсичности выбрали табличный экспресс-метод по В.Б. Прозоровскому. В основе метода – использование полученных веществ в дозах, которые

размещены по логарифмической шкале с интервалом 0,1, а все возможные достоверные результаты ЛД₅₀ и их погрешности рассчитывают предварительно по программе пробит-анализа. Для эксперимента брали по две крысы линии Вистар массой 220–280 г для исследования одной дозы соединения, предварительно взвешенных и помеченных спиртовым раствором фуксина и бриллиантового зеленого. Показатели острой токсичности полученных веществ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели острой токсичности синтезированных веществ

Вещество	ЛД ₅₀	Вещество	ЛД ₅₀	Вещество	ЛД ₅₀	Вещество	ЛД ₅₀
IVa	485±11	Vc	421±72	Vi	490±46	VI f	306±42
IVb	458±14	Vd	266±45	VIa	450±35	VIg	450±54
II	263±26	Ve	166±16	VIb	485±11	VIh	225±18
VII	566±68	Vf	263±26	VIc	309±29	VII	243±56
Va	661±64	Vg	284±34	VId	192±41	VIj	246±23
Vb	382±82	Vh	306±70	VIe	496±66	VIk	357±43
						VII	250±43

В результате исследования острой токсичности установили, что ЛД₅₀ синтезированных веществ находятся в пределах 661–166 мг/кг и относятся к IV классу токсичности. Амиды формул Vd, Ve, имеющие в своем остатке арильные группы, проявляют большую токсичность, чем соединения, содержащие алкильные заместители. Циклический амид II проявляет умеренную токсичность в пределах 263±26 мг/кг. Производное бензимидазола VII, а также амид Va, содержащий гидроксиэтильный фрагмент, оказались наименее токсичными.

Для обнаружения потенциальных соединений с гипотриглицеридемической и гипохолестеринемической активностью среди производных ксантина использована модель Yousafzai-Siddiqi [8]. В течение 5 дней взрослым крысам-самцам линии Вистар массой 220–280 г вводили атерогенную смесь (холестерин в дозе 40 мг/кг с масляным 0,125% раствором эргокальциферола в дозе 350 000 Ед/кг) зондово перорально. Водную суспензию производных ксантинов вводили животным через 1 час после приема атерогенной смеси. На пятый день после очередного введения животных оставляли без корма. На шестой день животных наркотизировали диэтиловым эфиром, выполняли лапаротомию с обнажением брюшной аорты. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. В сыворотке определяли содержание триглицеридов и холестерина ферментативным методом. Для эксперимента использовали по 7 животных для исследования 1 вещества, предварительно взвесив и пометив спиртовым раствором фуксина и бриллиантового зеленого. Соединения вводили в виде водной суспензии жестким зондом интрагастрально. В качестве контроля вводили атерогенную смесь с дистиллированной водой. Эталон сравнения – аторвастатин в дозировке 10 мг/кг. Данные о гипотриглицеридемической и гипохолесте-

ринемической активности полученных веществ представлены в *таблице 4*.

Таблица 4

Показатели гипотриглицеридемической и гипохолестеринемической активности

Вещество, шифр	Уровень триглицеридов, ммоль/л, М±m	Соотношение по сравнению с контролем, Δ%	Уровень холестерина, ммоль/л, М±m	Соотношение по сравнению с контролем, Δ%
Vla	2,27±0,127	13,34	2,53±0,116	-10,41
Vf	2,28±0,153	13,98	2,04±0,152	-27,79
Vlg	1,57±0,055	-21,47	2,32±0,048	-17,99
Vh	1,55±0,048	-22,82	2,12±0,078	-25,06
Аторвастатин	1,76±0,099	-12,34	1,91±0,201	-32,54
Контроль	2,00±0,035	100	2,83±0,030	100

Анализ полученных данных показывает, что соединения Vlg на 21,47% и Vh на 22,82% снижают уровень триглицеридов, превосходя при этом эталон сравнения аторвастатин. Об общем уровне холестерина можно сказать, что исследуемые группы соединений в условиях эксперимента снижали его на 10–27%. Так, вещества Vf и Vh снижают его уровень на 27,79% и 25,06% соответственно.

Выводы

Разработаны препаративные методы синтеза гидразидов, амидов, гидразонов производных 3-(7-R-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)пропановой кислоты, описаны их физико-химические характеристики. Изучены показатели острой токсичности синтезированных веществ, а также гипотриглицеридемическая и гипохолестеринемическая виды активности.

Список литературы

1. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-((3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)-метилтио)алкановых кислот / Приймєнко А.О., Казунин М.С., Васильев Д.А., та ін. // Ліки – людині: Мат. XXVIII всеукр. науково-практ. конф. з міжнародною участю. – Харків, 2011. – С. 336–341.
2. Синтез, строение и физико-химические свойства 1-метил-7,8-дигидро-1Н-пирроло[1,2-f]пурин-2,4,6(3Н)-триона и некоторых его производных / М.С. Казунин, А.О. Приймєнко, Д.А. Васильев, Б.А. Приймєнко // Акт. питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №1. – С. 89–92.
3. Синтез, физико-химические свойства 3-(3-метилксантинил-8)пропановой кислоты и некоторых ее производных / М.С. Казунин, А.О. Приймєнко, Д.А. Васильев, Б.А. Приймєнко. // Запорж. мед. журн. – 2010. – №3 (12). – С. 103–107.
4. Синтез и гипотриглицеридемическая активность 7,8-дизамещенных 3 метилксантина / Н.И. Романенко, Б.А. Приймєнко, В.С. Якушев и др. // Запорж. мед. журн. – 2004. – №3. – С. 127–129.
5. Pat. US 7495004 B2 Int. Cl. C07D 473/04. A61K 31/522. Purine derivatives as liver X receptor agonists / Boggs et al. – Заявл. 20.05.2003; Оубл. 24.02.2009.
6. Pat. US 6,437,124 Appl. No.: 09/872,546; C07D 473/00 (20060101). Substituted (1,3-bis(cyclohexylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purin-8-yl) phenyl derivatives, their preparation and their use in the treatment of inflammatory conditions and immune disorders / Daluge, et al. – Заявл. 01.06.2001; Оубл. 20.07.2002.
7. Pat. US 6608069 Int. C17 A61K 31/522. C07D 473/06. Phenyl xanthine derivatives / Daluge et al. – Заявл. 11.08.1999; Оубл. 19.08.2003.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: ВД «Авіцена», 2001. – 528 с.

Сведения об авторах:

Казунин М. С., ассистент каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.
 Приймєнко Б. А., д. фарм. н., профессор каф. органической и биоорганической химии ЗГМУ.
 Пругло Е. С., ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 04.09.2013 р.

Є. О. Цапко, І. С. Гриценко, Л. М. Малоштан, І. О. Тимошина, К. М. Ситнік, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал

Дослідження гіпоглікемічної активності та гострої токсичності похідних (\pm)-камфорної кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гіпоглікемічна активність, гостра токсичність, камфорна кислота, хіназолін-4-он.

Дослідили гостру токсичність і гіпоглікемічну активність похідних камфорної кислоти із фрагментом хіназолін-4-ону. Виявили речовини з рівнем активності, що близький до препарату порівняння глібенкламід. Встановили деякі закономірності структура – гіпоглікемічна дія.

Исследование гипогликемической активности и острой токсичности производных камфорной кислоты с хиназолин-4-оновым фрагментом

Е. А. Цапко, И. С. Гриценко, Л. М. Малоштан, И. А. Тимошина, К. М. Ситник, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал

Исследовали острую токсичность и гипогликемическую активность производных камфорной кислоты с фрагментом хиназолин-4-она. Обнаружили вещества с уровнем активности, близким к препарату сравнения глибенкламид. Установили некоторые закономерности структура – гипогликемическое действие.

Ключевые слова: гипогликемическая активность, острая токсичность, камфорная кислота, хиназолин-4-он.

The study of hypoglycemic activity and acute toxicity of camphoric acid derivatives containing quinazolin-4-ones residue

Ye. O. Tsapko, I. S. Grytsenko, L. M. Maloshtan, I. O. Tymoshina, K. M. Sytnik, L. V. Yakovleva, O. M. Shapoval

The acute toxicity and hypoglycemic activity of camphoric acid derivatives containing the residue of quinazolin-4-one were investigated. The activity level of some substances is close to the reference drug namely glibenclamide. Some structure – activity relationships have been determined.

Key words: hypoglycemic activity, acute toxicity, camphoric acid, quinazolin-4-one.

Цукровий діабет (ЦД) сьогодні посідає третє місце після онкологічних і серцево-судинних захворювань. За даними ВООЗ, у 2011 р. кількість хворих на ЦД у світі становила 366 млн, з них 80–90% – хворі на ЦД 2 типу [1].

Одним з основних завдань фармакотерапії під час лікування ЦД 2 типу є зниження гіперглікемії, котра є не тільки основним симптомом ЦД, але й головним фактором розвитку специфічних ускладнень. Для лікування ЦД 2 застосовують похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, тiazолідиндіони, інгібітори альфа-глюкозидаз, метглітиніди, інгібітори дипептидилпептидази тощо. Зазначені групи препаратів діють на різні ланки патогенезу ЦД 2 типу [2,3]. Водночас кожна група препаратів має ряд обмежень для широкого застосування через побічні ефекти на шлунково-кишковий тракт, нирки, печінку тощо [4]. Часто ці фактори стають вирішальними, оскільки у більшості випадків ЦД супроводжується ожирінням, розладом серцево-судинної системи, патологією печінки і нирок.

Останнім часом речовини з антигіперглікемічною активністю виявлені серед похідних камфорної кислоти [5]. Представником цієї групи є антидіабетичний засіб діакамф [6]. Введення діакамфу сприяє досягненню стійкого глікемічного контролю. Встановили також, що діакамф виявляє антиатерогенні, церебропротекторні, антиоксидантні та репаративні властивості за умов експериментального ЦД 2 типу [7]. Слід відзначити, що у спеціалізованій літературі майже відсутні дані про біологічну активність гетероциклічних похідних камфорної кислоти.

Робота продовжує пошук антидіабетичних засобів у ряду похідних камфорної кислоти. Синтезовані нами сполуки у структурі містять фрагмент хіназолін-4-ону. Хіназолін-4-они – відомий клас гетероциклічних сполук,

представники якого виявляють протиракову, антиконвульсивну [8], протівірусну [9] та інші види біологічної активності [10]. Антигіперглікемічну дію цього класу сполук майже не вивчали [11].

Мета роботи

Скринінгове дослідження гіпоглікемічної активності похідних камфорної кислоти, що містять фрагмент хіназолону-4, та встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною дією.

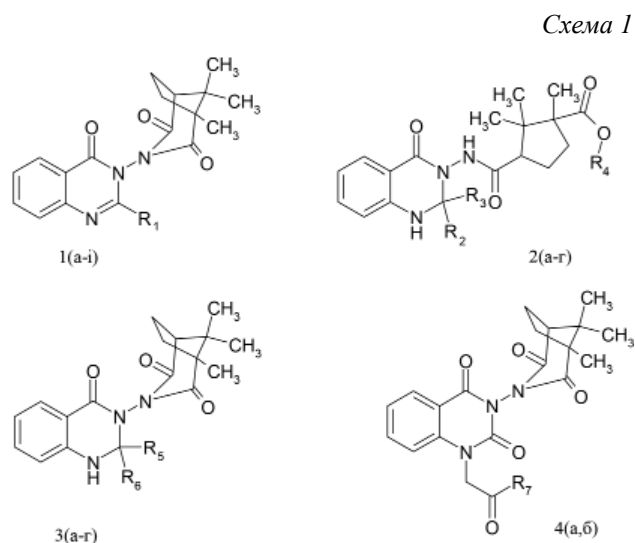
Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – хіназолін-4(3Н)-они 1, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-они 2,3 і 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2,4-діони 4, що у третьому положенні гетероциклу містять амідний або імідний залишки камфорної кислоти (схема 1).

Зазначені сполуки синтезовано на основі N-антраноїл- α -гідразиду (\pm)-камфорної кислоти за описаними методиками [12–14].

Гіпоглікемічну активність досліджували на білих безпородних щурах масою 220–250 г. Тварин розподілили на дві групи: контрольну і тих, що отримували досліджувані речовини. Рівень глюкози у крові визначали до введення речовини і через три години у тварин, яких заздалегідь не годували. Досліджувані речовини вводили у дозі 0,1 ммоль/кг, нерозчинні у воді речовини вводили із твіном-80.

Кожну речовину випробовували на шістьох тваринах. Глюкозу у крові визначали тест-набором фірми «Філісіт-Діагностика» з використанням проточної кювети в мікродозах на біохімічному аналізаторі «PRIME» ВРС BIOSEP (Італія). Як препарат порівняння використовували глібенкламід у дозі 25 мг/кг, котрий рекомендований для дослідів на тваринах [15].



Скринінгові дослідження виконали для 19 сполук. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стюдента. Розходження вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Результати отриманих експериментальних даних наведено в таблиці 1.

Гостру токсичність вивчали з використанням експрес-методу Т.В. Пастушенко [16]. Гостру токсичність досліджували на білих мишах вагою 18–20 г при одnorазовому внутрішньошлунковому введенні. Спостереження тривали протягом двох тижнів і складались із двох етапів: попереднього і підсумкового. У попередніх дослідженнях кожену дозу об'єкта, що вивчали, випро-

бували на двох тваринах, а в підсумкових – на трьох. Максимальна введена доза становила 5000 мг/кг, відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів».

Дослідження виконали згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються з експериментальною та іншими науковими цілями» [17].

Результати та їх обговорення

За результатами експерименту (табл. 1), гіпоглікемічну активність виявили хіназолін-4(3Н)-они 1, що містять замісник у другому положенні гетероциклу. В ряду 2-алкілпохідних найвищу гіпоглікемічну дію зафіксували для сполуки 1в з етильним радикалом. На рівні препарату порівняння діяла сполука 1з із бромтєнільним радикалом. Хіназолін-4(3Н)-они 1є, 1і з нітрогрупою в радикалі діяли на рівні контролю або підвищували рівень глюкози в крові.

Фармакологічна дія більшості випробуваних 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онів 2 і 3 є близькою до рівня контролю. Лідерами в цій групі є нагрєва сіль 2в і спіросполука 3в із N-метилпіперидильним фрагментом.

Сполуки 2а, 2б і 3а, 3б, що мають однакові замісники у другому положенні хіназолінового циклу, виявили близький рівень активності. Отже, замикання амідного циклу камфороної кислоти в імідний під час переходу від сполук 2 до 3 суттєво не впливає на рівень гіперглікемічної активності. Слід відзначити, що сполуки 2 мають додатковий потенціал у разі використання їх у вигляді солей. Так, рівень активності сполуки 2в, що є

Таблиця 1

Вплив похідних камфороної кислоти на рівень глюкози у крові щурів

Сполука	R	Рівень глюкози в крові (ммоль/л) *		Зміна рівня глюкози на (%)
		вихідний	через 3 год	
1а	$R_1 = H$	4,90 \pm 0,28	5,60 \pm 0,26	+14,3
1б	$R_1 = CH_3$	4,53 \pm 0,14	3,1 \pm 0,14 †	-31,6
1в	$R_1 = C_2H_5$	5,10 \pm 0,15	1,36 \pm 0,31 †	-73,3
1г	$R_1 = C_3H_7$	4,2 \pm 0,03	2,60 \pm 0,05 †	-38,1
1д	$R_1 = 2-CH_3C_6H_4$	4,43 \pm 0,12	2,40 \pm 0,08 †	-45,8
1є	$R_1 = 4-NO_2$ стирил	4,30 \pm 0,08	4,00 \pm 0,28	-7,0
1ж	$R_1 = 4-BrC_6H_4COCH_2S$	4,40 \pm 0,30	3,53 \pm 0,14 ‡	-19,8
1з	$R_1 = 2-(5-Brтєніл)COCH_2S$	4,70 \pm 0,37	0,36 \pm 0,14 †	-92,3
1і	$R_1 = 3-NO_2C_6H_4COCH_2S$	4,7 \pm 0,15	9,20 \pm 0,40 †	+95,7
2а	$R_2 = CH_3, R_3 = C_2H_5, R_4 = H$	4,36 \pm 0,12	4,00 \pm 0,28	-8,4
2б	$R_2 = R_4 = H, R_3 =$ фурил	4,46 \pm 0,37	3,40 \pm 0,19 ‡	-23,8
2в	$R_2 = H, R_3 =$ фурил, $R_4 = Na$	4,46 \pm 0,37	0,83 \pm 0,24 †	-84,1
2г	$R_2 = R_4 = H, R_3 = CH_3$	4,46 \pm 0,37	3,30 \pm 0,20 §	-26,0
3а	$R_5 = CH_3, R_6 = C_2H_5$	4,40 \pm 0,20	4,2 \pm 0,17	-4,5
3б	$R_5 = H, R_6 =$ фурил	4,00 \pm 0,09	3,40 \pm 0,60	-15,0
3в	$R_5-C-R_6 = 4-(N-метилпіпериденіл)$	4,40 \pm 0,46	1,60 \pm 0,40 †	-63,6
3г	$R_5-C-R_6 = 3-(індоліден)$	4,50 \pm 0,28	3,66 \pm 0,09 ‡	-18,7
4а	$R_7 = 3-BrC_6H_4$	4,10 \pm 0,44	8,10 \pm 0,44 †	+97,5
4б	$R_7 = 4-FC_6H_4$	5,00 \pm 0,57	7,30 \pm 0,30 †	+46
Контроль		6,60 \pm 0,08	5,5 \pm 0,18 †	-16,7
Глібенкламід		5,00 \pm 0,33	0,43 \pm 0,09 †	-91,4

Примітки: * – «середні \pm похибка середньої»; ‡ – $p < 0,05$; § – $p < 0,01$; † – $p < 0,001$ щодо контролю.

натрієвою сіллю сполуки 2б, у кілька разів вищий. Цей факт можна пояснити біодоступністю солі 2в, оскільки вона розчинна у воді, на відміну від кислоти 2б.

Хіназоліндіони 4а,б, що містять 4-фторо- і 3-бромофенацильні залишки при атомі нітрогену хіназоліндіонового циклу, виявили гіперглікемічну дію; сполука 4а підвищувала рівень глюкози у крові на 97,5%. Очевидно, сполуки 4а,б впливають на системи енергетичного забезпечення, ініціюючи глікогеноліз, що призводить до підвищення рівня глюкози у крові тварин, які голодують.

Аналізуючи структури сполук-лідерів серед 2-*R*-хіназолінонів (1в, 1з, 2в, 3в), можна відзначити, що три з них – це речовини з гетерильним (тієнільним, фурильним, піперидильним) фрагментом у радикалі.

Гостру токсичність вивчали для сполук 1в, 1з, 2в, 3в, що виявили найвищий рівень гіпоглікемічної активності. За результатами експерименту загибель тварин не спостерігали, не виявили і клінічних проявів інтоксикації при максимальній введеної дозі (5000 мг/кг). Про відсутність токсичного впливу на організм тварин свідчить аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів (МКВО): значення цього показника для дослідних тварин – на рівні відповідних у інтактних. МКВО розраховували після ви-

ведення тварин з експерименту, макроскопічного огляду внутрішніх органів та визначення їхньої маси. Наведені результати засвідчують, що сполуки 1в, 1з, 2в, 3в є нешкідливими і їхня величина LD_{50} – за межами 5100 мг/кг.

Висновки

Похідні камфорої кислоти із фрагментом хіназолін-4(3Н)-ону та 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4(3Н)-ону є перспективним класом сполук для створення низькотоксичних антигіперглікемічних засобів.

Важливим чинником для гіпоглікемічної активності похідних хіназолін-4(3Н)-ону та 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4(3Н)-ону із фрагментом камфорої кислоти у третьому положенні гетероциклу є наявність замісника у другому положенні хіназолону.

