Summary

MORPHOFUNCTIONAL STRESS-INDUCED CHANGES IN LUNGS
Koptev M.M., Pidmogilniy Yu.V.
Keywords: lungs, stress, rats.
Respiratory diseases are known as the most widespread pathology among the population in Ukraine. Stress seems to be the key factor contributing to the development of the diseases. The latest medical literature pays much attention to the effect of the stress on the living organisms, however little is known about the effects of stress factors on the lungs, their structure and functioning. This paper presents the analysis of literature devoted to the stress-induced effects on respiratory system in general as well as on the lung morphology in particular. The paper also highlights the morphological and functional changes of rats' lungs structural elements under the immobilization stress.

УДК 616.33-002-085.243

Кострикова Ю.А., Гуцаленко О.А., Пустовойт А.Л., Ярмола Т.И.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

В статье приводятся данные периодической литературы по проблеме длительного (более 1 года) применения ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. Даются объяснения возможных механизмов, лежащих в основе нежелательных эффектов, связанных с изменениями физиологических процессов в результате ятрогенного вмешательства.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гипохлоргидрия, переломы, дефицит железа, гипергастринемия.

Работа является собственной инициативой авторов.

«Что проку от знаний тому, кто, изучив все науки и проникнув в их суть, не извлечет из них пользы?» - гласит древняя индийская мудрость. Необходимость дополнительной информации заставляет нас, практических врачей, посещать научные семинары, симпозиумы, конференции, выписывать новую медицинскую периодическую литературу. Ни для кого не секрет, что в последнее время практическая медицина все более приобретает обывательский оттенок. Как ни грустно об этом писать, но слыша только хорошее о лекарственном препарате очень сложно составить личное объективное мнение, особенно если не можешь оценить отсроченные результаты лечения. В любой дискуссии всегда должны оговариваться все положительные и отрицательные моменты, особенно, когда она касается здоровья и трудоспособности пациента.

Эндрю Четман в своей книге «Проблемные лекарства» пишет об опасности для жизни и здоровья пациента любого лекарственного средства в случае его неправильного назначения и использования вне зависимости от тщательности проведения контроля качества вещества. Другой вопрос заключается в том, что текущий порядок прохождения клинических испытаний лекарственных средств делает невозможным сбор наиболее полных данных об их безвредности до выхода препаратов на фармацевтический рынок. Чаще всего это связано с исключением пациентов, имеющих сопутствующую патологию, и набором для сравнения больных из ограниченных гендерных групп. Домаркетинговые клинические испытания описываются авторами, как «слишком немногочисленные, слишком простые, слишком узкие, слишком усредненные по возрасту и слишком короткие» [1]. Например беременность, детский и пожилой возраст, во многих случаях являются критериями исключения из групп исследования, хотя после начала продажи препарата эти категории населения могут испытывать на себе действие данного лекарственного средства [2]. Женщины составляют приблизительно 60 % населения планеты; возрастная категория детей до 15 лет – около 22%, люди пожилого возраста – около 9%, соответственно, более половины населения мира составляют категорию «частных случаев», которые требуют соблюдения осторожности в лечении, о которых знаний последствий использования терапевтических средств явно не достаточно [3].

Повсеместная зависимость работников здравоохранения в получении сведений о лекарственных препаратах от представителей фармацевтической промышленности очень сильна. Более всего пациенты и медицинский персонал нуждаются в полной непредвзятой сопоставимой информации о лекарствах, но это не всегда выгодно производителям. Вместо предоставления объективных данных для анализа часто акцентируются только положительные аспекты продуктов, а также их конкурентоспособность и упускаются данные о наличии долгосрочных побочных эффектов.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) комментирует взаимоотношения фармацевт-врач-пациент как извечное столкновение интересов между мотивированными стремлениями деятельности предпринимателей – с одной стороны, и общественными, медицинскими и экономическими нуждами врачей и населения отдавать предпочтения и использовать лекарственные средства более целесообразным образом – с другой [4].