Наявність нітрогрупи у 2-радикалі хіназолону не сприяє прояву гіпоглікемічної активності.

Перспективним напрямом для подальшої синтетичної модифікації цього класу сполук для підвищення гіпоглікемічної активності є введення гетероциклічних залишків у 2-радикал хіназолін-4-онів та отримання водорозчинних солей у вільній карбоксильній групі камфорої кислоти.

Список література

- International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. – 5th ed. – International Diabetes Federation, 2011.
- Nyenwe E.A. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes / E.A. Nyenwe, T.W. Jerkins, G.E. Umpierrez, A.E. Kitabchi // *Metabolism*. – 2011. – Vol. 60, №1. – P. 1–23.
- Tahrani A.A. Glycemic control in type 2 diabetes: Targets and new therapies / A.A. Tahrani, M.K. Piya, A. Kennedy, A.H. Barnett // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 125, №2. – P. 328–361.
- Ovalle F. Cardiovascular implications of antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes / F. Ovalle // *Clinical Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33, №4. – P. 393–407.
- Кириченко О.М. Гіпоглікемічна активність похідних (±)-камфорої та бурштинової кислот / О.М. Кириченко // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2008. – Т. 3, №3. – С. 69–73.
- Пат. на корисну модель № 39780 Україна, МПК С07D 235/00, А61К 31/4164, А61Р 3/00. Застосування (±)-*cis*-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти як засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та виявляє антиагерогенну, нефротоксичну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію / С.І. Мерзлікін, С.Ю. Штриголь, Д.Г. Подгайний та ін. – Заявка № 4 2008 12308; заявл. 20.10.2008; опубл. 10.03.2009. – Бюл. № 5. – С. 14.
- Соколюк Т.В. Дослідження антигіперглікемічних та антиатерогенних властивостей діакамфу на кролях за умов експериментального цукрового діабету 2 типу / Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, Д.Г. Подгайний, С.І. Мерзлікін // *Фармаком*. – 2009. – №2. – С. 114–117.
- El-Azab A.S. Design and synthesis of novel 7-aminoquinazoline derivatives: Antitumor and anticonvulsant activities / A.S. El-Azab, K.E.H. ElTahir // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, №5. – P. 1879–1885.
- Wang Z. Design, synthesis and antiviral activity of novel quinazolinones / Z. Wang, M. Wang, X. Yao et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 53. – P. 275–282.
- Mhaske S.B. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids / S.B. Mhaske, N.P. Argade // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, №42. – P. 9787–9826.
- Ram V.J. Synthesis and antihyperglycemic activity of suitably functionalized 3H-quinazolin-4-ones / V.J. Ram, Farhanullah, B. Tripathi, A. Srivastava // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11, №11. – P. 2439–2444.
- Гриценко І.С. Синтез похідних (±)1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом / І.С. Гриценко, Є.О. Цапко // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2005. – Т. 3, вип. 1 (9). – С. 12–16.
- Гриценко І.С. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-тіоксо та 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онових похідних 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти / І.С.Гриценко, Є.О. Цапко // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. – 2006. – Вип. XV, Т. 1. – С. 76–82.
- Цапко Є.О. Синтез та діуретична активність похідних (±)1,2,2-триметил-3-(2-*R*-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-3-іл-карбамоїл)-циклопентан-1-карбонової кислоти / Є.О. Цапко, І.С. Гриценко, О.А. Красильнікова, Н.Е. Бушля // *Вісник фармації*. – 2007. – Вип. 3 (51). – С. 12–17.
- Полторак В.В. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ: метод. рек. / В.В.Полторак, К.О.Блох, А.М. Малашенко. – Х., 1991. – 20 с.
- Пастушенко Т.В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т.В. Пастушенко, Л.Б. Маруший, А.А. Жуков, Ю.А. Пилипенко // *Гигиена и санитария*. – 1985. – №6. – С. 46–48.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

Відомості про авторів:

Цапко Є.О., к. фарм. н., асистент каф. неорганічної хімії НФаУ.
Гриценко І.С., д. хім. н., професор, зав. каф. медичної хімії НФаУ.
Малоштан Л.М., д. біол. н., професор, зав. каф. фізіології НФаУ.
Тимошина І.О., асистент каф. фізіології НФаУ.
Ситнік К.М., к. фарм. н., доцент каф. органічної хімії НФаУ.
Яковлева Л.В., д. біол. н., зав. ЦНДЛ НФаУ.
Шаповал О.М., к. біол. н., ст. наук. співробітник ЦНДЛ НФаУ.

Надійшла в редакцію 07.06.2013 р.

Л. І. Кучеренко

Щодо питання створення таблеток Індотрил. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток-ядер Індотрил (Повідомлення 2)

Запорізький державний медичний університет,
НВО «Фарматрон»

Ключові слова: індометацин, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини.

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, створили лікарську форму – таблетки-ядра. Враховуючи фізичні й технологічні властивості порошку індометацину і тіотріазоліну, здійснили дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток і встановили, що під час використання сучасних допоміжних речовин можна отримати таблетки Індотрилу прямим пресуванням. За результатами дослідження запропонували оптимальний склад таблеток-ядер Індотрил.

К вопросу о создании таблеток Индоотрил. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток-ядер Индоотрил (Сообщение 2)

Л. И. Кучеренко

Для нового комбинированного лекарственного средства, содержащего индометацин и тиотриазолин, создали новую лекарственную форму – таблетки-ядра. С учетом физических и технологических свойств порошка индометацина и тиотриазолина провели исследования по выбору рационального метода получения таблеток и установили, что при использовании современных вспомогательных веществ возможно получить таблетки Индоотрила прямым прессованием. По результатам исследования предложили оптимальный состав таблеток-ядер Индоотрил.

Ключевые слова: индометацин, тиотриазолин, таблетки, вспомогательные вещества.

On the issue of Indotril tablets development. Choice of Indotril tablets core adjuvants. Report 2

L. I. Kucherenko

For new combined drug containing indometacin and thiotriazolin a new dosage form - tablet core – was worked out. Taking into consideration physical and technological properties of indometacin and thiotriazolin powders investigations were fulfilled with the aim to choose rational method of tablets' making. It was revealed that the method of *direct* compression can be used for Indotril tablets using modern adjuvants. Optimal composition of Indotril tablet core is proposed by the results of investigations

Key words: indometacin, thiotriazolin, tablets, adjuvants.

Продовження. Початок:

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2 (12). – С. 26–29.

Ревматичні захворювання на початку ХХІ століття (особливо у жителів промислово розвинених країн) посідають одне із провідних місць серед захворювань, що зумовлюють інвалідизацію населення [1,6,10], тому розробка засобів для лікування патології суглобів є одним із нагальних завдань сучасної медицини. Незважаючи на зусилля у лікуванні захворювань суглобів, проблема залишається невирішеною. Через збільшення вартості медичного обслуговування та соціальних проблем, що пов'язані з цим, розробка і впровадження нових підходів для поліпшення клінічної терапії залишаються актуальними. Важливою ланкою щодо вирішення цієї складної проблеми є створення нових високоефективних і безпечних лікувальних засобів [8].

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко використовуються в клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почалось ще в першій половині ХІХ століття [1,6].

Одним із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин [11]. Незважаючи на всі позитивні ефекти, індометацин має побічні реакції під час тривалого застосування. Головний недолік індометацину – частий розвиток небажаних реакцій (у 35–50% хворих),

частота і вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції призначення препарату скасовують [6,7].

Перспективним та ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом із препаратами групи антиоксидантів [9]. У зв'язку з цим досліджували комбінацію індометацину з тіотріазолоном.

Препарат тіотріазолін має такі терапевтичні ефекти: протизапальна і противірусна дія, підвищення тонуусу судин, поліпшення окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляція великої захисної системи, імуномодулюючий ефект [2–4].

Вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотріазолоном (Індотрил) для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту цілком обґрунтоване [5].

Мета роботи

Створення комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, а саме вибір допоміжних речовин для створення таблеток-ядер Індотрил.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. Враховуючи фізичні й технологічні властивості порошку індометацину і тіотріазоліну, виконали дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток, а саме метод

прямого пресування [12–15]. Згідно із фармакопейними методиками перевіряли отримані таблетки за наступними показниками: однорідність у масі, механічна стійкість до роздавлювання, Н.; стиранисть, %; час розпадання, хв.

Результати та їх обговорення

У попередніх експериментальних дослідженнях обрало допоміжні речовини, за допомогою яких можна отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування. Перелік допоміжних речовин, які за технологічними ознаками згруповані в чотири групи, подаємо в таблиці 1.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток Індотрил

Фактори	Рівніфакторів
А – мастильні речовини	a_1 – кальцію стеарат a_2 – магнію стеарат a_3 – кислота стеаринова
В – ковзкі речовини	b_1 – тальк b_2 – крохмаль висушений b_3 – аеросил
С – розпушуючі речовини на основі полідону	c_1 – полівінілпіролідон (ПВП) c_2 – колідон 30 c_3 – колідон90
Д – структуроутворюючі речовини	d_1 – таблетоза 80 d_2 – фарматоза ДЦЛ 14 d_3 – лудіпрес d_4 – фарматоза ДЦЛ 21 d_5 – просолв 90 d_6 – вітацель тип 290 d_7 – вівапрестип СА 800 d_8 – МКЦ112 d_9 – МКЦ 102

Для вивчення чотирьох факторів (три із них взяли на 3-х рівнях і один на 9-ти) використовували латинський куб другого порядку. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток Індотрил за основними фармако-технологічними показниками наведено в таблиці 2.

При визначенні однорідності в масі таблеток Індотрил (y_5) встановили, що на цей показник впливають усі чотири фактори: $A > D > B > C$.

За даними, що наведені на рис. 1, серед мастильних речовин за впливом на однорідність дозування таблеток масі кислота стеаринова має перевагу над магнію стеаратом і кальцію стеаратом.

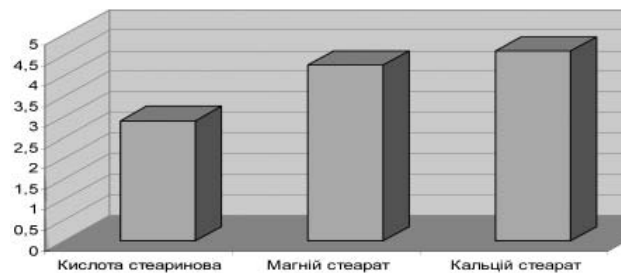


Рис. 1. Вплив природи мастильних речовин на однорідність дозування таблеток Індотрил.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на однорідність у масі таблеток Індотрил показано на рис. 2.

Речовини групи D за впливом на однорідність у масі таблеток Індотрил можна проранжувати таким рядом переваг: МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 112 > таблетоза

Таблиця 2

Чотирифакторний експеримент на основі латинського куба другого порядку та результати дослідження таблеток Індотрил

№з/п	A	B	C	D	y_5'	y_5''	y_6'	y_6''	y_7'	y_7''	y_8'	y_8''
1	a_1	b_1	c_1	d_1	6,77	7,20	35,5	32,0	2,00	1,89	12,5	12,0
2	a_1	b_2	c_1	d_5	2,35	1,99	111,0	106,0	0,64	0,56	14,5	14,0
3	a_1	b_3	c_1	d_9	2,16	2,93	124,0	118,1	0,85	0,83	22,5	22,1
4	a_2	b_1	c_1	d_2	5,65	6,24	36,5	34,3	1,08	0,98	16,1	16,5
5	a_2	b_2	c_1	d_6	7,96	6,82	56,5	51,4	1,05	0,93	26,4	26,0
6	a_2	b_3	c_1	d_7	6,14	5,71	49,5	44,5	2,1	1,87	17,0	17,5
7	a_3	b_1	c_1	d_3	2,38	2,16	56,5	55,5	0,78	0,73	5,2	5,1
8	a_3	b_2	c_1	d_4	4,16	2,86	53,4	51,3	0,67	0,64	6,3	6,0
9	a_3	b_3	c_1	d_8	1,70	2,26	145,0	142,0	0,66	0,62	28,0	27,0
10	a_1	b_1	c_2	d_4	5,43	5,41	35,5	32,3	2,06	1,89	7,5	7,1
11	a_1	b_2	c_2	d_8	2,73	3,36	97,0	95,4	0,18	0,21	14,0	13,1
12	a_1	b_3	c_2	d_3	5,77	7,05	44,5	43,4	0,52	0,53	5,3	5,0
13	a_2	b_1	c_2	d_5	1,44	1,69	159,0	146,0	0,61	0,56	18,0	17,5
14	a_2	b_2	c_2	d_9	1,06	1,01	67,4	63,0	0,74	0,69	17	18,0
15	a_2	b_3	c_2	d_1	4,48	4,34	45,4	42,5	1,27	1,01	12	12,5
16	a_3	b_1	c_2	d_6	5,10	5,07	48,3	45,5	0,83	0,78	20,3	19,5
17	a_3	b_2	c_2	d_7	3,60	3,20	30,5	28,3	1,64	1,53	14,5	15,5
18	a_3	b_3	c_2	d_2	4,83	4,95	43,5	41,4	1,27	1,02	11,5	11,3
19	a_1	b_1	c_3	d_7	3,60	3,88	51,0	48,6	0,54	0,48	8,1	8,5
20	a_1	b_2	c_3	d_2	5,31	5,17	36,5	32,4	3,56	3,04	9,5	9,0
21	a_1	b_3	c_3	d_6	5,51	6,04	50,3	48,4	1,08	0,87	17,5	18,3
22	a_2	b_1	c_3	d_8	1,94	1,95	68,6	66,4	2,07	1,88	11,1	11,5
23	a_2	b_2	c_3	d_3	5,06	5,27	73,5	71,3	0,45	0,42	7,5	7,0
24	a_2	b_3	c_3	d_4	4,85	4,92	59,8	57,0	0,59	0,63	12,0	11,0
25	a_3	b_1	c_3	d_9	1,51	1,84	85,4	84,0	0,86	0,81	12,0	12,5
26	a_3	b_2	c_3	d_1	1,10	1,15	31,5	28,5	1,16	0,96	9,1	10,0
27	a_3	b_3	c_3	d_5	2,12	2,30	102,3	97,4	0,60	0,56	11,5	11,0

Примітки: y_5' і y_5'' – однорідність у масі таблеток, ±%; y_6' і y_6'' – механічна стійкість таблеток до роздавлювання, Н.; y_7' і y_7'' – стиранисть таблеток, %; y_8' і y_8'' – час розпадання таблеток, хв.

80 > віапрес тип СА 800 > фарматоза ДЦЛ 21 = лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 14 > вітацель тип 290. Допоміжні речовини на основі МКЦ мають перевагу над модифікованою лактозою за впливом на однорідність дозування в масі таблеток Індотрил.

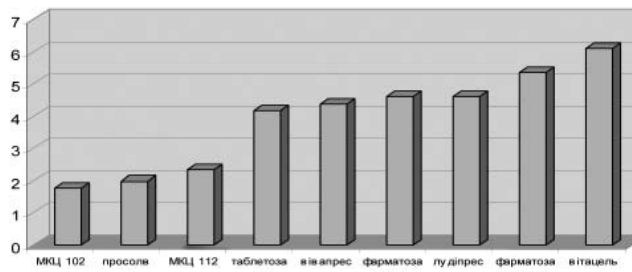


Рис. 2. Вплив природи структуроутворюючих речовин на однорідність у масі таблеток Індотрил.

Серед ковзких речовин крохмаль висушений і тальк мають перевагу над аеросилом щодо впливу на однорідність дозування в масі таблеток Індотрил.

Кращий результат серед розпушувачів на основі полівінілпіролідону за впливом на y_5 отримували під час використання колідону 90, який має перевагу над колідonom 30 і ПВП.

Для таблеток, що отримують прямим пресуванням, важливим показником є стійкість до роздавлювання і стираність. У багатьох випадках таблетки, котрі отримують прямим пресуванням, мають гірші показники, ніж ті, що отримані з використанням методу вологої грануляції. Результати досліджень засвідчили, що у 21 серії дослідів стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання (y_6) перевищує фармакопейні вимоги. Визначальний вплив на цей показник має фактор D.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на механічну стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання проілюстровано на рис. 3.

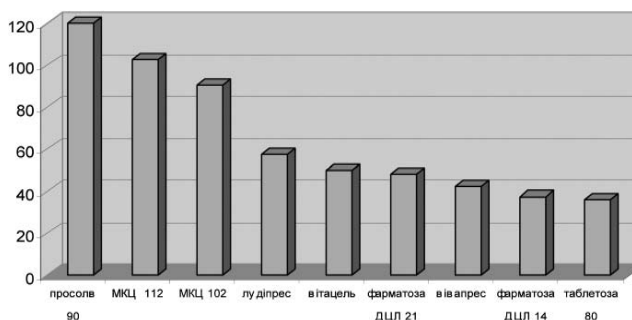


Рис. 3. Вплив природи структуроутворюючих речовин на механічну стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання.

Ефективність рівнів цього фактора можна проілюструвати таким рядом переваг: просолв 90 > МКЦ 112 > МКЦ 102 > луді прес > вітацель 290 > фарматоза ДЦЛ 21 > віапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80.

Найміцнішими до роздавлювання таблетки Індотрил ми отримували при використанні такого розпушувача, як ПВП (середнє значення понад 120 Н), що має перевагу над колідonom 30 і колідonom 90.

Найбільшу міцність до роздавлювання серед ковзких речовин забезпечує аеросил, а серед мастильних – магнію стеарат.

На стираність таблеток Індотрил (y_7) впливають усі чотири фактори: D > A > B > C.

Вплив структуроутворюючих речовин на стираність таблеток Індотрил показано на рис. 4.

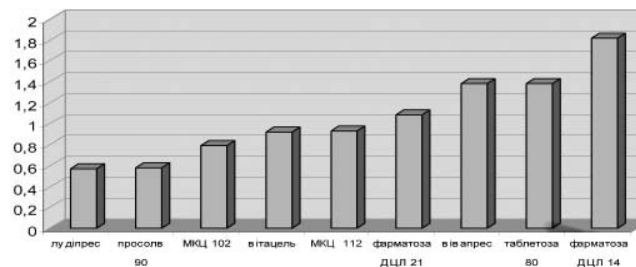


Рис. 4. Вплив структуроутворюючих речовин на стираність таблеток Індотрил.

Ефективність допоміжних речовин групи D ілюструє такий ряд переваг: лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > вітацель = МКЦ 112 > фарматоза ДЦЛ 21 > віапрес = таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14.

За показником стираності серед мастильних речовин кращий результат отримували при використанні кислоти стеаринової, що має переваги над магнію стеаратом і кальцію стеаратом.

Мастильні речовини за впливом на стираність таблеток Індотрил можна розмістити в такій послідовності: аеросил > крохмаль висушений > тальк.

Колідон 30 має перевагу на ПВП і колідonom 90 за впливом на стираність таблеток Індотрил.

На час розпадання таблеток Індотрил (y_8) істотно впливають три фактори: D > C > A.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток Індотрил показано на рис. 5.

За наведеними на рис. 5 даними, допоміжні речовини групи D за впливом на час розпадання таблеток Індотрил можна розмістити у такій послідовності: лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14 > віапрес > просолв 90 > МКЦ 102 = МКЦ 112 > вітацель. Визначили залежність між фізичними властивостями допоміжних речовин і часом розпадання таблеток Індотрил.

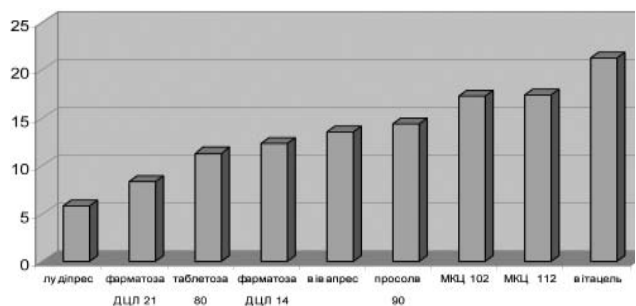


Рис. 5. Вплив природи структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток Індотрил.

Вплив природи полідонів на розпадання таблеток Індотрил показано на рис. 6.

Швидше розпадаються таблетки Індотрил при використанні колідону 90 і колідону 30, ніж при використанні ПВП.

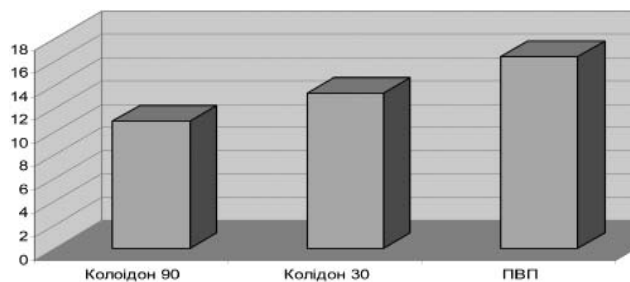


Рис. 6. Вплив природи полідонів на розпадання таблеток Індотрил.

У результаті дослідження вивчили вплив 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер Індотрил. Встановили, що аналізовані показники залежать від фізичних і технологічних властивостей допоміжних речовин.

За результатами дослідження пропонуємо склад таблеток-ядер Індотрил:

- Індометацин 0,015
- Тіотриазолін 0,045

- МКЦ 102 0,040
- Таблетоза 80 0,085
- ПВП 0,006
- Тальк 0,005
- Аеросил 0,002
- Кальцію стеарат 0,002

Висновки

У результаті дослідження вивчили вплив 18 допоміжних речовин (мастильних, ковзких, розпушуючих, структуроутворюючих) на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер Індотрил: однорідність у масі, механічну стійкість до роздавлювання, Н.; стиранисть, %; u_8 і час розпадання, хв.

Обираючи кращу допоміжну речовину, враховували всі відзначені показники якості отриманих таблеток-ядер Індотрил, а також ціну допоміжних речовин. За результатами досліджень для отримання таблеток-ядер обрали такі допоміжні речовини: кальцію стеарат (фактор А), тальк і аеросил (фактор В), ПВП (фактор С), МКЦ 102 і таблетоза 80 (фактор D).

Список літератури

1. Зупанець І.А. Рациональное застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: метод. рекомендації / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23с.
2. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин [и др.] // Клинич. фармакология. – 2006. – №2.
3. Механизм протиішемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Новості медицини і фармації. – 2007. – №2 (206). – С. 8–9.
4. Молекулярний механізм енерготропного і антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, И.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
5. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении хронической токсичности индогирила и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетняя, И.А. Мазур [и др.] // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, т. III. – С. 597–599.
6. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
7. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Султанова, В.Н. Хазиахметова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, №2. – С. 49–52.
8. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А.Д. Визир, В.В. Дунаев, В.А. Визир, И.А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
9. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.І. Остапчук. – К., 1999. – 19 с.
10. Подплетняя Е.А. Влияние НПВС на некоторые параметры метаболизма костной ткани при остеоартрите / Е.А. Подплетняя, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Всеукр. конгр. «Сьогодні та майбутнє фармації», 16–19 квіт. 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С.420.
11. Protective effect of thiaton an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / T. Kunikata, T. Miyazawa, K. Kanatsu [atal.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 45–54.
12. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Struct. Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
13. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4triazol-3ylsulfanyl) acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Crystal Struct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
14. Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-specific drug delivery / P. Nekänen, T. Sten, H. Jürjenson [etal.] // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, №4. – P. 268–273.
15. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [etal.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.
16. Millili G.P. Differences in the mechanical strength of dried microcrystalline cellulose pellets are not to significant changes in the degree of hydrogen bonding / G. P. Millili, R. J. Wigent, J. B. Schwarts // Pharm. Dev. And Technol. – 1996. – Vol. 1, № 3. – P. 239–249.

Відомості про автора:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 08.07.2013 р.

Н. С. Фізор, І. А. Науменко, М. С. Образенко, К. В. Тарасова

Розробка технології лікувальної маски із протизапальною дією на основі природної сировини

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: лікувальна маска, технологія, лікувальні грязі.

У результаті вивчення цілющих властивостей природних джерел лікувальних грязей України визначили доцільність створення нової парафармацевтичної форми із протизапальною дією. Експериментально обґрунтували вибір основи та розробили оптимальний склад і технологію лікувальної маски із протизапальною дією на основі природних ресурсів.

Разработка технологии лечебной маски с противовоспалительным действием на основе природного сырья

Н. С. Физор, И. А. Науменко, М. С. Образенко, К. В. Тарасова

В результате изучения целебных свойств природных источников лечебных грязей Украины определили целесообразность создания новой парафармацевтической формы с противовоспалительным действием. Экспериментально обосновали выбор основы и разработали оптимальный состав и технологию лечебной маски с противовоспалительным действием на основе природных ресурсов.

Ключевые слова: лечебная маска, технология, лечебные грязи.

Development of technology for medical mask with anti-inflammatory effect on the basis of natural raw materials

N. S. Fizor, I. A. Naumenko, M. S. Obrazenko, K. V. Tarasova

In a process of studying the healing properties of natural sources of therapeutic mud in Ukraine the feasibility of developing a new dosage form with anti-inflammatory effect was determined. The mask basics were chosen and an optimal composition and technology of medical mask with anti-inflammatory effect on the basis of natural resources was developed.

Key words: medical mask, technology, medicinal mud.

Однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань шкіри шляхом створення лікарських форм природного походження з вираженими протизапальними, репаративними властивостями і відсутністю токсичного впливу на організм. Нині розроблено різноманітні за характером і призначенням лікарські препарати для лікування та профілактики гнійно-запальних інфекцій шкіри. Однак попит на високоефективні і доступні вітчизняні лікарські засоби компенсується не повністю [2].

За даними наукової літератури, 60–70% молодих людей хворі на гнійно-запальні захворювання шкіри (стрепто- та стафілодермії) [7] різного ступеня вираженості. Найчастіше для лікування цієї патології використовують антибіотики та деякі хімічні препарати, що часто викликають розвиток лікарської резистентності у мікроорганізмів. Для вирішення цієї проблеми актуальною є розробка нових лікарських форм на основі природної сировини з протизапальною та антимікробною дією, котрі майже не викликають резистентності й алергічних реакцій [8].

Особливого значення набувають лікувально-профілактичні засоби біогенної природи, одним із джерел отримання яких є пелоїди (лікувальні грязі) [12]. Вони містять легкі амінні основи, органічні кислоти (оцтова, смоляна, гумінова), вуглеводні, солі жирних кислот, хлорофіл, ароматичні похідні, сірководень, метан, вуглекислий газ, пеніциліно- та стрептоміциноподібні антибіотики, речовини, схожі за структурою з жіночими статевими гормонами (фолікулін, синестрол), близько 15

мікроелементів [4]. Унікальний склад лікувальної грязі забезпечує сильний протизапальний, антибактеріальний і знеболювальний ефект. Вона також знижує проникність капілярів, забезпечує регенерацію тканин у місці ураження, що дозволяє відновити структуру тканини та зменшити ділянку запалення [13].

За результатами досліджень, існує тенденція до збільшення асортименту та об'єму випуску м'яких лікарських форм (мазі, гелі, креми) для місцевого застосування, адже саме цей спосіб використання дає можливість забезпечити максимальну концентрацію лікарських речовин безпосередньо у вогнищі ураження. Крім того, трансдермальний шлях введення лікарських речовин вважають найбезпечнішим, оскільки більша частина дози знаходиться на поверхні шкіри, її можна легко змінити шляхом часткового видалення [8].

Мета роботи

Вивчення цілющих властивостей природних джерел лікувальних грязей України, виконання досліджень із вибору найефективнішої гідрофільної основи для цієї парафармацевтичної форми, розробка та обґрунтування оптимального складу та технології лікувальної маски із протизапальною дією на основі вітчизняних грязьових і рослинних ресурсів.

Матеріали і методи дослідження

Під час розробки складу та технології лікувальної маски як активної субстанції використали водний екстракт сульфідно-глейової лікувальної грязі Куяльник та олії таких лікарських рослин, як ромашка, лаванда та

нагідки. Якісний і кількісний склад аналізованої парафармацевтичної форми розробили у результаті вивчення спеціалізованої літератури та експериментальної роботи. Для отримання стабільної парафармацевтичної форми вивчили її фізико-хімічні та реологічні властивості, виконали оцінювання специфічної активності та біологічної безпеки лікувальної маски, перевірили якість препарату за основними критеріями нормативних документів.

У процесі розробки складу та технології лікувальної маски велике значення мав вибір оптимальної основи, що повинна мати здатність вивільнювати активні компоненти і мати необхідні структурно-механічні властивості.

Вибір оптимальної основи та оцінювання її здатності вивільнювати діючі речовини виконували із використанням методу дифузії в агаровий гель. Для цього обрали три основи з різними дифузійними властивостями: поліетиленоксидну (поліетиленоксид-400 – 70,0; поліетиленоксид-1500 – 30,0), основа Кутумової (вазелін – 60,0; вода очищена – 30,0; емульгатор Т₂ – 10,0); гель метилцелюлози (метилцелюлоза – 5,0; гліцерин – 10,0; вода очищена – 85,0). Водний екстракт лікувальної грязі у склад обраних основ вводили в концентрації 10%, що за результатами попередніх експериментів є найефективнішою для цієї парафармацевтичної форми.

Для приготування агарового гелю відважували 38,5 г агару і заливали 1 л води. Отриману суміш кип'ятили протягом 3 хв, фільтрували і стерилізували в автоклаві при 121°C протягом 15 хв. Далі охолоджували до температури 50°C, додавали в отриманий гель 5 мл реактиву метоксифенілоцтової кислоти як індикатора, ретельно перемішували, розливали у чашки Петрі і залишали при кімнатній температурі на 60 хв. У застиглому гелевому шарі кожної чашки робили по три отвори діаметром 1,5 см, у котрі закладали по 1 г лікувальної маски, виготовленої на трьох різних основах. За величиною зон забарвлення робили висновок про ступінь дифузії активних компонентів із лікувальної маски.

Результати та їх обговорення

За результатами, що отримали із використанням методу проникнення в агар, побудували графік залежності вивільнення активних компонентів із різних основ від часу спостереження (рис. 1). Вимірювання зони забарвлення агарового шару виконували протягом 6 годин.

Статистичне опрацювання отриманих результатів виконали за методом Монцевичуте-Ерингене. Похибку середнього арифметичного обчислювали за формулою:

$$m = \pm \Sigma a \times k,$$

де m – похибка середнього арифметичного діаметрів зон забарвлення;

Σ – сума;

a – цифрові значення відхилень діаметрів зон від середнього арифметичного зі знаком «плюс» чи «мінус»;

k – кількість дослідів для кожного зразка лікувальної маски.

За результатами експерименту, найбільше вивільнення активних компонентів із лікувальної маски спостерігали через чотири години з поліетиленоксидної основи.

Маска з основою Кутумової виявила найменшу осмотичну активність, бо максимальне вивільнення спостерігали тільки через 5 годин, а діаметр зони забарвлення становив лише 5 мм.

Виходячи з наведених даних, поліетиленоксидну основу вважаємо перспективною для лікувальної маски, враховували також такі важливі показники: структурно-механічні характеристики, стабільність, добре сприйняття шкірою, надання лікарській формі необхідної консистенції, посилення терапевтичної дії лікарських речовин. Визначили також, що гідрофільна композиція, виготовлена на основі сплавів поліетиленоксидів, крім протизапальної, має виражену ранозагоювальну й місцево знеболювальну активність.

Пропонуємо технологію лікувальної маски на основі водного екстракту Куяльницької грязі й олій лікарських рослин. Сульфідно-глейова Куяльницька грязь має високу мінералізацію (до 400 г/л), вода становить 54,3%,

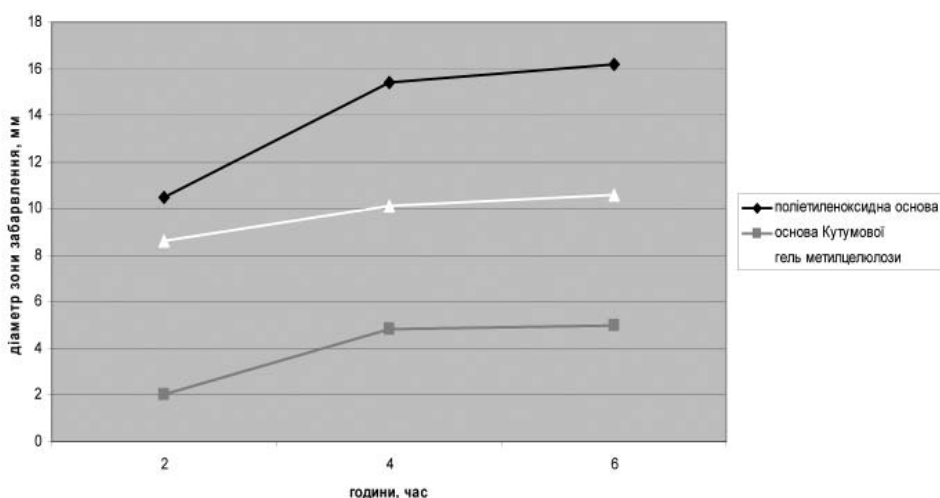


Рис. 1. Вплив складу основ на ступінь проникнення активних компонентів маски в агаровий шар.

силікатні частинки – 22,9%, сума колоїдів – 37,1%. Водний екстракт лікувальної грязі містить ліпіди, комплекс мінеральних солей і органічних речовин [12]. Для отримання водного екстракту в керамічний бак завантажують 200 г лікувальної грязі й заливають 650 мл води. Постійно перемішуючи за допомогою якірної мішалки, суміш настоюють протягом 3 діб при кімнатній температурі, доки відстояна над лікувальною гряззю рідина матиме густину 1,008–1,010, сухий залишок становитиме до 16 г/л, рН – 8,2–9,5. Далі отриману рідину фільтрують глибинними фільтрами для видалення механічних включень. Для видалення мікроорганізмів використовують мембранні фільтри з діаметром пор 0,3 мкм.

Слід відзначити, що приготування маски не потребує спеціальних умов: в обрану основу (сплав поліетиленоксидів) додають розраховану кількість отриманого водного екстракту Куяльницької грязі і при середніх обертах якірної мішалки протягом 30 хвилин отримують

однорідну масу. В останню чергу додають олії ромашки, календули і лаванди та знову ретельно перемішують протягом 5 хвилин.

Висновки

1. Проаналізували й узагальнили дані спеціалізованої літератури щодо проблеми медикаментозного лікування запальних процесів шкіри засобами природного походження. Визначили основні аспекти застосування лікарських засобів біогенної дії на основі лікувальних грязей.

2. Експериментально обґрунтували вибір носія для лікувальної маски на основі водного екстракту лікувальної грязі.

Перспективи подальшої роботи полягають у розробці оцінювання якості та стабільності парафармацевтичного засобу протягом зберігання. Отримані результати можуть бути основою для здійснення доклінічних досліджень розробленої парафармацевтичної форми.

Список літератури

1. Абушинова Н.Н. Влияние грязевых аппликаций на состояние ацетатной язвы у белых крыс / Н.Н. Абушинова, Г.Е. Самонина, Л.П. Яшина // Вопр. курортол. – 2008. – №3. – С. 27–28.
2. Вагнетова А.С. Лечение препаратами из грязи // Ежегодник «Аптека». – 2008. – №18. – С. 14–16.
3. Вальцов А.Н. Современные технологии изготовления грязевых лекарственных средств / Вальцов А.Н., Гнесо В.С., Мадьярев И.О. // Общественная фармация в мире. – 2010. – №6. – С. 13–14.
4. Вириго Л.А. Исследования целебных лиманов и грязей / Вириго Л.А. – Одесса: Бальнеологическое общество, 2008. – 36 с.
5. Грязевые препараты, производимые компанией «Дальк» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://kuyalnik-pelodex.com.ua/>
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 556 с.
7. Деримедведь Л.В. Рациональное применение грязей / Деримедведь Л.В., Загорий Г.В. // Журнал «Фармакология». – 2011. – №1. – С. 20–22.
8. Лесницький А.В. Новые возможности лечебных грязей / Лесницький А.В. // Журнал «Поликлиника». – 2009. – №3. – С. 70–80.
9. Лечебные грязи (пелоиды) Украины / под ред. М.В. Лободы, К.Д. Бобова, Т.А. Золотаревой, Е.М. Никепеловой / Ч. 1. – К.: Купріянова Е.А., 2008. – 320 с.
10. Маньнина Н.В. Санаторно-курортное лечение болезней кожи / Маньнина Н.В., Севрюгова В.С., Соловьев А.М., Кулешова Л.М. // Медицинский совет. – 2008. – №2. – С. 25–34.
11. Машиковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей: В 2 т. – Харьков: Торсинг, 2009. – Т. 1. – 560 с.; Т. 2. – 592 с.
12. Нечипуренко О.Н. Грязи – природные биогенные стимуляторы, механизмы целебного действия / Нечипуренко О.Н. // Провизор. – 2008. – №2. – 68 с.
13. Холопов А.П. Грязелечение: Монография / Холопов А.П., Шашель В.А., Перов Ю.М., Настенко В.П. – Краснодар, 2010. – 556 с.
14. Abu-Jdayil B. A facial mask comprising Dead Sea mud / B. Abu-Jdayil, H. A. Mohameed // J. Cosmet. Sci. – 2009. – Vol. 57, №6. – P. 441–454.
15. Argenziano G. Mud and bath therapy in the acne cure / G. Argenziano // Clin. Ter. – 2011. – №4. – P. 121–125.
16. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Ed. by I.Swarbrick. – 3-rd ed. – NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2009. – 4372 p.
17. European Pharmacopoeia. – 6-th ed. – Strasbourg: European Department for Quality of Medicines, 2010. – 2781 p.
18. Poensin D. Effects of mud treatment on skin microcirculation / D. Poensin // Joint Bone Spine. – 2009. – Vol. 70, №5. – P. 367–370.

Відомості про авторів:

Фізор Н.С., к. фарм. н., доцент, зав. каф. технології лікарських засобів ОНМедУ.
Науменко І.А., асистент каф. технології лікарських засобів ОНМедУ.
Образенко М.С., асистент каф. технології лікарських засобів ОНМедУ.
Тарасова К.В., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету ОНМедУ.

Надійшла в редакцію 11.06.2013 р.



О. Л. Івахненко, Т. О. Карпова, Л. Є. Нікішина, С. П. Кустова, М. О. Бойко

Визначення гліцерину та диметилсульфоксиду у складі м'якого засобу з катіазином

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків

Ключові слова: катіазин, допоміжні речовини, м'який засіб, визначення вмісту.

Визначили складові компоненти емульсійної основи типу олія/вода м'якої лікарської форми з катіазином. Запропонували умови ідентифікації і кількісного визначення гліцерину та диметилсульфоксиду методом газової хроматографії.

Определение глицерина и диметилсульфоксида в составе мягкого средства с катиазином

Е. Л. Ивахненко, Т. А. Карпова, Л. Е. Никишина, С. П. Кустова, М. А. Бойко

Проведено определение компонентов эмульсионной основы типа масло/вода мягкой лекарственной формы катиазина. Предложены условия идентификации и количественного определения глицерина и диметилсульфоксида методом газовой хроматографии.

Ключевые слова: катиазин, вспомогательные вещества, мазь, определение содержания.