Повсеместное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) рождает у работников здравоохранения всего мира растущую обеспокоенность, связанную с возможным наличием определенных рисков их применения, которым до настоящего времени уделялось мало внимания.

Последние два десятилетия в терапии и гастроэнтерологии можно справедливо назвать эрой ИПП. Постоянно расширяются показания и сфера применения этой группы препаратов. Вне сомнения это связано, в том числе и с теми огромными терапевтическими возможностями, которые открылись перед

медиками и напрямую зависят от использования ИПП. Но не следует забывать и об ответственности, которая ложится на плечи врача при назначении любого лечения.

Оговаривая применение ИПП, следует отметить, что их побочные эффекты, как правило, связаны с длительностью терапии более одного года или превышением необходимой дозировки. Кратковременные курсы относительно безопасны и по результатам все тех же домаркетинговых исследований в 1-5 % случаев включают головную боль, диарею, запор, тошноту сыпь и другие симптомы [5].

Целью этой статьи является ознакомление врачей с литературными данными, и ведущими научными тенденциями которые публикуются по проблеме применения ИПП в мировой литературе. Особенно их количество выросло за период 2009-2010 гг. Что примечательно, в основной своей массе эти исследования являются аналитическими а не сравнительными, авторы призывают поменять не лекарственное средство, а подход к его использованию.

Суммируя данные, можно очертить главенствующие направления дискуссий: роль длительного применения ИПП в развитии переломов костей, мальабсорбции железа, бактериальных контаминаций кишечника, гипергастринемии, аллергизации организма, развитии дисплазии и метаплазии слизистой оболочки желудка, феномена кислотного прорыва.

Существуют исследования, в которых показывается связь между длительным использованием ИПП и переломами бедра, запястий, предплечий, позвоночника. При этом риск развития осложнений увеличивается с увеличением дозы препарата и продолжительности воздействия [6; 7; 8; 9]. Но эта связь прослеживается не всеми исследователями. В двух опубликованных работах отсутствовала явная зависимость между применением ИПП и повышением риска перелома бедра без наличия хотя бы одного предрасполагающего фактора: существующего остеопороза или употребления стероидов. Авторы предполагают, что развитие этого осложнения может иметь место только в группах риска [10; 11].

Ранее, при объяснении феномена склонности к переломам после кислотоснижающей терапии, широко использовался термин «остеопорозные», но как позже было установлено, остеопороз не имеет никакого отношения к применению ИПП, а плотность костной ткани не уменьшается, так же как и не подтвердились данные о снижении всасывания кальция в результате лекарственно индуцированной гипохлоргидрии [12; 13]. Несмотря на все эти противоречивые данные, можно предположить, что у некоторой категории предрасположенных лиц могут развиваться переломы, связанные с длительным применением ИПП. Хотя механизмы, лежащие в их основе остаются неизученными, существует несколько гипотез, достойных внимания. Функцию остеолиза в единицах ремоделирования кости (основных структурных единицах) выполняют остеокласты, являющиеся по своей природе гигантскими многоядерными макрофагами костей. Для секреции коллагеназы и кислой фосфатазы, так необходимых при растворении кристаллов гидроксиапатита, с помощью протонной АТФ-азной помпы и карбоангидразы, местно создается зона pH=4. Согласованное функционирование остеобластов и остеокластов обуславливает полное обновление костного кальция за 5-6 лет. Два исследования показали, что омепразол ингибирует резорбцию костной ткани in vitro и in vivo, а это приводит к увеличению плотности кости, и также, как утверждает Targownik с соавторами, увеличивает риск перелома путем блокады восстановления микротрещин и уменьшения прочности. Они отметили, что в редких случаях, заболевания, которые характеризуются врожденным отсутствием вакуольной протонной помпы остеокластов, также сопровождаются остеосклерозом и повторными переломами [8; 12; 13; 14]. Это свидетельствует о том, что ИПП способны оказывать системный блокирующий эффект на протонные помпы других (внежелудочных) локализаций.