Determination of glycerol and dimethylsulfoxide in the soft product with katiazin

A.L. Ivakhnenko, T.A. Karpov, L.E. Nikishin, S.P. Kustova, M.O. Boyko

The qualitative and quantitative methods of determination of the semi-solid pharmaceutical dosage form of katiazin (1st type emulsion base) have been conducted. The conditions of the qualitative and quantitative methods of determination of the glycerol and dimethylsulfoxide by gas chromatography have been proposed.

Key words: katiazin, auxiliary substances, semi-solid pharmaceutical dosage form, qualitative and quantitative methods of substances determination.

В Україні існує стійка тенденція до поширення чоловічого безпліддя, ефективність лікування якого становить лише 16–32% [1]. Це визначає необхідність створення препаратів, здатних позитивно впливати на чоловічу репродуктивну функцію та підвищувати якість чоловічих статевих клітин [2].

У ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» здійснюють розробки різноманітних лікарських форм, що можуть забезпечувати належну ефективність нової негормональної спермомодулюючої сполуки – катіазином. Один із напрямків цих досліджень – отримання засобу з катіазином для зовнішнього використання, у ході розробки якого вважали необхідним вирішити питання про якісний і кількісний аналіз його основної діючої речовини, а також допоміжних інгредієнтів. М'яку лікарську форму катіазином виготовляли на емульсійній основі типу олія/вода, до складу якої вводили гліцерин і диметилсульфоксид (ДМСО) [3,4].

Зі спеціалізованої літератури відомо, що при випробуванні на чистоту ДМСО та кількісному визначенні його у складі багатокомпонентних лікарських форм застосовують метод газової хроматографії. Тому запропонували використання цього методу для контролю вмісту компонентів емульсійної основи м'якої лікарської форми катіазином [5,6].

Мета роботи

Розробка методів визначення допоміжних компонентів м'якого засобу з катіазином.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – складові компоненти емульсій-

ної основи типу олія/вода 0,5% м'якої лікарської форми катіазином – гліцерин і ДМСО.

Хроматографічні умови. Кількісне визначення ДМСО та гліцерину проводили методом газової хроматографії на хроматографі «Хром-5» з використанням насадкової колонки, заповненої полімерним сорбентом «Porapak Q», розмір часток – 0,18–0,20 мм (сополімер дивінілбензолу й етилвінілбензолу) (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28) [5].

Обрані умови хроматографування забезпечували повний розподіл піків розчинника, речовин, що визначали, і внутрішнього стандарту, яким запропоновано 1,3-пропандіол. Катіазин та інші компоненти мазі (ніпагін, ніпазол, вазелинова олія) не заважали визначенню.

Приготування розчину внутрішнього стандарту. 0,1 мл фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) 1,3-пропандіолу розчиняли в 50 мл 96% спирту. Термін придатності розчину – 3 міс.

Приготування випробовуваного розчину. Близько 1,00 г (точна наважка) препарату поміщали в посудину, що герметично закривається, місткістю 50 мл, додавали 20,0 мл розчину внутрішнього стандарту й інтенсивно струшували протягом 20 хв. Отриманий розчин фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка» (ТУ 6-09-1678-77), відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Приготування розчину порівняння. Близько 0,05 г (точна наважка) ФСЗ ДМСО і 0,05 г (точна наважка) ФСЗ гліцерину поміщали в посудину, що герметично закривається, місткістю 50 мл, додавали 20,0 мл розчину внутрішнього стандарту і перемішували. Термін придатності розчину – 3 доби.

По 2 мкл випробовуваного розчину і розчину по-

рівняння поперемінно хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором, отримуючи по 5 хроматограм. Умови хроматографування: колонка скляна розміром 150×0,3 см, заповнена сорбентом «Рогарак Q»; температура колонки – 205°C; випарника – 250°C; температура детектора – 250°C; швидкість газу-носія (аргон) – 30 мл/хв.

Розрахунок вмісту ДМСО і гліцерину здійснювали методом внутрішнього стандарту.

Вміст ДМСО або гліцерину (X) в одному грамі препарату (в мг) розраховували за формулою:

$$X = \frac{V_1 \cdot m_0 \cdot P}{V_0 \cdot m \cdot 100},$$

де V_1 – середнє значення відношення площ піків ДМСО або гліцерину до площ піків внутрішнього стандарту, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

V_0 – середнє значення відношення площ піків ДМСО або гліцерину до площ піків внутрішнього стандарту, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ ДМСО або гліцерину, в мг;

m – маса наважки препарату, в мг;

P – кількісний вміст ДМСО або гліцерину у ФСЗ ДМСО або гліцерину, що використані при приготуванні розчину порівняння.

Придатність хроматографічної системи перевіряли за таких умов:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком 1,3-пропандіолу на хроматограмах розчину порівняння, має бути не менше ніж 400 теоретичних тарілок (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28);
- коефіцієнт розділення піків ДМСО і гліцерину, розрахований з хроматограм розчину порівняння, має бути не менше ніж 2,0 (ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28);
- відносне стандартне відхилення, розраховане для відношення площ піків ДМСО або гліцерину і піків внутрішнього стандарту на хроматограмах розчину порівняння і випробовуваного розчину, має бути не більше ніж 2,0% ДФ України, 1 вид., п. 2.2.28).

Результати та їх обговорення

У ході дослідження запропонували такі умови застосування методу газової хроматографії, які забезпечували

достатню селективність і ефективність розподілу допоміжних компонентів емульсійної основи типу олія/вода 0,5% м'якої лікарської форми катіазиону, зокрема гліцерину та ДМСО, а також дозволили здійснювати їх ідентифікацію і кількісне визначення. На *рис. 1* наведено зразок хроматограми розчину м'якого засобу катіазиону.

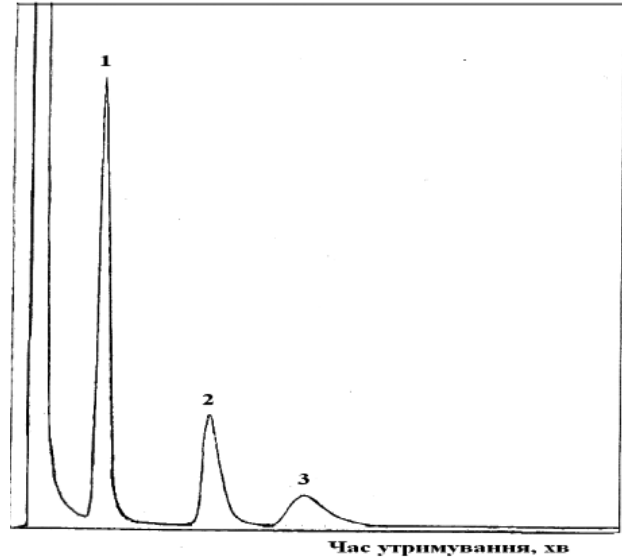


Рис. 1. Хроматограма розчину м'якого засобу катіазиону: 1 – пік 1,3-пропандіол; 2 – пік ДМСО; 3 – пік гліцерину.

Ідентифікацію виконували паралельно з вимірюванням концентрації зазначених речовин, для цього порівнювали часи утримування на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння. Часи утримування гліцерину або ДМСО на обох хроматограмах збігались.

У *таблиці 1* наведено результати визначення вмісту ДМСО і гліцерину лабораторного зразка м'якого засобу катіазиону в трьох паралельних дослідах. Відносне стандартне відхилення окремого результату не перевищує 3,6%.

Стандартизацію умов хроматографічного кількісного визначення забезпечували введенням у методику розділу «Придатність хроматографічної системи», що містить такі вимоги, як кількість теоретичних тарілок

Таблиця

Результати визначення кількісного вмісту інгредієнтів м'якого засобу катіазиону

Інгредієнт	Відносний час утримування, хв	Номинальний вміст, мг в 1 г препарату	Визначено, мг в 1 г препарату	Середнє з трьох досліджень, мг в 1 г препарату	Відносне стандартне відхилення, %
ДМСО	1,69	50,0	49,4	51,2	3,4
	1,70		51,2		
	1,70		52,9		
Гліцерин	2,80	50,0	52,3	54,5	3,6
	2,91		55,2		
	3,02		56,1		

хроматографічної колонки, коефіцієнт симетрії, ступінь розділення піків. Вміст і ДМСО, і гліцерину встановили в межах від 4,5 до 5,5% або від 45 до 55 мг в 1 г препарату, тобто $\pm 10\%$ від номінального вмісту за прописом. Такі допуски є загальноприйнятими щодо до кількісного визначення діючих речовин у м'яких лікарських засобах для місцевого застосування, вміст яких менше ніж 10 % (ДФ України 1 вид., с.507).

Висновки

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення компонентів емульсійної основи першого роду м'якого засобу з катіазином, зокрема гліцерину та диметилсульфоксиду, на основі методу газової хроматографії.

Запропоновані методики контролю визначення гліцерину та диметилсульфоксиду обрано для розробки проекту документу «Методики контролю якості на лікарський засіб».

Список літератури

1. Нікітін О.Д. Андрологічні аспекти безплідного шлюбу: стан проблеми, епідеміологія (огляд літератури) / О.Д. Нікітін // Здоров'я мужчини. – 2010. – №3. – С. 108–116.
2. Горпинченко І.І. Гормонотерапия половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения / І.І. Горпинченко, Л.П. Имшинецкая. – К.: Комполіс, 2001. – 48 с.
3. Пат. 38130 UA, МПК А61К 31/16, С07С 61/06, С07D 277/00. 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез / Ф.Г. Яременко, І.М. Свидло, В.М. Вакула [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). – № 2000063139; заявл. 01.06.00; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. – 6 с.
4. Пат. 65485 UA, МПК (2006.01) А61К 9/06. Спосіб одержання м'якої лікарської форми 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти / С.П. Кустова, О.Л. Івахненко, М.О. Бойко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (UA). – № u 2011 05566; заявл. 04.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. – 4 с.
5. Державна Фармакопея України [Текст] / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Гладух Є.В. Кількісне визначення димексиду в мазі альтановій / Є.В. Гладух, В.С. Боднар, В.В. Болотов // Фармацевтич. журн. – 2003. – №4. – С. 72–75.

Відомості про авторів:

Івахненко О.Л., ст. лаборант лабораторії біотехнології НФаУ.

Карпова Т.О., науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМНУ України».

Нікішина Л.Є., к. хім. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Кустова С.П., к. фарм. н., ст. науковий співробітник, зав. сектором технології лікарських форм лаб. аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Бойко М.О., к. фарм. н., ст. науковий співробітник сектора технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Надійшла в редакцію 16.04.2013 р.



С. А. Мисяк¹, А. П. Бурлака², С. Н. Лукин², З. Г. Теплухина³, А. Б. Марченко⁴, В. В. Тавокин¹

Исследования парамагнитных центров в бентонитовых, каолиновых глинах на примере Бента, Кремневит

¹Научно-исследовательская лаборатория инновационных технологий УКРТЕХМЕД, г. Киев,

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ, г. Киев,

³МОО ГР «ЖиттєДар», г. Киев,

⁴ООО «Укртехэкология», г. Кривой Рог,

Ключевые слова:

электронно-парамагнитный резонанс, бентонитовые и каолиновые глины, санитарно-эпидемиологическая экспертиза.

Исследовали бентонитовые и каолиновые глины, прошедшие санитарно-гигиеническую экспертизу и рекомендованные для внутреннего и наружного применения как биологические добавки. Цель эксперимента – обнаружение в этих глинах реакционно-активных парамагнитных центров, способных взаимодействовать с биологическими структурами. В ходе экспериментов обнаружен широкий спектр парамагнитных центров. Кроме этого, в бентонитовой и каолиновой глинах исследовали их способность «улавливать» супероксидные радикалы. Скорость генерирования супероксидных радикалов определяли на нейтрофилах, выделенных из венозной крови больных со злокачественными опухолями молочной железы. Обнаружили свойство глин улавливать радикальные формы кислорода, что говорит об их использовании в качестве регулятора скорости генерирования супероксидных радикалов, так как они обладают свойствами ловушки.

Дослідження парамагнітних центрів у бентонітових, каолінових глинах на прикладі Бента, Кремневіт

С. А. Мисяк, А. П. Бурлака, С. М. Лукін, З. Г. Теплухіна, А. Б. Марченко, В. В. Тавокін

Досліджували бентонітові і каолінові глини, що пройшли санітарно-гігієнічну експертизу та були рекомендовані до внутрішнього та зовнішнього застосування як біологічно активні домішки. Мета експерименту – виявлення в цих глинах реакційно-активних парамагнітних центрів, що здатні взаємодіяти з біологічними структурами організму. Під час експерименту виявили широкий спектр парамагнітних центрів. Крім того, у бентонітовій і каоліновій глинах досліджували їх здатність «уловлювати» супероксидні радикали. Швидкість генерування супероксидних радикалів визначали на нейтрофілах, що виділені з венозної крові хворих із злоякісними пухлинами молочної залози. Виявили властивість глин уловлювати радикальні форми кисню, що засвідчує можливість їх використання як регулятора швидкості генерування супероксидних радикалів, оскільки вони мають властивості пастки.

Ключові слова: електронно-парамагнітний резонанс, бентонітові та каолінові глини, санітарно-епідеміологічна експертиза.

Studies of paramagnetic centers in bentonite, kaolin clays such as Benta, Kremnevit

S. A. Misiak, A. P. Burlaka, S. N. Lukin, Z. G. Teplukhina, A. B. Marchenko, V. V. Tavokin

Bentonite and kaolin clays which were tested in the sanitary and hygienic examinations and recommended for indoor and outdoor use as supplements were investigated. The aim of the experiments was to find in these clays reactions-active paramagnetic centers that can interact with biological structures. It was found out in the course of experiments the availability of the wide range of paramagnetic centers. Besides the studying of the detection of paramagnetic centers in the bentonite and kaolin clays, researchers had been done of the capacity of clays to catch of superoxide radicals. Superoxide radical generation rate was determined in neutrophils isolated from the venous blood of patients with malignant breast tumors. The property of clay to catch the reactive oxygen forms was discovered and that indicate on their usage as a regulator of the speed generate superoxide radicals because they have the properties of the trap.

Key words: ESR, bentonite and kaolin clays, sanitary-epidemiological expertise.

Важное направление лечебно-профилактических мероприятий – разработка и совершенствование технологий внедрения в практику средств и методов предупреждения и лечения хронических заболеваний с использованием средств природного происхождения, оказывающих регулирующее влияние на обменные процессы, которые усиливают функциональную активность систем организма, повышающую, в свою очередь, естественную резистентность организма.

К таким веществам следует отнести глины, состоящие из одного или нескольких глинистых минералов (каолинита, монтмориллонита, сапонита или других слоистых силикатов алюминия и магния, обладающих специ-

ческими свойствами – ионообменными, сорбционными, каталическими, цитопротекторными, а также функцией молекулярного сита, регуляцией кислотно-щелочного обмена в организме [1–5].

Эти свойства обусловлены особой структурой слоистых силикатов. Так, каолинит ($A_4[Si_4O_{10}][OH]_8$, или $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$) – двухслойный силикат, пакеты в котором сложены одним тетраэдрическим и одним октаэдрическим слоями.

Монтмориллонит ($-mMg_3[Si_4O_{10}][OH]_2\} \cdot p\{Al,Fe^{+++}\} 2[Si_4O_{10}][OH]_2 \cdot nH_2O$) – трехслойный силикат, сложенный из двух тетраэдрических и одного октаэдрического слоя, расположенного между ними. В минералах монт-

мориллонита между пакетами располагаются молекулы воды. Для минералов этой группы характерны широкие изоморфные замещения Si^{4+} на Al^{3+} , избыточные отрицательные заряды компенсируются при этом ионами Ca, Na, K и др., располагающимися вместе с молекулами воды между пакетами. Количество воды между пакетами может изменяться в широких пределах, с чем связана высокая сорбционная и ионообменная способность монтмориллонита. Монтмориллонит – основной минерал глины, обладающей лечебными свойствами. Глины с высоким содержанием (более 45%) монтмориллонита называются бентонитовыми. Минералы монтмориллонитовой группы обладают практически всеми свойствами природных наноразмерных частиц. Чтобы природные наночастицы по своим свойствам могли превосходить искусственные наноматериалы, необходимо использовать бентонитовые глины высокого качества с содержанием монтмориллонита 85–95% [3].

С давних пор лечебные качества глины использовались в народной медицине. Впоследствии это эффективное лечебное средство было вытеснено сильнодействующими химическими препаратами и предано забвению. В последние годы ученые вновь обратились к исследованию глины в лечении разнообразных заболеваний и доказывают неоспоримую пользу этого уникального природного вещества [5–8,11].

Цель работы

Исследовать глины с целью определения в них реакционно-активных парамагнитных центров, способных взаимодействовать с биологическими структурами.

Материалы и методы исследования

В работе использовали образцы глины, прошедшие санитарно-гигиеническую экспертизу и рекомендованные к применению.

Для исследования взяли продукт Бента™ (Бентонит), изготовленный из эталонной бентонитовой глины Кудринского месторождения (АР Крым, Украина), содержащей 95–98% монтмориллонита. Ее физико-химические характеристики изучены сотрудниками Украинского государственного института минеральных ресурсов и Крымской академией природоохранного и курортного строительства и рекомендовано к использованию в лечебных целях. Данная глина разрешена к использованию как биологически активная добавка и входит в «Перечень пищевых добавок, которые разрешены к использованию в пищевых продуктах», утвержденных постановлением Кабинета Министров Украины №12 от 4 января 1999 г. Государственная санитарно-гигиеническая экспертиза ГСЭС МОЗ Украины от 04 июля 2006 г. №05.0302-04/31097 разрешила использовать Бента™ (Бентонит) как пищевую добавку. Результаты клинических исследований, проведенных украинскими учеными, и разработанные на их основе методики внутреннего и наружного использования Бента™ (Бентонит) приведены в методических рекомендациях, утвержденных МОЗ Украины [11]. Производитель – Научно-медицинское производственное объединение «Бента», Украина.

Представителем группы каолиновых глин выбрали Кремневит, который зарегистрирован как пищевая добавка и разрешен к использованию на основании результатов санитарно-эпидемиологической экспертизы ТУУ 15.8-35151417-001:2009 от 10 июля 2009 г. №05.03.02-06/41965. Каолиновая глина добывается в Волновахском месторождении Донецкой области. Производитель – ООО «ТЕХДРОМ», Украина.

Из глин готовили образцы для исследования методом ЭПР в специальных пресс-формах и замораживали в жидком азоте. Образцы глины помещали в кварцевый сосуд Дьюара и при $T = 77^{\circ}K$ регистрировали спектры ЭПР на компьютеризированном спектрометре ЭПР РЭ-1307. Условия регистрации спектров ЭПР: частота 9,2 ГГц, магнитное поле 1–4 КЭ, модуляция магнитного поля частотой 100 кГц и амплитудой 10 Е.

Исследовали также способность глин «улавливать» супероксидные радикалы, генерируемые нейтрофилами крови больных со злокачественной опухолью. Из венозной крови с добавлением 1 мл трилона Б, взятой у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, выделяли нейтрофилы по известной методике, описанной в [12]. Регистрацию скорости генерирования $O_2^{\cdot -}$ (супероксидных радикалов) НАДФ·Н-оксидазой нейтрофилов проводили на радиоспектрометре ЭПР с использованием технологии Spin Traps, для чего 10^3 нейтрофилов помещали в специальную плоскую кварцевую кювету, в которую добавлены спиновый улавливатель (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl) и глина в разведении 1:100.

Результаты и их обсуждение

А) В спектрах ЭПР глины Бентонит определяются три области (рис. 1), которые содержат парамагнитные центры (ПЦ). Первый сигнал ЭПР имеет $g = 2,003$, характеризующий наличие в исследуемом образце свободнорадикальных состояний флавоубисемихинонного типа, жирных и аминокислот.

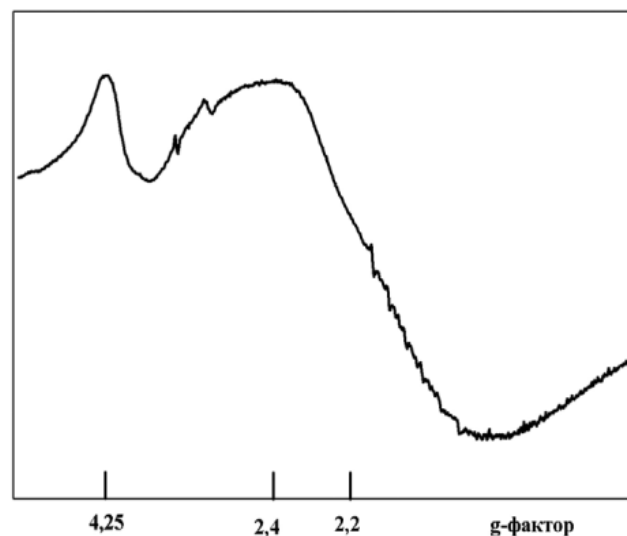


Рис. 1. Вид спектра ЭПР образца Бента.

Второй сигнал ЭПР имеет g-фактор спектроскопического расщепления равный 2,2–2,4. ПЦ данного типа могут формировать комплексы «свободного железа».

Третий сигнал ЭПР характеризуют ПЦ, которые регистрируются в низких магнитных полях и имеют $g=4,25$. Парамагнитные центры с такими спектроскопическими характеристиками определяются также в крови людей, животных и характеризуют фермент трансферрин.

Б) При исследовании каолиновой глины Кремневит обнаружены две области, имеющие парамагнитные центры (рис. 2).

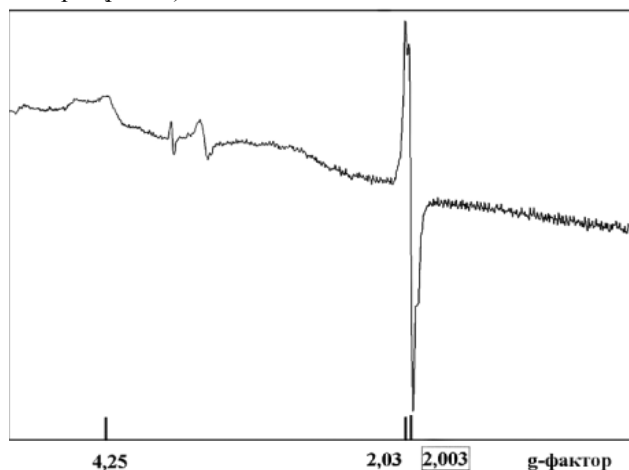


Рис. 2. Вид спектра ЭПР образца Кремневит.

Первая область, которая находится в зоне высоких магнитных полей 3020 эрстед, обнаруживает интенсивный сигнал, формируемый большим количеством парамагнитных центров с g-фактором = 2,003. ПЦ, отвечающие за этот сигнал ЭПР, относятся к свободнорадикальным состояниям флавоубисемихинонного типа,

Список литературы

1. *Mittal K.C.* Electro and Physico Chemical Properties of Indian clay loam / K.C. Mittal, O.P. Bansal // *Journal für Praktische Chemie* – 1968. – Vol. 38, №5–6. – P. 257–259.
2. *Lipson S.M.* Adsorption of reovirus to clay minerals: Effects of cationexchange capacity, cation saturation, and surface area / Lipson S.M., Stotzky G // *Appl Environ Microbiol.* – 1983. – Vol. 46. – P. 673–682.
3. *Успенская М.Е.* Минералогия с основами кристаллографии и петрографии: Уч. пос / Успенская М.Е., Посухова Т.В. – М.: Диалог-МГУ, 2006. – 124 с.
4. *Романютин А.А.* Целебная глина / Романютин А.А., Назаревич Р.А. // *Медицина Украины.* – 1995. – №2. – С. 49–50.
5. *Тедорадзе З.С.* Действие бентонитового препарата асканокла на клиническое течение ожоговой болезни / Тедорадзе З.С. // *Применение бентонитовых глин в медицине и сельском хозяйстве: Мат. III научной сессии.* – Тбилиси, 1974. – С. 20–21.
6. *Pratt R.R.* Art, dance, and music therapy / Pratt R.R. // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* – 2004. – Vol. 15. – P. 827–841.
7. *Назаревич Р.А.* Маргелские глины и их использование в медицине / Назаревич Р.А. – К.: Укргеологстром, 1989. – С. 18–93.

Сведения об авторах:

Мисяк С.А., к. мед. н., зав. лабораторией инновационных технологий в медицине и социальной сфере УКРТЕХМЕД.
 Бурлака А.П., д. биол. н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ.
 Лукин С.Н., д. физ.-мат. н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ.
 Теплухина З.Г., геофизик, Международное общественное движение «Життедар».
 Марченко А.Б., инженер-электронщик, ООО «Укртехэкология».
 Тавокин В.В., генеральный директор «УКРТЕХМЕД».

жирных кислот, аминокислот и т.п. В этой же области магнитного поля регистрируются ПЦ g-фактора = 2,03, которые в живых организмах характеризуют комплексы NO с FeS-белками негемового типа электротранспортной цепи митохондрий.

Как и глина Бентонит, каолиновая глина в области низких магнитных полей имеет значительное количество парамагнитных центров с g-фактором = 4,25.

В) Скорость генерирования супероксидных радикалов нейтрофилами больных раком молочной железы обычно составляет 2,5 нмоль / 10³ клеток · мин. При добавлении в систему раствора глины скорость генерирования O₂⁻ составила 1,7 нмоль / 10³ клеток · мин. Таким образом, глина проявляет свойства улавливателей радикальных форм кислорода, что может быть эффективно при различных патологических состояниях, связанных с увеличением нерегулируемого синтеза.

Болезни, относящиеся к классу свободнорадикальной патологии, широко распространены. Ослабление антиоксидантной защиты – одно из важных звеньев патогенеза не только при злокачественных новообразованиях, но и при вегетативной дисфункции, атопическом дерматите, стоматологической патологии, сахарном диабете, артропатиях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и др. Исходя из полученных предварительных результатов, расширяется диапазон применения глин при хронических заболеваниях.

Выводы

1. Исследуемые образцы глин имеют в своем составе широкий спектр и значительные количества парамагнитных центров, что может определять их биологическую активность.
2. Изученные глины могут быть использованы в качестве регуляторов скорости генерирования супероксидных радикалов, так как обладают свойствами «ловушек».

8. *Michel Abehsera.* The Healing Power Of Clay: The Natural Remedy for Dozens of Common Ailments / Michel Abehsera. – NY: Kesington Publishing Corp., 2001. – 185 p.
9. *Сакинова З.Б.* Експертна оцінка безпеки бентонітових глин Республіки Казахстан / Сакинова З.Б., Абдуллин К.А., Опрішко І.А. // *Запорожский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 12, №1. – С. 96–99.
10. *Бурлака А.П.* Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / Бурлака А.П., Сидорик Е.П. – К.: Наукова думка, 2006. – 227 с.
11. *Буглак М.П.* Застосування полімінерального засобу природного походження «БЕНТА» (БЕНТОНИТ) при хронічних інтоксикаціях та метаболічних розладах / Буглак М.П., Чоботько Г.М., Богданов М.М., Тарикін Д.Н., Мірошніченко Н.В., Каладзе М.М., Коваленко О.М., Копилова О.В., Лавренчук Г.Й. // *Методичні рекомендації МОЗ України від 17.09.2008р.* – 28 с.
12. *Панасенко О.М.* Образование свободных радикалов при распаде гидропероксидаз в присутствии миелопероксидазы или активированных нейтрофилов / Панасенко О.М., Чеканов А.В., Арнольд Ю., Сергиенко В.И., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А. // *Биохимия.* – 2005. – №70 (9). – С. 1209–1217.

Надійшла в редакцію 06.02.2013 р.



А. А. Кузнецов

Прогностическое значение интегральной оценки электроэнцефалографического паттерна и церебральной гемодинамики в остром периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, электроэнцефалографический паттерн, церебральная гемодинамика, прогноз, клинично-социальный исход.

Приведены результаты комплексного клинично-инструментального исследования 120 пациентов в остром периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта. На основании интегральной характеристики биоэлектрической активности головного мозга и церебральной гемодинамики в первые 72 часа заболевания выделены типы электроэнцефалографического паттерна и мозгового кровообращения, доказана их прогностическая ценность. Разработано уравнение логистической регрессии, которое позволяет количественно оценивать вероятность наступления относительно неблагоприятного клинично-социального исхода в форме значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания.

Прогностичне значення інтегральної оцінки електроенцефалографічного патерну та церебральної гемодинаміки в гострому періоді мозгового ішемічного супратенторіального інсульту

А. А. Кузнецов

Наведено результати комплексного клініко-інструментального дослідження 120 пацієнтів під час гострого періоду мозгового ішемічного супратенторіального інсульту. На підставі інтегральної характеристики біоелектричної активності головного мозку і церебральної гемодинаміки в перші 72 години захворювання виділили типи електроенцефалографічного патерну та мозкового кровообігу, довели їхню прогностичну цінність. Розробили рівняння логістичної регресії, що дає можливість кількісно оцінювати ймовірність відносно несприятливого клініко-соціального наслідку у вигляді значення 4–5 балів за шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання.

Ключові слова: ішемічний інсульт, гострий період, електроенцефалографічний патерн, церебральна гемодинаміка, прогноз, клініко-соціальний вихід.

Prognostic value of integral analysis of electroencephalographic pattern and cerebral haemodynamic in acute period of ischemic supratentorial stroke

A. A. Kuznetsov

The results of complex clinical and instrumental examination of 120 patients in acute period of brain ischemic supratentorial stroke. Types of electroencephalographic pattern and brain circulation were detected based on integral characteristic of brain bioelectrical activity and cerebral hemodynamic in first 72 hours of the disease. Their prognostic values are given. Equation of logistic regression which evaluates quantitatively the probability of unfavorable clinical-social outcome like 4-5 balls according to Rankin scale on 21th day of disease is developed.

Key words: ischemic stroke, acute period, electroencephalographic pattern, cerebral hemodynamics, prognosis, clinical social outcome.

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговые ишемические инсульты (МИИ) – глобальная медико-социальная проблема современности. Они прочно занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира, обуславливая актуальность повышения эффективности лечебных мероприятий [1,3].

Прогнозирование клинично-социального исхода (КСИ) острого периода МИИ является одним из наиболее эффективных инструментов реализации указанной стратегии, так как позволяет своевременно принимать обоснованные лечебно-тактические решения. Вместе с тем, гетерогенность этиопатогенеза МИИ и вариабельность его клинического течения существенно затрудняют разработку решающих правил прогнозирования КСИ периода заболевания, что диктует необходимость

использования информативных диагностических процедур, позволяющих объективизировать функциональное состояние головного мозга и его гемодинамическое обеспечение [2,4].

Цель работы

Оптимизация прогнозирования клинично-социального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (МИСИ) на основании интегральной оценки электроэнцефалографического паттерна и церебральной гемодинамики в первые 72 часа заболевания.

Пациенты и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено комплексное клинично-инструментальное обследование 120 больных (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст – 67,8±0,8 лет) в остром периоде впервые возникшего МИСИ. Все пациенты госпитализированы в течение 24

часов от дебюта очагового неврологического дефицита. Диагноз устанавливали по данным компьютерной томографии головного мозга с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия).

Всем больным в дебюте и динамике течения острого периода заболевания проводили количественный учет уровня неврологического дефицита по шкале инсульта NIH. Клинико-социальный исход острого периода МИСИ определяли по шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания, включая такие варианты: 1) летальный исход (ЛИ); 2) нелетальный исход. Последний представлен относительно неблагоприятным вариантом (ОНВ), за который принимали значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания, и относительно благоприятным вариантом (ОБВ) в виде значения ≤ 3 балла по шкале Рэнкина на 21 сутки.

Изучение функционального состояния головного мозга проводили в первые 72 часа от начала МИСИ с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «NeuroCom» производства «ХАИ-Медика» (Украина). По результатам обработки фоновой пробы отдельно для интактного (ИП) и пораженного полушарий (ПП) определяли значения абсолютной (мкВ^2) спектральной мощности (АСМ) и относительной (%) спектральной мощности (ОСМ) ритмов δ - (0,5–4 Гц), θ - (4–8 Гц), α - (8–13 Гц) и β - (13–35 Гц) диапазонов, а также $\theta_{\text{ло}}$ - (4–6 Гц), $\theta_{\text{ни}}$ - (6–8 Гц), $\alpha_{\text{ло}}$ - (8–10 Гц), $\alpha_{\text{ни}}$ - (10–13 Гц), $\beta_{\text{ло}}$ - (13–25 Гц) и $\beta_{\text{ни}}$ -поддиапазонов (25–35 Гц). На основании значений АСМ рассчитывали интегральные коэффициенты ($\text{DAR}=\delta/\alpha$, $\text{DTABR}=(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$, $\text{TAR}=\theta/\alpha$); лобно-затылочные градиенты ритмов (ЛЗГ), отражающие их внутрислошарную организацию ($\text{ЛЗГ} = (\text{АСМ ритмов в лобной области} - \text{АСМ ритмов в затылочной области}) / (\text{АСМ ритмов в лобной области} + \text{АСМ ритмов в затылочной области})$) и параметры межполушарной асимметрии (МПА) АСМ и коэффициентов, отражающие межполушарную организацию биоэлектрической активности головного мозга ($\text{МПА} = (\text{АСМ ритмов/коэффициентов ПП} - \text{АСМ ритмов/коэффициентов ИП}) / (\text{АСМ ритмов/коэффициентов ПП} + \text{АСМ ритмов/коэффициентов ИП})$).

Исследование мозгового кровообращения проводили в первые 72 часа заболевания на основании компьютерной реоэнцефалографии с расчетом по методике В.Г. Сергеева и Е.Н. Кисельгова [6] отдельно для каротидного (КБ) и вертебрально-базиллярного бассейнов (ВББ) параметров интегральной оценки церебральной гемодинамики в форме общего периферического сопротивления (ОПСС), пульсового кровенаполнения (ПКН), тонуса сосудов крупного калибра (ТСКК), тонуса сосудов среднего и мелкого калибров (ТССМК).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica 6.0 (StatSoft., USA; серийный номер AXXR712D833214FAN5). Проверку гипотезы на нормальность распределения осуществляли на основании

теста Шапиро-Уилка. Дескриптивная статистика представлена в виде значения медианы и межквартильного размаха. Оценку достоверности различий медиан исследуемых параметров проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для исследования взаимосвязи между качественными параметрами использовали анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Многомерные методы статистики включали кластерный анализ и бинарную логистическую регрессию. Для оценки качества прогностических моделей использовали международную экспертную шкалу М.Н. Zweig, G. Campbell [5]. Верификацию точки отсечения для значений уравнений логистической регрессии с оптимальным соотношением параметров чувствительности и специфичности проводили с помощью ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Летальный исход зафиксирован у 13 (10,8%) пациентов, нелетальный – у 107 (89,2%) больных, среди которых у 48 (40,0%) пациентов имел место относительно неблагоприятный вариант, у 59 (49,2%) – относительно благоприятный.

Использование кластерного анализа позволило выделить 3 типа ЭЭГ-паттерна у исследованных больных: I тип (49 пациентов) характеризовался наименее выраженными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга (ОСМ ритмов δ -диапазона в ПП = 10,9 (7,8; 16,7), ОСМ ритмов δ -диапазона в ИП = 12,6 (8,1; 16,6), ЛЗГ ритмов α -диапазона ПП = -0,292 (-0,471; -0,122), ЛЗГ ритмов α -диапазона ИП = -0,204 (-0,373; -0,095), МПА ритмов δ -диапазона = 0,028 (-0,133; 0,124)); II тип (65 пациентов) отличался билатеральной элевацией медленноволновой активности с ее явным преобладанием в ПП на фоне ипсилатерального снижения ЛЗГ ритмов α -диапазона (ОСМ ритмов δ -диапазона в ПП = 34,5 (23,6; 43,3), ОСМ ритмов δ -диапазона в ИП = 24,0 (18,3; 38,2), ЛЗГ ритмов α -диапазона ПП = 0,082 (-0,056; 0,217), ЛЗГ ритмов α -диапазона ИП = -0,139 (-0,395; 0,058), МПА ритмов δ -диапазона = 0,155 (0,027; 0,315)); у 6 пациентов с III типом ЭЭГ-паттерна выявлена значительная билатеральная элевация медленноволновой активности преимущественно δ -диапазона без доминирования на стороне поражения с тенденцией к акцентуации в ИП на фоне ипсилатеральной инверсии ЛЗГ ритмов α -диапазона и сглаживания зональных различий в ИП (ОСМ ритмов δ -диапазона в ПП = 59,5 (51,4; 66,7), ОСМ ритмов δ -диапазона в ИП = 56,9 (44,1; 64,1), ЛЗГ ритмов α -диапазона ПП = 0,0764 (-0,0004; 0,1589), ЛЗГ ритмов α -диапазона ИП = -0,0937 (-0,1519; 0,093), МПА ритмов δ -диапазона = -0,137 (-0,273; 0,168)).

Частота неблагоприятных вариантов КСИ была статистически значимо выше в группе пациентов со II (13,8% – летальный исход; 58,4% – ОНВ) и III типами ЭЭГ-паттерна (66,7% – летальный исход; 33,3% – ОНВ), тогда как у 83,7% пациентов с I типом ЭЭГ-паттерна зафиксирован ОБВ. Полученные данные свидетельствуют

о значимости дисфункции неспецифических систем мозга в реализации КСИ острого периода МИСИ.

На основании кластерного анализа выделили 3 типа церебральной гемодинамики в ипсилатеральном каротидном бассейне: у 60 пациентов с I типом кровообращения нарушения церебральной гемодинамики были наименее выраженными (ОПСС – 109,00 (99,88; 118,50); ПКН – 0,05 (0,042; 0,06); ТСКК – 1,545 (1,238; 1,86); ТССМК – 0,951 (0,836; 1,083)), наиболее грубыми были изменения у пациентов со II типом гемодинамики (40 больных), который характеризовался явлениями неэффективной церебральной перфузии вследствие элевации ОПСС и ТСКК (ОПСС – 125,50 (113,00; 136,00); ПКН – 0,095 (0,072; 0,111); ТСКК – 1,965 (1,795; 2,448); ТССМК – 0,934 (0,783; 1,030)); III тип церебральной гемодинамики (13 пациентов) отличался изолированным повышением ОПСС и ТСКК (ОПСС – 135,00 (130,00; 144,00); ПКН – 0,064 (0,046; 0,082); ТСКК – 4,830 (4,420; 5,600); ТССМК – 1,290 (1,090; 1,410)).

Частота неблагоприятных вариантов КСИ была статистически значимо выше в группе пациентов со II типом церебральной гемодинамики (12,5% – летальный исход; 55,0% – ОНВ); ОБВ зарегистрирован у 61,7% с I типом и 61,5% пациентов с III типом церебральной гемодинамики, а ЛИ – у 5,0% и 7,7% пациентов соответственно, ОНВ – у 33,3% и 30,8%. Полученные результаты подтверждают значимость инициального уровня дисциркуляции в ипсилатеральном КБ в реализации КСИ острого периода МИСИ. Изменения церебральной гемодинамики в контралатеральном КБ носили вариабельный характер, что не позволяло однозначно оценить их прогностическую ценность.