Другим фактором может оказаться дефицит витамина B12, всасывание которого нарушается у некоторых пациентов, применяющих ИПП более 1 года. В последнее время установлено важное значение витамина B12 в процессах образования костей и функционирования остеобластов. Дефицит кобаламина также часто связывается с повышенным риском переломов [15].

Несмотря на то, что опасность развития переломов не требует отмены препарата, применение высоких доз ИПП или длительной терапии должно быть ограничено теми случаями, когда риск оправдан необходимостью.

Принимая во внимание эти работы, Управление по контролю продуктов и лекарственных средств (FDA) США в мае 2010 года выпустило предупреждение о возможности повышенного риска развития переломов костей бедра, кисти и позвоночника при длительном применении ИПП. Управление настаивает на использовании этих препаратов в рекомендуемых дозах только 14 дней для лечения рецидивов изжоги, курсами не более трех в течение одного года. Joyce Korvick, заместитель директора по безопасности лекарственных средств подразделения FDA по гастроэнтерологическим препаратам, в своем заявлении отметил увеличение опасности возникновения переломов при приеме ИПП в течение года или дольше, а также при превышении рекомендованных дозировок, в связи с чем настоятельно рекомендовал врачам подбирать по мере возможности предельно малую дозу препаратов или более сокращенный курс терапии, максимально адекватные самочувствию и объективному состоянию больного, учитывая большое количество людей, принимающих ИПП. [16]. Такой была реакция государственной службы, призванной защищать интересы пациентов и практических врачей.

Необходимо отметить, что одной из основных функций соляной кислоты в желудке является защитная. Кислота стерилизует желудочное содержимое, предотвращая попадание в организм, прежде всего чувствительных к действию кислых значений pH, микроорганизмов. Длительное снижение кислотности, по результатам проанализированных источников, может быть связано с повышенным риском возникновения кишечной и системной бактериальной контаминации. После выступления сэра Артура Херста в британском правительстве в 1934 году, призывающем к тому, чтобы люди со сниженной кислотностью не направлялись в тропические страны, получили развитие многие работы о риске инфицирования, связанного с

гипохлоргидрией в результате перенесенной болезни, операции или фармакологической индукции [17]

В недавнем обзоре Dial проанализировал последствия применения ИПП для состояния желудочной защиты. Как подтверждается систематическим анализом и обзором Dial, существует установленная связь между антисекреторной терапией и риском развития Clostridium difficile-ассоциированной диареи а также с сальмонеллезом, шигеллезом и другими кишечными инфекциями [18; 19] В попытках понять последствия применения ИПП внимание исследователей часто акцентируется на pH-зависимом превращении кислотоустойчивых спор в вегетативную форму микроорганизма с последующим патологическим действием.

О первостепенном значении железа в энергетическом обмене бесспорно свидетельствует тот факт, что приблизительно половина ферментов и кофакторов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) являются железосодержащими или требуют его присутствия. Известно, что запасы железа у мужчин значительно превышают таковые у женщин. Превышение составляет 100, а по некоторым данным, даже 200 %. В связи с половыми отличиями необходимо отметить, что 10 % женщин теряют 80 мл крови за цикл, что эквивалентно 30 мг железа. Поскольку абсорбция 1 мг требует присутствия 10-20 мг этого металла в пище, баланс обмена становится очень шатким. При этом нужно учесть, что всасывается только 5-10 % пищевого железа (1-1,5 мг). Соляная кислота желудка и витамин С способствуют переходу пищевого железа во всасываемую, некомплексную форму иона Fe^{+2}. Ускорение транспорта химуса, гиповитаминоз С, гипохлоргидрия и ахилия – повышают риск железодефицита. Дефициту железа присущи также негематологические сидеропенические симптомы, в том числе и изменения слизистых оболочек пищевода, желудка. Механизмы, лежащие в основе этих проявлений, связаны с недостатком железозависимых ферментов, коими являются и оксидазы, принимающие непосредственное участие в формировании поперечных связей в коллагенах. Железо – компонент ферментов системы дыхательной цепи (цитохромов), поэтому его недостаток отрицательно сказывается на состоянии и функционировании чрезвычайно чувствительной к гипоксии эпителиальной ткани. В результате может развиваться глоссит, эзофагит, гастрит. Очень важно понимание нарушений образования коллагена, которое способствует отслойке пораженного эпителия от базальных мембран в глотке, гортани и пищеводе. Снижение активности многих ферропротеинов, уменьшает секрецию соляной кислоты париетальными клетками. Эти нарушения прогрессируют иногда вплоть до ахилии. В половине случаев обнаруживается атрофический гастрит. Это приводит к порочному кругу, так как падение кислотности уменьшает всасывание железа путем нарушения синтеза трансферрина – основного транспортного белка.