Установлено, что ангиоспастические типы церебральной гемодинамики в ВББ также статистически значимо ассоциированы с неблагоприятными вариантами КСИ острого периода МИСИ (II тип зафиксирован у 25 пациентов, среди которых у 56,0% – ОНВ, 4,0% – ЛИ; III тип имел место у 13 пациентов, из них у 53,8% – ОНВ, 7,7% – ЛИ), в группе больных с наименее выраженными нарушениями церебральной гемодинамики в ВББ (I тип – 56 пациентов) частота ОБВ составила 64,3%.

Для разработки модели прогнозирования ОНВ КСИ острого периода МИСИ использовали метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов рассматривали качественные, характеризующие данные анамнеза жизни и заболевания (возраст, сопутствующая патология, темп развития очагового неврологического дефицита в дебюте заболевания), и количественные признаки (суммарный балл по шкале инсульта NIH на 1 и 3 сутки заболевания, объем очага поражения по данным компьютерной томографии, параметры интегральной оценки ЭЭГ-паттерна и церебральной гемодинамики).

Высокий показатель правильной переклассификации получен для следующего уравнения логистической регрессии:

$$\beta = -17,515 + 0,435 * V1 + 9,398 * V2 - 8,906 * V3 + 20,342 * V4 + 0,078 * V5,$$

где -17,515 – свободный член (β_0); V1 – ОСМ ритмов

δ -диапазона пораженного полушария; V2 – ЛЗГ ритмов α -диапазона интактного полушария; V3 – МПА АСМ ритмов θ_{10} -поддиапазона; V4 – МПА TAR; V5 – ОПСС в пораженном каротидном бассейне.

Вероятность отнесения обследуемого к первой градации признака (ОНВ КСИ острого периода МИСИ или PRED1) определяли по формуле $PRED1 = 1 / (1 + EXP(-\beta))$, а вероятность его отнесения ко второй (ОБВ КСИ или PRED2) – по формуле $PRED2 = 1 - PRED1$.

Показатель конкордации для данного уравнения составил (97,9%) и достигнутый уровень значимости теста Хосмера-Лемешова ($p = 0,9352$) свидетельствовали о полученной модели и реальных данных соответствии.

На основании ROC-анализа установили, что значение $\beta \geq 0,111$ – оптимальная точка отсечения для прогнозирования ОНВ КСИ острого периода заболевания. Площадь под ROC-кривой составила 0,9786, чувствительность модели – 95,6%, специфичность – 93,1%.

Выводы

1. Интегральные типы электроэнцефалографического паттерна и церебральной гемодинамики в первые 72 часа МИСИ ассоциированы с клинико-социальным исходом острого периода заболевания. Наиболее высокая частота неблагоприятных вариантов клинико-социального исхода (летальный исход и значение 4–5 баллов по шкале Рэнкина на 21 сутки) отмечена в группах пациентов со II (72,2%) и III (100,0%) типами электроэнцефалографического паттерна, II типом кровообращения в ипсилатеральном каротидном бассейне (67,5%), II (60,0%) и III (61,5%) типами гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне.

2. Наибольшей прогностической ценностью в первые 72 часа мозгового ишемического супратенториального инсульта для определения вероятности наступления относительно неблагоприятного клинико-социального исхода в виде значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания обладают параметры, отражающие уровень медленноволновой активности в пораженном полушарии (относительная спектральная мощность ритмов δ -диапазона) и степень дисциркуляции в ипсилатеральном каротидном бассейне (общее периферическое сопротивление).

3. Разработанная модель прогнозирования относительно неблагоприятного клинико-социального исхода острого периода МИСИ (4–5 баллов по шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания) характеризуется высоким уровнем соответствия с реальными данными, высокочувствительна и высокоспецифична, относительно проста в применении, основана на использовании параметров, полученных неинвазивными и экономически доступными методами исследования, а также подтверждает высокую прогностическую ценность сочетанного определения параметров интегральной оценки электроэнцефалографического паттерна и церебральной гемодинамики в первые 72 часа МИСИ. Это обосновывает целесообразность применения данной модели в рутинной клинической практике для оптимизации дифференцированного подхода к проведению лечебных мероприятий у указанного контингента больных.

Список литературы

1. *Burke J.F.* Determining Stroke's Rank as a Cause of Death Using Multicause Mortality Data / J.F. Burke, L.D. Lisabeth, D.L. Brown [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 2207–2211.
 2. *Croom J.* A quantitative EEG method for detecting post clamp changes during carotid endarterectomy / M. Mishra, M. Bandy, R. Derakhshani // *J Clin Monit Comput*. – 2011. – Vol. 25. – P. 295–308.
 3. *Mukherjee D.* Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C. G. Patil // *World Neurosurg*. – 2011. – Vol. 76 (6). – P. 85–90.
 4. *Phan T.G.* Novel application of EEG source localization in the assessment of the penumbra / T.G. Phan, T. Gureyev, Y. Nesterets [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 405–407.
 5. *Zweig M.H.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry*. – 1993. – Vol. 39 (4). – P. 561–577.
 6. *Сергеев В.Г.* Оценка состояния сосудистой системы по результатам топографических исследований / Сергеев В.Г., Кисельгов Е.Н. // *Вестник эпилептологии*. – 2007. – №1 (19–20). – С. 49–62.
-

Сведения об авторе:

Кузнецов А.А., очный аспирант каф. нервных болезней ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 11.10.2013 р.



Б. П. Громовик¹, Л. М. Унгурян²

Ролі аптечних фахівців з погляду соціальної фармації

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Одеський національний медичний університет

Ключові слова: соціальна фармація, соціальні ролі та етичні норми аптечних фахівців, асиметрія інформації.

На підставі дослідження документних потоків у контексті соціальної фармації визначили поля соціальних ролей аптечних фахівців, наслідки нерівномірного розподілу інформації між аптечними фахівцями і пацієнтами. Установили важливість дотримання аптечними фахівцями етичних норм для запобігання появи цих наслідків.

Роли аптечних спеціалістів в аспекте соціальної фармації

Б. П. Громовик, Л. М. Унгурян

На основанні дослідження документних потоків у контексті соціальної фармації визначили поля соціальних ролей аптечних спеціалістів, наслідки нерівномірного розподілу інформації між аптечними спеціалістами і пацієнтами. Визначили важливість дотримання етичних норм аптечними спеціалістами для запобігання цих наслідків.

Ключевые слова: социальная фармация, социальные роли и этические нормы аптечных специалистов, асимметрия информации.

The role of pharmacy professionals in the social aspect of pharmacy

B. P. Gromovik, L. M. Unguryan

Basing on the study of document flows in the context of social pharmacy fields of social roles of pharmacists, effects of uneven distribution of information between the pharmacist and the patient, and the importance of ethical standards of pharmacists were defined.

Key words: social pharmacy, social roles and ethical standards of pharmacists, asymmetric information.

Сучасна аптечна практика перебуває в процесі швидкого розвитку, отже, змінюються соціальні ролі аптечних фахівців (АФ) як професіоналів, котрі сприяють справі зміцнення здоров'я осіб. Зазначений факт не може не викликати зацікавленості у науковців, які працюють у галузі соціальної фармації.

Питання соціальних ролей фармацевтичних фахівців здебільшого досліджували з погляду медичної соціології. Так, з'ясовано особливості розподілу соціальних ролей у фармації в контексті становлення цієї галузі як самостійного соціального інституту [4]. Крім цього, визначено соціальні фактори поведінки надавачів і споживачів фармацевтичних послуг, а також оптимальні форми регулювання їхніх взаємовідносин [1]. Встановлено можливості ролі фармацевта як надавача фармацевтичних послуг [5].

Нині питання про опис аптечної практики як соціального інституту та соціальних ролей АФ остаточно не вирішено.

Мета роботи

Визначення поля соціальних ролей аптечних фахівців у контексті соціальної фармації.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети використали такі методи: інформаційний пошук, спостереження, порівняння, аналіз і синтез.

Результати та їх обговорення

Соціальна фармація є відносно новою науковою концепцією, що фокусується на ролі лікарських засобів (ЛЗ) на рівні особистості, групи (організації) і суспільства і на ролі фармацевтичного фахівця у галузі охорони здоров'я,

а також охоплює різні напрями – від досвіду і сприйняття ЛЗ пацієнтом до національної і міжнародної лікарської (фармацевтичної) політики. На думку M. Schaefer et al. (1992) [10], вона включає правові, етичні, економічні, політичні, соціальні, комунікативні та психологічні аспекти в оцінці ЛЗ з метою сприяння їх безпечному і раціональному використанню.

Важливе значення для розуміння сутності соціальної фармації, на нашу думку, має конкретизація соціальної ролі АФ. Так, соціальна роль АФ – відповідний прийнятим нормам спосіб поведінки людей у системі міжособистісних відносин залежно від статусу чи позиції в суспільстві [4,5]. Прикладом соціальних ролей є професійні ролі.

Виходячи з функцій аптеки, можна виділити три основні професійні ролі АФ: медико-соціальна, торговельна і виробнича [2]. Враховуючи сучасний етап розвитку держави, констатуємо, що на тлі мінімізації виробничої ролі (виготовлення ліків за індивідуальним замовленням здійснює менше ніж 3,5% аптек) торговельна роль АФ домінує над медико-соціальною.

У зв'язку з аналогічним зрушенням парадигми фармацевтичної практики за кордоном виникла необхідність переосмислити і переорієнтувати роль АФ. У 1996 р. у керівному документі ВООЗ з належної аптечної практики для комунальної і госпітальної фармації [8] визначили чотири основні практичні складові, що формують професійні ролі АФ щодо:

- зміцнення здоров'я, профілактики захворювань і досягнення здорового способу життя;
- відпуску і використання ЛЗ;
- самолікування населення;

- впливу на призначення і застосування ЛЗ.

У 1997 р. в доповіді консультативної групи ВООЗ «Роль фармацевта в системі охорони здоров'я. Підготовка майбутніх фармацевтів: опрацювання навчальних програм» запропоновано концепцію «фармацевт семи зірок», тобто визначено сім основних професійних ролей АФ [11]: фахівець, що надає допомогу, уповноважений ухвалювати рішення, контактна особа, управлінець, розпорядник (менеджер), довічний учень, учитель, лідер. Інші автори додають восьму іпостась АФ – дослідник [6]. У 2000 р. концепція «фармацевт семи зірок» ухвалена Міжнародною фармацевтичною федерацією (МФФ) у її програмному положенні «Належна практика фармацевтичної освіти» [7].

У 2011 р. за спільними керівними рекомендаціями ВООЗ і Міжнародної федерації фармацевтів «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг» уточнено чотири основних професійних ролі АФ [9]:

- виготовлення, отримання, зберігання, гарантування безпеки, розподіл, призначення, утилізація та знищення ЛЗ;
- забезпечення ефективної фармакотерапії;
- підтримання і підвищення професійної діяльності;
- сприяння підвищенню ефективності системи охорони здоров'я та громадського здоров'я.

При цьому перша і третя професійні ролі безпосередньо пов'язані з функціонуванням фармації, друга і четверта – не мають інституційної фармацевтичної специфіки, але притаманні АФ уже тому, що їх включили в систему інших соціальних інститутів, передусім охорони здоров'я.

Варто відзначити, що при реалізації професійних ролей АФ виникають протиріччя фінансових і професійних інтересів. Через конкуренцію на фармацевтичному ринку, що постійно зростає, пріоритетними стали завдання фінансово-господарської (комерційної), а не медико-соціальної складової в діяльності аптечних закладів.

Це особливо активно реалізується на тлі невизначеності, що пов'язана з асиметрією інформації, тобто нерівномірним розподілом інформації про специфічні властивості та параметри активності ЛЗ між АФ і пацієнтом.

Саме через асиметрію інформації між учасниками ФО виникають три соціально-економічні та біоетичні наслідки:

- проблема ризику безвідповідальності або морального ризику, тобто недобросовісна поведінка про-

візора, котра полягає у викривленні інформації та характеризується усвідомленим і/або спонукуваним прагненням провізора отримати додаткову вигоду внаслідок наявності АФІ у пацієнта;

- несприятливий відбір – пацієнти змушені купувати ЛЗ невідповідної лікарської форми та неправильного дозування (занадто низького чи високого) або ЛЗ, одночасний прийом яких є небезпечним, а також субстандартні чи фальсифіковані ЛЗ;
 - збільшення трансакційних, тобто додаткових витрат, що виникають унаслідок необґрунтованого придбання дорогих ЛЗ та/або ЛЗ у надмірних кількостях, ЛЗ у ситуації, коли перевагу варто було б віддати нелікарській терапії, а також додаткових витрат на фармакотерапію лікової хвороби, що спричинена поліпрагмазією, дублюванням торгових назв одного лікарського засобу, взаємодією ЛЗ.
- Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є беззаперечне виконання вимог Етичного кодексу фармацевтичних працівників України, у якому відзначено [3]:
- інтереси пацієнта, турбота про його здоров'я мають бути пріоритетними для АФ на протигагу комерційним інтересам продажу ЛЗ і медичної продукції (підрозділ 3.1);
 - АФ повинен діяти відкрито, чесно та об'єктивно, не використовуючи в особистих інтересах чи в інтересах своєї установи необізнаність і непоінформованість пацієнта про ЛЗ та медичну продукцію, не чинити на нього тиску (у будь-якій формі) для їх придбання (підрозділ 3.3);
 - АФ повинен надавати пацієнту всебічну та в доступному вигляді інформацію про застосування, проти-показання, побічні дії лікарських засобів і медичної продукції, навіть усупереч власним чи комерційним інтересам установи (підрозділ 7.3).

Висновки

1. Показали важливість для галузі соціальної фармації досліджень з опису аптечної практики як соціального інституту і соціальних ролей АФ.

2. Виходячи з функцій аптеки та керівних рекомендацій ВООЗ і Міжнародної федерації фармацевтів, визначили поля соціальних ролей АФ.

3. В аспекті нерівномірного розподілу інформації між АФ і пацієнтом проаналізували наслідки протиріччя фінансових і професійних інтересів АФ, а також важливість дотримання етичних норм АФ для запобігання цих наслідків.

Список літератури

1. *Гойдин Я.А.* Взаимоотношение представителей и потребителей фармацевтических услуг на рынке лекарств: автореф. дис. ... к. социол. н.: спец. 14.00.52 «Социология медицины» / Я.А. Гойдин. – Волгоград, 2005. – 26 с.
2. *Громовик Б.П.* Організація та економіка фармації: підручник / Б.П. Громовик, С.І. Терещук, І.Л. Чухрай; за ред. проф. Б.П. Громовика і доц. С.І. Терещук – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 816 с.
3. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://nfau.in.ua/?page_id=2840.
4. *Кузьменко Я.Г.* Распределение социальных ролей в современной фармации: автореф. дис. ... к. социол. н.: спец. 14.00.52 «Социология медицины» / Я.Г. Кузьменко. – Волгоград, 2004. – 24 с.
5. *Фомичева С.Н.* Социальная роль представителя фармацевтических услуг как персонализированная интеграция

- медицины и бизнеса: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.52 «Социология медицины» / С.Н. Фомичева. – Волгоград, 2008. – 24 с.
6. Developing pharmacy practice. A focus on patient care. Handbook [Electronic resource]. – 2006 edition / K. Wiedenmayer, R. S. Summers, C.A. Mackie [etc.]. – WHO with IPF, 2006. – 87 p. – Access mode: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>.
 7. FIP statement of policy on good pharmacy education practice [Electronic resource]. – Approved by FIP Council in Vienna in September 2000. – 8 p. – Access mode: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=188.
 8. Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings. Geneva: WHO, 1996 (WHO/PHARM/DAP/96.1). – 8 p.
 9. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961, 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations © World Health Organization 2011. – 20 p.
 10. Schaefer M. The teaching of social pharmacy/pharmacy administration in colleges of pharmacy with special regard to the situation in Germany / Schaefer M., Leufkens H.G.M., Harris M.F. // J Soc. Admin. Pharm. – 1992. – Vol. 9 (4). – P. 141–148.
 11. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: curricular development [Electronic resource] / Report of the third WHO consultative group on the role of the pharmacist, Vancouver, Canada, 27-29 August 1997. – 49 p. – Access mode: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/who-pharm-97-599.pdf>
-

Відомості про авторів:

Громовик Б.П., д. мед. н., професор, в. о. зав. каф. організації та економіки фармації ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Унгурян Л.М., к. фарм. н., доцент каф. технології лікарських засобів ОНМедУ.

Надійшла в редакцію 28.03.2013 р.



Т. Ф. Музика

Розробка методичних засад з удосконалення організаційно-економічних схем фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Ключові слова:

лікувально-профілактичний заклад, фармацевтичне забезпечення, аптека, медичний працівник, спеціаліст фармації.

Дослідили й обґрунтували організаційно-економічні засади фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів. Залежно від ліжкового фонду, профілю діяльності і форми власності визначили групи для здійснення досліджень. З'ясували особливості організації і виконання фармацевтичного забезпечення у кожній групі. Залежно від групи запропонували різні схеми фармацевтичного забезпечення й обґрунтували критерії для їх вибору. Визначили також критерії для вибору виконавців фармацевтичного забезпечення: обов'язковою є участь спеціалістів фармації, а залежно від обсягу ліжкового фонду і профілю діяльності – аптеки.

Разработка методических основ по усовершенствованию организационно-экономических схем фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений

Т. Ф. Музыка

Исследовали и обосновали организационно-экономические основы фармацевтического обеспечения лечебно-профилактических учреждений. В зависимости от объема коечного фонда, профиля деятельности и формы собственности обозначены группы для проведения исследований. Выявили особенности организации и выполнения фармацевтического обеспечения в каждой группе. В зависимости от группы предложили разные схемы фармацевтического обеспечения и обосновали критерии для их выбора. Определили также критерии для выбора исполнителей фармацевтического обеспечения: обязательное участие специалистов фармации, а в зависимости от объема коечного фонда и профиля деятельности – аптеки.

Ключевые слова: *лечебно-профилактическое учреждение, фармацевтическое обеспечение, аптека, медицинский работник, специалист фармации.*

Elaboration of methodological base for economic-organizing schemes of medical establishments pharmaceutical supply

T. F. Muzyka

The economic-organizing bases of medical establishments pharmaceutical supply have been investigated and substantiated. The groups for studies depending on the volume of bed fund, activities profile and forms of ownership have been formed. The peculiarities of organization and pharmaceutical supply implementation in each group have been found out, different economic-organizing schemes of pharmaceutical supply have been proposed and the criteria for its choice have been substantiated. Also the criteria for implementers choice have been substantiated: obligatory participation of pharmacy specialists and depending on the volume of bed fund, activities profile of pharmacy.

Key words: *medical institution, pharmaceutical supply, pharmacy, healthcare specialist, pharmacy specialist.*

Таблиця 1

Критерії оцінки діяльності ЛПЗ

Критерії	Змістовні аспекти
Форма власності	<ul style="list-style-type: none"> • державна • комунальна • приватна
Метод господарювання	<ul style="list-style-type: none"> • неприбуткові (бюджетні) • прибуткові (госпрозрахункові)
Профіль діяльності	<ul style="list-style-type: none"> • багатопрофільні • монопрофільні • науково-дослідні заклади охорони здоров'я
Обсяг ліжкового фонду	<ul style="list-style-type: none"> • до 100 ліжок • до 500 ліжок • до 1000 ліжок • понад 1000 ліжок
Організаційно-економічна схема виконання ФЗ	<ul style="list-style-type: none"> • за участю аптек лікувальних закладів • із залученням до ФЗ лікарняних чи між лікарняних аптек • на основі прямих угод між ЛПЗ і виробниками фармацевтичної продукції чи оптовими фармацевтичними компаніями без участі аптек із залученням штатних фахівців ЛПЗ • із фармацевтичною освітою, медичних працівників, які призначені адміністрацією ЛПЗ

Вирішення проблеми фармацевтичного забезпечення (ФЗ) лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) потребує розробки організаційно-методичних засад, необхідно також підвищувати ефективність ФЗ відповідно до вимог сучасності. Порушені проблеми є важливими, бо найвагомішою частиною ФЗ є раціональне використання лікарських засобів (ЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП) під час лікувального процесу в стаціонарі [1,2].