В обзорах также часто уделяется внимание возможности развития индуцированного дефицита витамина С. Известно, что аскорбиновая кислота способствует переводу железа в двухвалентное состояние. Поскольку она является нестойкой, ее неполное разрушение происходит уже в желудке, что особенно выражено при ахилии. Известно что физиологически, для всасывания кислого, необходимо присутствие кислых значений pH, а щелочного – щелочных. Поэтому для усвоения и нормального функционирования аскорбиновой кислоты важна соответствующая кислотность. В условиях слабощелочной (а также нейтральной) среды наблюдается гидролиз лактонового кольца витамина С, в результате чего аскорбиновая кислота становится дикетогулоновой, не обладающей свойствами витамина. Учитывая что ИПП изменяют pH просвета желудка, а витамин С неустойчив при слабокислых значениях pH, он утрачивает способность окисления железа и поддержания его в водорастворимой форме. Таким образом, условия всасывания железа могут становиться субоптимальными. К сожалению, нет достоверных исследований, посвященных изучению роли ИПП в развитии железодефицитных состояний, как нет и данных об эффективности применения пероральных препаратов железа для коррекции дефицита во время длительной антисекреторной терапии. Этот вопрос нуждается в тщательной разработке [20].

В составе органических веществ желудочного сока находятся протеолитические ферменты, основную роль среди которых играют пепсины. Для формирования пепсинов из пепсиногенов необходимо прямое влияние соляной кислоты. Оптимальные значения активности протеаз находятся при pH 1,5–2,0. Гастриксин гидролизирует белковые комплексы при pH равном 3,2–3,5. Первые этапы переваривания белков начинаются в условиях полостного пищеварения и заключаются в гидролизе связей между аминокислотами при участии пепсина и гастриксина желудочного сока [21]. При гипоацидных состояниях гастральная фаза переваривания белка существенно тормозится, хотя и не прекращается. Но при этом происходит существенное изменение скорости протеолиза, что проявляется отсрочиванием появления ряда важнейших аминокислот (в частности триптофана и тирозина) в свободном виде. Замедление поступления триптофана снижает скорость синтеза белка в гепатоцитах, а это ухудшает условия усвоения других аминокислот [22].

Длительное лечение ИПП приводит к снижению секреции соляной кислоты, снижению освобождения соматостатина D-клетками, что в итоге проявляется повышением продукции гастрина G-клетками и гипергастринемией. В результате увеличивается масса париетальных клеток, происходит дилятация протоков желез и стимуляция энтерохромаффинных клеток с высвобождением хромогранина и гистамина. Хромогранин А принадлежит к кислым секреторным гликопротеинам, объединенным в семейство гранинов (хромогранинов), которые экспрессируются в эндокринных, нейроэндокринных и нервных клетках. Хромогранин А является маркером опухолей нейроэндокринного происхождения. Его уровень наиболее высок при гастро-энтеро-панкреатических опухолях. Клеточная гиперплазия может приводить к закупорке устья и кистозной дилятации тела желез. Гиперпластические кистозные и полипозные изменения обнаруживаются у 10 % пациентов, принимавших терапию ИПП на протяжении 12 и более месяцев. Это доброкачественная гиперплазия, которая регрессирует с прекращением лечения. Однако, у пациентов с семейным полипозом, дисплазия может прогрессиро-

вать в метаплазию и маскировать развитие аденокарциномы [12].

Феномен отсроченной гиперсекреции, как оборотная сторона подавления кислотопродукции, уже много лет признаваемое основными исследователями, но игнорируемое врачами [23; 24]. Устойчивая гипергастринемия при длительном применении ИПП приводит к повышению желудочной кислотопродукции, проявляющейся после отмены препаратов. Исследование здоровых добровольцев, в течение 8 недель употреблявших эзомепразол в дозировке 40 мг в день, показало развитие симптомов гиперсекпеции соляной кислоты более чем в 40 % случаев после отмены лекарственного средства у ранее бессимптомных испытуемых. В зависимости от дозы и длительности применения ИПП восстановление базальных уровней секреции может занимать от 2 до 3 месяцев. [23]

Некоторые эксперименты демонстрируют увеличение активности пищевых аллергенов в результате ИПП-индуцированного снижения кислотопродукции [24]. Другие исследования показывают повышение проницаемости слизистой оболочки для малых молекул, играющих роль аллергенов. У взрослых пациентов, принимавших ИПП в течение 3-х месяцев, отмечается повышение уровня IgE, что может быть проявлением реакции аллергизации. Существует предположение, что длительная терапия ИПП может играть ключевую роль в развитии эозинофильного эзофагита, так как частота его возникновения значительно выросла с увеличением частоты использования ИПП [25, 26].

Как видно, вопросы существуют и пока нельзя однозначно на них ответить. Эта проблема требует тщательного изучения и доработки. Но также и невозможно отмахиваться от этих работ и результатов как от маловероятных и «мифических», так как никто, кроме практикующих врачей, не несет юридической ответственности за здоровье пациентов.

Литература

1. Scott H.D. Physician reporting of adverse drug reactions: results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project / H.D.Scott, A. Thacher-Renshaw // Journal of the American Medical Association. - 1990. – V. 263, № 13. – P.1785-1788.
2. Garotta F. Safety profile of ceftizoxime: an Italian experience on 14,007 patients / F. Garotta, A.Messa // Journal of Chemotherapy. – 1991. – V. 3, №2. – P. 36-38.
3. Четли Эндрю. Проблемные лекарства / Э.Четли. – Латвия : «Ландмарк», 1998. – 361 с.
4. WHO, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, EUR/ICP/DSE 173, Copenhagen. WHO. 1993
5. Denis M. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions / M.Denis, McCarthy // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – V.26, №6. – P.:624-631.
6. Yang Y.X. Long-term proton pump inhibitor therapy and the risk of hip fracture/ Y.X.Yang , J.D.Lewis, S.Epstein [et al.] // JAMA. - 2006. - V.296. – P.2947–2953.
7. Vestergaard P. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture / P.Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // Calcif Tissue Int – 2006. - V.79. – P.76–83.
8. Targownik L.E. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporotic fractures / L.E.Targownik, L.M. Lix, C.J. Metge [et al.] // CMAJ. – 2008. – V. 179. – P.319–326.
9. Gray S.L. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women / S.L.Gray, A.Z. LaCroix, J.Larso [et al.] //Arch Int Med. – 2010. – V.170. – P.765–771.
10. Kaye J.A. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors / J.A Kaye, H.Jick // Pharmacotherapy. – 2008. – V.28. – P.951–959.
11. Corley D.A. Proton pump inhibitors and Histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients / D.A. Corley, A.Kubo, W. Zhao // Gastroenterology – 2010. – V. 139. P.93–101.
12. Thompson A.B.R. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors / A.B.R. Thompson, M.D. Sauve, N.Kassam // World J Gastroenterol. – 2010. – V.16. P.2323–2330.
13. Targownik L.E. Proton pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss / L.E. Targownik, L.M. Lix, S. Leung // Gastroenterology. – 2010. – V.138. – P.896–904.
14. Ali T. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors / T. Ali, D.N.Roberts, W.M.Tierney // Am J Med – 2009. – V.122. – P.896–903.
15. Merriman N.A. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of Pernicious Anemia / N.A. Merriman, M.E. Putt, D.C. Metz // Gastroenterology. – 2010. – V.138. – P.1330–1337.
16. FDA : Possible Fracture Risk with High Dose, Long-term Use of Proton Pump Inhibitors Labeling changes will include new safety information [Электронный ресурс] – Режим доступа : http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm213377.htm.
17. Larner A.J. Review article: infective complications of therapeutic gastric acid inhibition / A.J. Larner, M.I.R. Hamilton // Aliment Pharmacol Ther. – 1994. – V.8. – P. 579–584.
18. Dial M.S. Proton pump inhibitor use and enteric infections / M.S. Dial // Am J Gastroenterol. – 2009. – V.104, №2. – P.10–16.
19. Leonard J. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression / J. Leonard, J.K. Marshall, P.Moayyedi // Am J Gastroenterol. – 2007. – V. 102. – P.2047–2056.
20. McColl K.E.L. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron / K.E.L.McColl // Am J Gastroenterol. – 2009. – V.104. – P.3–9.
21. Агаджанян Н.А. Основы физиологии человека : Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим спеціальностям / В.И.Торшин, В.М. Власова. – М. : РУДН, 2001. – 246 с.
22. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., 2001. –60 с.
23. Waldum H.L. Rebound hypersecretion of acid from a physiological, pathophysiological and clinical point of view / H.L. Waldum, G. Qvigstad, R. Fossmark [et al.] //Scand J Gastroenterol. - 2010. – V.45. – P.389–394.
24. Reimer C. Proton-pump inhibitor therapy induces acid related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy / C. Reimer, B. Sondergard, L. Hilsted //Gastroenterology. – 2009. – V.137. P.80–87.
25. Murray L.J. Transmucosal gastric leak induced by proton pump inhibitors / L.J. Murray, M. Gabello, D.S. Rudolph // Dig Dis Sci .– 2009. – V. 54. P.1408–1417.
26. Merwat S.N. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis?/ S.N. Merwat, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. – 2009. – V.104. – P.1897–1902.