В умовах обмеженого фінансування системи охорони здоров'я здійснюють різноманітні дослідження питань ФЗ населення. Дослідження ФЗ ЛПЗ останнім часом не виконували, тому ці питання є актуальними і своєчасними.

Мета роботи

Нині існує декілька організаційно-економічних схем здійснення ФЗ ЛПЗ, застосування котрих не регулюється, тому важливим є обґрунтування їх оптимального вибору для окремого ЛПЗ з обов'язковим визначенням виконавців ФЗ.

Матеріали і методи дослідження

Враховуючи різноманітність ЛПЗ, визначили критерії оцінювання їхньої діяльності, основними серед них є форма власності, метод господарювання, профіль діяльності, обсяг ліжкового фонду, організаційно-економічна схема виконання ФЗ (табл. 1).

Групування досліджуваних ЛПЗ за критеріями оцінювання їхньої діяльності та з'ясування виконавців ФЗ

Групування ЛПЗ				З'ясовані виконавці ФЗ
Група	Вид закладу	Профіль діяльності	Обсяг ліжкового фонду	
I	Державні та комунальні ЛПЗ	а) багатопрофільні; монопрофільні (терапевтичні, хірургічні тощо)	від 100 до 1000 та більше ліжок	Медичні працівники Штатні спеціалісти ЛПЗ із фармацевтичною освітою АЛЗ МЛА, ЛА АП
		б) монопрофільні (терапевтичні, хірургічні, офтальмологічні, ендокринологічні тощо)	від 50 до 250 ліжок	Медичні працівники Штатні спеціалісти ЛПЗ із фармацевтичною освітою АП
II	ЛПЗ науково-дослідних інститутів	Монопрофільні (терапевтичні, хірургічні, ендокринологічні тощо)	від 100 до 250 ліжок	Медичні працівники Штатні спеціалісти ЛПЗ із фармацевтичною освітою АЛЗ ЛА, МЛА АП
III	Госпрозрахункові ЛПЗ	Монопрофільні (терапевтичні, хірургічні, офтальмологічні, ендокринологічні, косметологічні тощо)	від 30 до 250 ліжок	Медичні працівники Штатні спеціалісти ЛПЗ із фармацевтичною освітою МЛА, ЛА АП

На підставі таких критеріїв оцінювання з'ясували, що кожен окремий ЛПЗ має певну специфіку, але серед них є схожі за оціночними критеріями. Тому визначаємо потребу в їх групуванні, що дозволить розширити можливості для вивчення діяльності й узагальнення специфіки ЛПЗ [2,3].

За цими критеріями виконали групування. У результаті виділили три групи, у межах кожної з'ясували можливих виконавців ФЗ ЛПЗ (табл. 2).

До першої групи (I) належать державні і комунальні ЛПЗ, серед них визначили підгрупи:

а) багатопрофільні ЛПЗ з обсягом ліжкового фонду від 100 до 1000 та більше ліжок, що використовують широкий асортимент і доволі велику кількість ЛЗ і ВМП. У таких ЛПЗ виконавцями ФЗ є медичні працівники, спеціалісти фармації, аптеки лікувальних закладів (АЛЗ), лікарняні (ЛА), міжлікарняні аптеки (МЛА), аптечні пункти (АП);

б) монопрофільні ЛПЗ з обсягом ліжкового фонду від 50 до 250 ліжок, де використовується менший асортимент і кількість ЛЗ і ВМП. Виконавцями ФЗ є медичні працівники, спеціалісти фармації, АП.

До другої групи (II) належать науково-дослідні інститути (далі – інститути), на базі яких діють клініки відповідно до профілю діяльності закладу загалом. У клініках інститутів лікують хворих за програмами певної наукової тематики, на базі інститутів відбувається навчання студентів. У цій групі ЛПЗ ФЗ виконується медичними працівниками, спеціалістами фармації, АЛЗ, МЛА, ЛА, АП.

До третьої групи (III) належать госпрозрахункові ЛПЗ різної форми власності, що здебільшого є монопрофільними з обсягом ліжкового фонду від 30 до 250 ліжок. Такі ЛПЗ відрізняються від першої та другої груп за обсягом ліжкового фонду і профілем діяльності. ФЗ у таких закладах здійснюють медичні працівники, спеціалісти фармації або співробітники лікарняних, міжлікарняних аптек, аптечних пунктів.

У подальшому (для дослідження ефективності здійснення ФЗ) виконали аналіз діяльності ЛПЗ у межах кожної зі створених груп.

Як засвідчили наші дослідження, існують особливості ФЗ, що залежать від профілю діяльності, обсягу ліжкового фонду ЛПЗ тощо. Отже, у межах тієї чи іншої групи існують певні відмінності здійснення ФЗ.

Усі ЛПЗ незалежно від організаційно-економічної схеми забезпечення ФЗ повинні мати необхідні матеріально-технічні умови для здійснення цього напрямку діяльності, дотримуватись професійних і кваліфікаційних вимог до виконавців ФЗ із визначенням їхніх функціональних обов'язків, спрямованих на охоплення всього комплексу ФЗ ЛПЗ.

Визначили, що адміністративний персонал ЛПЗ виконує певні функції та посадові дії за усіма напрямками діяльності закладу, в тому числі й організацію здійснення ФЗ. Але спеціальні функції з виконання ФЗ (вхідний контроль і контроль за обігом ЛЗ і ВМП, облік ЛЗ і ВМП, контроль за постачанням ЛЗ і ВМП до кінцевого споживача тощо) представники адміністрації виконувати не можуть.

Це професійні функції, їх належить виконувати спеціалістам у межах тієї чи іншої організаційно-економічної схеми ФЗ ЛПЗ [4,5].

Як засвідчили дослідження, всі названі функції створюють підґрунтя для вирішення адміністрацією ЛПЗ організаційно-економічних питань із ФЗ незалежно від профілю та ліжкового фонду. Тому на наступному етапі досліджень з'ясували критерії для ухвалення рішень із вибору організаційно-економічної схеми ФЗ та проаналізували стан ФЗ ЛПЗ залежно від групування (табл. 3).

Результати досліджень підтверджують, що для кожної групи ЛПЗ важливо мати в штаті спеціаліста фармації, а наявність аптеки залежить від обсягу ліжкового фонду та профілю діяльності [7].

Встановили, що у першій групі державних і комунальних ЛПЗ (підгрупа А) використовується широкий асортимент і доволі велика кількість ЛЗ і ВМП. Це потребує створення належних умов для їх обігу у ФЗ. У таких

Таблиця 3

Рекомендовані організаційно-економічні схеми ФЗ ЛПЗ у межах їх класифікаційних груп

Група ЛПЗ	Організаційно-економічна схема ФЗ	
I	A	За участю аптеки (АЛЗ, МЛА, ЛА) Зарахування спеціалістів фармації до штату ЛПЗ
	Б	Зарахування спеціалістів фармації до штату ЛПЗ
II	За участю АЛЗ, МЛА, ЛА або зарахування спеціалістів фармації до штату ЛПЗ	
III	За участю МЛА, ЛА або зарахування спеціалістів фармації до штату ЛПЗ	

ЛПЗ обсяг ФЗ потребує залучення аптеки та спеціалістів фармації, які були б безпосередніми виконавцями ФЗ у відділеннях. Це, у свою чергу, дасть змогу забезпечити виконання всіх з'ясованих вимог щодо якості ФЗ.

У державних і комунальних ЛПЗ (підгрупа Б) використовується менший асортимент і значно менша кількість ЛЗ і ВМП. Тому ФЗ, за результатами досліджень, можуть виконувати спеціалісти фармації зі штату ЛПЗ у кількості, що необхідна для забезпечення ФЗ, а питання про можливість створення аптеки виноситься на розгляд адміністрації.

Друга група, що включає клініки науково-дослідних інститутів, посідає особливе місце серед ЛПЗ. У цій групі ФЗ передбачає поєднання наукового, навчального та лікувального процесів, а тому виникає необхідність створення умов для здійснення ФЗ спеціалістами, які забезпечували б не тільки обслуговування стаціонарних хворих, але й зазначену специфіку.

Через незначний обсяг ліжкового фонду, асортимент і кількість використовуваних ЛЗ і ВМП у ЛПЗ, що належать до третьої групи, обсяг виконання ФЗ також незначний. Крім цього, госпрозрахункові ЛПЗ самі формують бюджет закладу, тому й виконавців ФЗ визначають самостійно. У цій групі ЛПЗ ФЗ можуть виконувати спеціалісти фармації.

За результатами дослідження, обсяг ліжкового фонду ЛПЗ і профіль його діяльності є визначальними в ухваленні рішення про організаційно-економічну схему ФЗ.

Отже, залежно від профілю діяльності ліжкового фонду ЛПЗ використовується різний обсяг асортименту і кількості ЛЗ і ВМП, у результаті чого виникає різне навантаження на виконавців ФЗ. Це покладено в основу наукових рекомендацій щодо вибору організаційно-економічних схем ФЗ ЛПЗ у межах кожної групи [6,7].

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження визначили, що ЛПЗ може обирати оптимальну організаційно-економічну схему ФЗ залежно від визначених критеріїв. Для ЛПЗ із невеликою кількістю ліжок (від 30 до 250) досить наявності спеціалістів фармації у штаті ЛПЗ із забезпечення ФЗ.

Для ЛПЗ із кількістю ліжок від 250 до 500 необхідна наявність спеціалістів фармації у штаті ЛПЗ або аптеки. У ЛПЗ із кількістю ліжок від 500 та більше виникає необхідність у створенні аптеки й залученні спеціалістів фармації до виконання ФЗ зі штату ЛПЗ.

Науково-дослідні інститути, враховуючи особливості діяльності, можуть як визначати штатних спеціалістів фармації, так і створювати аптеки для здійснення ФЗ їхніх клінік.

Зазначені факти дозволили встановити загальні методичні підходи до вибору схеми ФЗ ЛПЗ. Під час обґрунтування виходили із важливості ефективного здійснення ФЗ ЛПЗ у повному обсязі й необхідності у перерозподілі завдань, що пов'язані із ФЗ.

Висновки

Обґрунтували методичні засади з удосконалення організаційно-економічних схем ФЗ ЛПЗ з урахуванням особливостей ФЗ залежно від ліжкового фонду, профілю діяльності та форми власності.

Визначили три групи ЛПЗ за профілем діяльності, формою власності та обсягом ліжкового фонду. З'ясували, що в межах кожної групи ЛПЗ мають місце особливості організації і виконання ФЗ, у результаті чого виникає різне навантаження на виконавців ФЗ. Тому для кожної групи ЛПЗ запропонували різні організаційно-економічні схеми ФЗ та обґрунтували критерії для їх вибору з огляду на оптимізацію ФЗ ЛПЗ. Застосування такого організаційно-методичного супроводу дає можливість підвищити ефективність ФЗ ЛПЗ і зменшити витрати на його здійснення.

Список літератури

1. *Іванова О.* Аптечная і больничная фармація: проблеми і способи рішення / О. Іванова // Московские аптеки. – 2005. – №6. – С. 3–7.
2. *Лесько І.* Структура госпітального сегмента / І. Лесько, Е. Кунда // Аптека. – 2007. – № 608 (37). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/online/25802/>
3. *Кричківська А.М.* Економіка охорони здоров'я: облік та перерозподіл лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах / А.М. Кричківська, В.Г. Червцова, А.І. Хоменко // Науковий вісник: зб. наук.-техн. пр. Нац. лісотехнічного університету України. – 2007. – Вип. 17. – С. 89–93.
4. *Мурашко А.М.* Розвиток фармацевтичної діяльності в наданні якісної медикаментозної допомоги хворим лікувально-профілактичних закладів в Україні / А.М. Мурашко, Н.М. Печененко // Вісник фармації. – 2010. – №3. – С. 55–57.
5. *Пономарева Л.* Развитие по сценарию западных стран: больничные аптеки нужны [Електронний ресурс] / Л. Пономарева // Фармацевтический вестник. – 2005. – №26 (389). – Режим доступу: <http://www.farmvestnik.ru/cgi-bin/statya.pl?sid=9899>
6. *Толочко В.М.* Дослідження фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів / В.М. Толочко, Т.Ф. Музика, М.В. Зарічкова // Вісник фармації. – 2010. – №4 (64). – С. 62–65.
7. *Толочко В.М.* З'ясування кадрового складу для організації фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів: Метод. рек. / В.М. Толочко, Т.Ф. Музика. – Х.: НФаУ, 2012. – 24 с.

Відомості про автора:

Музика Т.Ф., к. фарм. н., асистент каф. управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Надійшла в редакцію 26.03.2013 р.



І.В. Кочін

Прогнозування рівня захворюваності на математичних моделях при формуванні здорового способу життя

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: математичне моделювання, соціально-гігієнічна сфера способу життя, формування здорового способу життя, захворюваність.

Розробили математико-статистичний метод для отримання багатofакторних математико-статистичних моделей для оцінювання впливу комплексу соціально-гігієнічних факторів способу життя працівників промисловості на рівень захворюваності при формуванні здорового способу життя.

Прогнозирование уровня заболеваемости на математических моделях при формировании здорового образа жизни

И.В. Кочин

Разработан математико-статистический метод для получения многофакторных математико-статистических моделей для оценки влияния комплекса социально-гигиенических факторов образа жизни работников промышленности на уровень заболеваемости при формировании здорового образа жизни.

Ключевые слова: математическое моделирование, социально-гигиеническая сфера образа жизни, формирования здорового образа жизни, заболеваемость.

Prognostication of level of morbidity using mathematical models at forming of healthy way of life

I.V. Kochin

A mathematic-statistical method for the receipt of multivariable mathematic-statistical models for the estimation of influence of complex of socially hygienically factors of way of life of workers of industry on the level of morbidity at forming of healthy way of life was developed.

Key words: mathematical design, socially hygienically sphere of way of life, forming of healthy way of life, morbidity.

Розвиток теорії і практики моделювання, прогнозування соціально-економічних процесів, що формують стан здоров'я, рівень і структуру захворюваності, дозволяє розширити спектр інструментальних методів інформаційного аналізу, вживаних у повсякденній управлінській діяльності керівників органів і закладів охорони здоров'я [2,4,6].

Особливістю сучасного етапу вдосконалення управлінської діяльності керівників галузі охорони здоров'я є те, що має відбутися розуміння, що без об'єктивної та всебічної інформації про повсякденну життєдіяльність населення неможливе формування здорового способу життя (ЗСЖ), збереження і відтворення здоров'я, первинна профілактика захворювань. Однією з найактуальніших проблем збереження і відтворення здоров'я працівників промисловості, що має важливе соціально-економічне значення для розвитку України, є скорочення втрат робочого часу у зв'язку із захворюваністю з тимчасовою втратою працездатності (ЗТВП). Отже, використання закономірностей, що є в отриманих математико-статистичних поліноміальних моделях, котрі апроксимують процес формування впливу комплексу соціально-гігієнічних факторів способу життя (СЖ) на рівень ЗТВП для прогнозування змін показників захворюваності, забезпечує розрахунок оцінки ефекту від планованих заходів щодо формування ЗСЖ [3,5,10].

Мета роботи

Розробити математико-статистичний метод із використанням ідей і методів математичної теорії планування експерименту для отримання багатofакторних математико-статистичних моделей для оцінювання впливу

комплексу соціально-гігієнічних факторів способу життя працівників промисловості при формуванні ЗСЖ на рівень ЗТВП.

Матеріали і методи дослідження

Моделювання системи «Соціально-гігієнічна сфера факторів способу життя (СГСФСЖ) – здоров'я (захворюваність) працівників коксової та хімічної промисловості (КХП)» передбачає використання матеріалів комплексного соціально-гігієнічного дослідження та адекватних математичних методів [6,7,9,13,17,20]. Сутність побудови математичної моделі на основі дослідженої індивідуальної соціально-гігієнічної інформації про процес повсякденної життєдіяльності (спосіб життя) і захворювання з тимчасовою втратою працездатності кожного працівника КХП ґрунтується на деяких правилах збору інформації та її логічної і математико-статистичної обробки, сформульованих у дослідженні. Планувати таке дослідження з метою розробки математичної моделі процесу, що формує рівень захворюваності – це, насамперед, обирати оптимальну схему використання медико-статистичних даних. Такий підхід надає якісно нову можливість отримати необхідну і надійну для прийняття рішень і управлінських дій інформацію про досліджуваний процес при мінімальній кількості медико-статистичних даних. Математичні методи використовуються для підготовки вихідного статистичного матеріалу ще до розрахунків самої математичної моделі на найпершому етапі, зокрема при виборі плану матриці, що задає умови розподілу досліджуваного контингенту працівників КХП на групи відповідно до комбінацій заданих рівнів соціально-гігієнічних факторів СЖ [8,10,14,18].

При медико-статистичному підході до побудови математичної моделі «СГСФСЖ – захворюваність» процес схематично можна подати таким, що складається з двох частин: з одного боку, система соціально-гігієнічних факторів ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$), що формує рівень захворюваності, а з іншого боку, – показники захворюваності, залежність між якими варто визначити за даними дослідження. Ми маємо типовий випадок використання моделі «чорної скрині», коли відомі входи і виходи системи, а іманентні процеси впливу СГСФСЖ на організм працівників КХП залишаються поза увагою дослідження [5,8,15,16,19].

Використання запропонованого методу надає можливість одержати змістовні результати і побудувати багатофакторні моделі для розв'язання таких завдань: 1) оцінити кількісну міру впливу СГСФСЖ на показник захворюваності і, тим самим, розташувати їх у ряд переваги; 2) встановити спрямованість впливу факторів (на збільшення або зниження) на формування показника захворюваності; 3) оцінити кількісний вплив ефектів взаємодії факторів на формування показника захворюваності; 4) використати виявлені закономірності для цілей управління процесами, що формують показники рівня захворюваності, і тим самим перейти до управління процесами формування ЗСЖ [3,4,13,14,18].

Результати та їх обговорення

Використовуючи системний підхід та ідеї і методи математичної теорії планування експерименту, розроблено математичну модель:

$$Y = 9,5 + 3,8 + 5,7 + 1,5 X_1 - 2,5 + 3,8 X_2 + 3,2 + 6 X_3 - 17,5 X_1 X_2 + 17,33 X_1 X_3 - 8,1 X_2 X_3 - 3,43 X_1 X_2 X_3,$$

що кількісно показує формуючий вплив на рівень ЗТВП у випадках на 100 працівників (Y) таких чинників: X_1 – санітарно-гігієнічні умови праці, X_2 – заняття фізичною культурою і спортом (ФКС), X_3 – вік працюючих (І.В. Кочін, 1985, 1990). Формуючи ЗСЖ, тобто змінюючи вплив факторів на різну величину, стає можливим прогнозувати на моделі і зміну рівня ЗТВП. Отже, запропоновано математико-статистичний механізм оцінювання впливу зміни окремих і всього комплексу соціально-гігієнічних чинників на стан здоров'я.

В отриманій моделі відобито усереднений вплив системи соціально-гігієнічних факторів на стан здоров'я. Для того, щоб використовувати виявлені закономірності впливу факторів на формування ЗТВП у прогностичних цілях, розраховувати показники ЗТВП у випадках на 100 працівників, при зміні їх впливу, необхідно натуральні одиниці, в яких вимірюється значення величини кожного фактора, відбити в долях одиниці згідно з прийнятою схемою кодування факторів (табл. 1). Таке кодування визначить, на яку частку одиниці кодованого рівня і

в якому напрямку змінився вплив кожного фактора у порівнянні з початковим станом, тобто до проведення заходів, що спрямовані на формування ЗСЖ і зниження рівня захворюваності [10, 14, 16, 19].

У моделі враховується формуючий вплив комбінацій рівнів факторів на показник ЗТВП, при якому рівні кожного фактора істотно відрізняються один від одного. Так, для оцінювання впливу умов праці на показник ЗТВП відібрані групи працівників КХП, які відрізнялись вмістом середньорічних концентрацій АВ в атмосферному повітрі на робочих місцях принаймні у 2,6 раза (130:50); такі, що займаються систематично ФКС і мають фізично пасивний спосіб життя; групи працівників наймолодшої вікової групи до 25 років і осіб 50 років і старші.

Методичний підхід, заснований на порівнянні показників ЗТВП, котрі сформувались у групах працівників, які суттєво різняться певними характеристиками способу життя (порівняння контрастних груп), дає можливість найповніше з'ясувати закономірності процесу, що формує рівні показників ЗТВП. Подання факторів як системи, використання методології математичного моделювання дозволяє оцінити не тільки силу впливу факторів на формування рівня ЗТВП, але й оцінити формуючий вплив на захворюваність ефекту взаємодії факторів між собою [1,7,8,11,12,20].

У практиці діяльності органів і установ охорони здоров'я, підприємств, профспілкових організацій виникають ситуації, коли необхідно заздалегідь оцінити наслідки оздоровчих заходів на зменшення рівня ЗТВП. При цьому важливо, що заходи, які розробляються і впроваджуються, не усувають повністю впливу негативних факторів, а також повною мірою не сприяють розвитку впливу позитивних факторів на формування рівня ЗТВП до найвищої межі. Зміни у впливі факторів на формування ЗТВП відбуваються на певну величину в межах варіювання факторів від верхнього до нижнього рівня і навпаки. Межами рівнів факторів (верхньою і нижньою) визначено область (факторний простір), всередині якої стає можливим на основі закономірностей, відбитих у математико-статистичній моделі, враховувати показник рівня ЗТВП у випадках на 100 працівників, враховуючи зміни у силі формуючого впливу комплексу соціально-гігієнічних факторів [1,3,6,13,15,19].

Для глибшого розуміння сутності модельованого процесу і методики розрахунків необхідно розглянути математико-статистичний механізм формування показника рівня ЗТВП при знаходженні всіх факторів на основному рівні. Для цього перемножуємо значення коефіцієнтів факторів і їх взаємодій на кодований рівень фактора, на якому він знаходиться. У такому випадку всі фактори, зафіксовані на основному (нульовому) рівні, і перемно-

Таблиця 1

Схема кодування чинників і їхні рівні

Найменування фактора	Код	Рівні фактора		
		верхній + 1	нульовий (основний) 0	нижній - 1
Санітарно-гігієнічні умови праці (вміст ароматичних вуглеводнів (АВ) в атмосферному повітрі на робочих місцях (мг/м ³))	X_1	130 мг/м ³ і більше	90 мг/м ³	50 мг/м ³ і менше
Систематичність занять фізичною культурою і спортом (ФКС)	X_2	систематично	зрідка	не займається
Вік тих, хто працює	X_3	50 років і більше	37,5 роки	до 25 років

жування будь-якого коефіцієнта у факторів, їх взаємодій на нуль і в результаті дає нуль. Показник рівня ЗТВП у випадках на 100 працівників за умови стабілізації всіх чинників на нульовому рівні дорівнює

$$Y = 95,38 + (+ 57,15x_0) + (- 25,38x_0) + (+32,6x_0) + (- 17,15x_0x_0) + (+ 17,33x_0x_0) + (-8,1x_0x_0) + (-3,43x_0x_0x_0) = 95,38 \text{ випадків на } 100 \text{ працівників.}$$

Показник рівня ЗТВП у випадках на 100 працівників при знаходженні всіх факторів на основному рівні відповідає величині вільного члена моделі 95,38 випадків на 100 працівників [3,5,8,15].

Згідно зі змінами на підприємствах КХП, що відбулись після їхньої реконструкції, встановлення технічно і технологічно досконалішого обладнання, що забезпечує вищі параметри безпеки та промислової санітарії, матеріально-технічного переобладнання та розвитку спортивної бази, покращення фінансування і збільшення тренерських кадрів, вживання організаційних заходів із розширення переліку спортивних секцій і збільшення кількості осіб у них. У контрольованих факторах відбулись такі зміни у санітарно-гігієнічних умовах праці: зниження вмісту середньорічної концентрації ароматичних вуглеводнів в атмосферному повітрі робочих приміщень до $61,9 \pm 2,53 \text{ мг/м}^3$, збільшення кількості осіб, які систематично займаються фізичною культурою і спортом до 642 осіб (первинно – 514 осіб) із 5227 працівників підприємств КХП, збільшення середнього віку працівників до $38,6 \pm 1,87$ років. У зв'язку з цим необхідно визначити кодоване положення факторів X_1 , X_2 і X_3 із урахуванням прийнятих для розрахунку моделі рівнів факторів (табл. 1).

Професійний логіко-теоретичний аналіз дозволяє підійти до проблеми визначення кодованого положення контрольованих факторів таким чином. Якщо б концентрація АВ знизилася до рівня ГДК (50 мг/м^3) і нижче, то це відповідало б рівню кодованого положення фактора X_1 , що дорівнював 1. Однак вжиті в результаті реконструкції санітарно-технічні і санітарно-гігієнічні заходи зменшили середньорічну концентрацію АВ в атмосферному повітрі на робочих місцях до $61,9 \pm 2,53 \text{ мг/м}^3$. Для визначення досягнутого рівня концентрації АВ у кодованій формі використаємо формулу:

$$X_1^{\text{код}} = \frac{X_1^{\text{фак}} - 0,5(\max X_1 + \min X_1)}{0,5(\max X_1 - \min X_1)}$$

де: $X_1^{\text{код}}$ – кодоване значення фактичної концентрації ароматичних вуглеводнів в атмосферному повітрі робочих приміщень після реконструкції (у долях одиниці);

$X_1^{\text{фак}}$ – фактичний показник концентрації ароматичних вуглеводнів в атмосферному повітрі робочих приміщень після реконструкції $61,9 \pm 2,53 \text{ мг/м}^3$;

$\max X_1$ – верхній рівень (+1) вмісту ароматичних вуглеводнів в атмосферному повітрі робочих приміщень дорівнює 130 мг/м^3 ;

$\min X_1$ – нижній рівень (–1) вмісту ароматичних вуглеводнів в атмосферному повітрі робочих приміщень дорівнює 50 мг/м^3 ;

0,5 – постійний коефіцієнт.

Згідно з наведеною формулою обчислюємо кодоване значення положення фактора X_1 .

$$X_1^{\text{код}} = \frac{61,9 - 0,5(130 + 50)}{0,5(130 - 50)} = \frac{61,9 - 90}{40} = \frac{-28,1}{40} = -0,703$$

Для визначення фактичного кодованого значення рівня фактора X_2 (ФКС), оскільки для його вимірювання використана порядкова шкала, застосовано інший науково обґрунтований підхід. Виходячи з механізму формування захисно-адаптаційних реакцій організму як реакції-відповіді на фізичне навантаження випливає, що тільки систематичні заняття ФКС створюють і підтримують високий потенціал захисно-приспосовувальних реакцій організму людини, здатний нейтралізувати або послабити несприятливий вплив різноманітних за природою і походженням факторів [1,7,9,11,12,17,20]. У зв'язку з цим обидві групи працівників (таких, які зрідка займаються ФКС, і таких, які зовсім не займаються ФКС) слід розглядати як групи осіб, у яких фізична культура і спорт не використовуються як профілактичний і оздоровчий фактор. З цієї причини визначення фактичного кодованого значення рівня фактора X_2 (ФКС) зводиться до вирахування частки осіб, які систематично займаються ФКС від загальної кількості працівників КХП після розвитку спортивної бази та залучення більшої кількості осіб до занять у спортивних секціях. Якщо б усі 100% із 5227 працівників КХП систематично займалися ФКС, то це відповідало б рівню кодування чинника X_2 (ФКС), що дорівнює +1. Оскільки відбулося збільшення кількості осіб, які систематично займаються ФКС із 514 до 642 осіб, то, згідно з розрахунком, фактичне кодоване значення фактора X_2 дорівнюватиме:

$$5227 \text{ осіб} - (+ 1) \\ 642 \text{ осіб} - X_2^{\text{код}} \quad X_2^{\text{код}} = \frac{642x(+1)}{5227} = +0,123$$

У зв'язку зі збільшенням середнього віку працівників КХП з 37,5 до 38,6 року визначимо значення його кодованого положення, підставивши у формулу відповідні дані згідно зі схемою кодування чинника X_3 (вік працівників):

$$X_3^{\text{код}} = \frac{38,6 - 0,5(50 + 25)}{0,5(50 - 25)} = \frac{38,6 - 37,5}{12,5} = \frac{+1,1}{12,5} = +0,088$$

Визначивши кодоване положення всіх факторів, що становить для X_1 (санітарно-гігієнічні умови праці) -0,703; X_2 (ФКС) +0,123; X_3 (вік працівників) +0,088, обчислимо показник рівня ЗТВП у випадках на 100 працівників (Y) згідно з отриманою математико-статистичною поліноміальною моделлю, підставивши в неї відповідні нові кодовані значення факторів після проведення комплексу заходів із формування ЗСЖ серед працівників КХП.

$$Y = 95,38 + [+ 57,15(-0,703)] + [- 25,38(+0,123)] + [+32,6(+0,088)] + [-17,15(-0,703)(+0,123)] + [+17,33(-0,703)(+0,088)] + [-8,1(+0,123)(+0,088)] + [-3,43(-0,703)(+0,123)(+0,088)] = 95,38 + [(-40,18) + (-3,12) + (+2,87) + (+1,48) + (-1,07) + (-0,09) + (+0,03)] = 95,38 + [(-44,46) + (+4,38)] = 95,38 + (-40,08) = 55,3 \text{ випадка на } 100 \text{ працівників.}$$

Зроблений розрахунок наочно показує, як кількісно змінився показник рівня ЗТВП при зміні впливу комплексу соціально-гігієнічних факторів: з 95,38 до 55,3 випадків на 100 працівників, тобто зниження відбулось на 42,1%. З отриманої математико-статистичної поліноміальної моделі і змістовного соціально-гігієнічного

аналітико-синтетичного аналізу її сутності стає зрозуміла можливість використання моделі для прогностичних розрахунків рівня ЗТВП. Проведення прогностичних розрахунків на основі використання закономірностей, що відбиті у моделі, доводить потенційні можливості профілактичних, оздоровчих, санітарно-гігієнічних, санітарно-технічних і інших заходів у досягненні ефекту: зниження рівня ЗТВП як результат запровадження комплексу соціально-гігієнічних факторів способу життя працівників промисловості, спрямованих на формування ЗСЖ [4,5,12,16,18].

Висновки

1. Отримані результати засвідчують, що досягти значного зниження захворюваності можна, у першу чергу, за рахунок радикального поліпшення умов праці, постійного розвитку матеріально-технічної бази ФКС і залучення до фізично активного СЖ максимальної кількості працівників галузі.

2. Фактор X_3 (вік працівників) є майже некерованим, оскільки доволі змінити віковий склад працівників КХП неможливо. Вікова структура кадрів галузі склалась під впливом загальних демографічних процесів у регіоні розташування підприємств, професійних особливостей характеру праці, процесу підготовки кадрів.

3. Для зміни сили формуючого впливу кожного фактора СЖ потрібні різні за масштабом і вартістю ресурси (кадрові, матеріальні, фінансові, інформаційні, часові). У зв'язку з цим, у першу чергу, необхідний облік реальних ресурсних можливостей, оцінювання ефективності як відношення витрат до ефекту.

4. Виходячи з отриманих на основі моделі результатів дослідження впливу чинника X_2 (ФКС) на формування рівня ЗТВП і враховуючи час, необхідний для розвитку адаптаційно-присосовних реакцій в організмі при фізично активному СЖ, найшвидше досягти профілактичного ефекту, оздоровлення і зниження рівня ЗТВП можна за рахунок організаційних заходів зі збільшення кількості осіб, які систематично займаються ФКС, розвитку оздоровчої і спортивної бази. При цьому матеріальні і фінансові витрати на розвиток і утримання спортивної бази незрівнянно менші, а досягнення оздоровчого ефекту при систематичних заняттях ФКС за часом настає значно швидше, ніж проведення технологічної реконструкції виробництва, однією з цілей якої є створення сприятливіших санітарно-гігієнічних і психофізіологічних умов праці.

5. Слід відзначити, що хоч на працівників КХП і діють різноманітні фактори ушкодження, але від рівня стійкості організму багато в чому залежить реагування на навантаження, захист від ушкоджуючої дії факторів, захворюваність, тривалість хвороби, швидкість і повнота одужання. Тому подальший розвиток і вдосконалення управління процесами, що формують стан здоров'я, може певною мірою ґрунтуватись на побудові й аналізі поліноміальних математичних моделей.

6. Запропонований новий математико-статистичний метод дає широкі можливості у підвищенні ефективності й кількісному оцінюванні управлінських рішень керівників КХП, органів і установ охорони здоров'я.

Список літератури

1. Баранова Н.В. Моделирование влияния системы глобальных сфер внешней среды на формирование здоровья населения / Н.В. Баранова, И.В. Кочин // Шляхи збереження здоров'я населення України на межі тисячоліть: Зб. мат. міжнар. наук.-практ. конф. – К.: Знання, – 2000. – С. 52–54.
2. Кочин И.В. Прогнозирование уровня заболеваемости с помощью метода наименьших квадратов и аппроксимирующей функции экспоненциального вида: метод. реком. / И.В.Кочин. – Запорожье: Коммунар, 1990. – 52 с.
3. Кочин И.В. Моделирование влияния социально-гигиенических факторов на уровень заболеваемости: методические рекомендации / И.В. Кочин. – МЗ УССР, РЦНМИ. – Запорожье: Коммунар, 1991. – 15 с.
4. Кочин И.В. Прогнозирование снижения уровня заболеваемости на математических моделях при формировании здорового образа жизни у работающих отрасли: учебное пособие / И.В. Кочин, В.Ф. Посный, С.Н. Поливода. – Запорожье: ЗИУВ, 1993. – 24 с.
5. Кочин И.В. Моделирование и оценка влияния системы социально-гигиенических факторов на формирование уровня заболеваемости: учебное пособие / И.В. Кочин, В.Ф. Посный, С.Н. Поливода. – Запорожье: ЗИУВ, 1993. – 29 с.
6. Кочин И.В. Основы системного математического моделирования влияния факторов образа жизни на формирование уровня заболеваемости. Социально-экономическая оценка эффекта оздоровления на снижение показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих в промышленности. Проблемы формирования здорового образа жизни: учебное пособие / И.В. Кочин, Л.В. Порада, В.Ф. Посный. – Запорожье: ЗИУВ, 1994. – 68 с.
7. Кочин И.В. Системні дослідження у розробці і проектуванні систем збереження і відтворення стану здоров'я працівників промисловості. Теорія систем і системний аналіз. Соціально-гігієнічні, математичні і економічні аспекти формування здорового способу життя з використанням обчислювальної техніки: навчальний посібник / І.В. Кочин, Л.В. Порада, О.О. Савицька; за ред. проф. М.І. Хижняка. – Запоріжжя: ЗДУЛ, 1997. – 232 с.
8. Кочин И.В. Социально-гигиенические проблемы методологии разработки моделей здорового способа життя (ЗСЖ) і його формування / І.В. Кочин, М.І. Хижняк // Проблемы военного здравоохранения и пути его реформирования: Сборник научных трудов / Мин. обороны Украины. Гл. воен.-мед. упр. Укр. воен.-мед. академия. Под ред. проф. В.Я. Белого. – К.: Логос, 1998. – С. 205–207.
9. Кочин И.В. Математические основы получения и использования многомерных типологий образа жизни в валеологических технологиях / И.В. Кочин, Н.В. Баранова // Шляхи збереження здоров'я населення України на межі тисячоліть: Зб. мат. міжнар. наук.-практ. конф. – К.: Знання, 2000. – С. 54–59.
10. Кочин И.В. Охрана праці та безпека життєдіяльності населення у надзвичайних ситуаціях: навч. посібник / І.В. Кочин, Г.О. Черняков, П.І. Сидоренко та ін. // За ред. І.В. Кочина. – Київ: Здоров'я, 2005. – 432 с.
11. Кочин И.В. Глобальні проблеми екологічного стану в Україні та Придніпровсько-Донецькому регіоні інтенсивної промислової діяльності та деякі шляхи їх розв'язання / Кочин І.В. // Зб. тез доповідей міжрегіональної науково-практичної конференції «Інтеграція національної науки до Європейського наукового простору». – Запоріжжя:

- Видавництво ЗІНТЕІ, 2006. – С. 33.
12. Кочін I.B. Глобальні проблеми екологічного стану і здоров'я населення України та шляхи їх розв'язання / I.B. Кочін, П.І. Сидоренко, Т.М. Гут // Гуманітарний вісник Запорізької державної інженерної академії: Зб. наук. праць / Гол. ред. В.Г. Воронкова. – Запоріжжя: ЗДІА, 2007. – Вип. 28. – С. 123–133.
 13. Кочін I.B. Теорія систем як основа наукового обґрунтування, методологічного і методичного забезпечення моделювання процесу формування здорового способу життя, збереження і відтворення стану здоров'я населення / I.B. Кочін, П.І. Сидоренко, Т.М. Гут // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – №1. – С. 137–140.
 14. Кочін I.B. Моделювання впливу комплексу факторів способу життя на формування рівня захворюваності на основі ідей і методів математичної теорії планування експерименту / I.B. Кочін // Охорона здоров'я України. – 2008. – №4. – С. 49–51.
 15. Кочін I.B. Наукове обґрунтування механізму впливу способу життя на формування здоров'я української нації на фундаментальних основах теорії систем, системного аналізу та концепції стану системи / I.B. Кочін // Запорізький медичний журнал. – 2008. – №5. – С. 152–155.
 16. Кочін I.B. Моделювання і оцінка впливу системи соціально-гігієнічних факторів на рівень захворюваності як інформаційна основа формування здорового способу життя / I.B. Кочін // Україна. Здоров'я нації. – 2009. – №1–2 (9–10). – С. 140–147.
 17. Кочін I.B. Типологічний аналіз на основі багатомірної оцінки соціально-гігієнічної сфери способу життя (методологічні й методичні аспекти) / I.B. Кочін // Запорізький медичний журнал. – 2010. – №4. – С. 117–121.
 18. Кочін I.B. Математичне моделювання впливу системи глобальних сфер зовнішнього середовища на формування стану здоров'я та класифікація населення за способом життя / I.B. Кочін // Хижняк М.І. Концепція «Людина – навколишнє середовище – здоров'я»: Наукові школи Української військово-медичної академії. / М.І. Хижняк–К.: УВМА, «МП Леся», 2011. – С. 142–157.
 19. Кочін I.B. Математико-статистична технологія визначення впливу факторів способу життя на рівень захворюваності з тимчасовою втратою працездатності / I.B. Кочін // Запорізький медичний журнал. – 2012. – №1. – С. 73–77.
 20. Хижняк Н.И. Социально-гигиенические основы получения типологий образа жизни военнослужащих / Н.И. Хижняк, И.В. Кочин // Проблемы военного здравоохранения и пути его реформирования: Сб. научных трудов / Мин. обороны Украины. Гл. воен.-мед. упр. Укр. воен.-мед. академия. Под ред. проф. В.Я. Белого. – Киев: Логос, 1998. – С. 207 - 212.

Відомості про автора:

Кочін I.B., д. мед. н., професор, зав. каф. цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», академік Української академії оригінальних ідей.

Надійшла в редакцію 05.03.2012 р.