Реферат

МОЖЛИВІ НАСЛІДКИ ТРИВАЛОГО ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

Кострікова Ю.А., Гуцаленко О.О., Пустовойт Г.Л., Ярмола Т.І.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи, гіпохлоргідрія, переломи, дефіцит заліза, гіпергастрінемія.

В статті наводяться дані періодичної літератури з проблеми тривалого (більш ніж 1 рік) використання інгібіторів протонної помпи з метою лікування кислотозалежних захворювань. Даються пояснення можливих механізмів, що лежать в основі небажаних ефектів, пов'язаних зі змінами фізіологічних процесів в результаті ятрогенного впливу.

Summary

POSSIBLE EFFECTS CAUSED BY PROLONGED APPLICATION OF PROLOPROTON PUMP INHIBITORS
Kostrikova Yu.A., Gutsalenko O.A Pustovoit A.L, Yarmola T.I.
Key words: proton pump inhibitors, hypochlorhydria, fractures, iron deficiency, hypergastrinemia.
The article provides data of periodical literature on long-term (over 1 year) using of proton pump inhibitors for the treatment of acid disorders. We try to explain possible mechanisms underlying the adverse effects associated with changes in physiological processes as a result of iatrogenic intervention.

УДК 616.831-005.1-036

Савосько С.І., Чайковський Ю.Б, Макаренко О.М.

КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

КНУ ім. Тараса Шевченка, біологічний університет, кафедра цитології, гістології та біології розвитку.

КМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра гістології та ембріології.

КНУ ім. Тараса Шевченка, біологічний університет, кафедра загальної імунології та мікробіології.

Інсульт є одною із головних причин смертності населення в багатьох країнах. Геморагічний інсульт зустрічається в 10-20% випадків, проте смертність при ньому вища, ніж при ішемічному. На розвиток геморагічного інсульту впливають різні чинники. Вивчення патогенезу інсульту, особливо повторного, важливо для проведення ефективного лікування пацієнтів із даною церебральною патологією.

Ключові слова: геморагічний інсульт, летальність, патогенез.

Інсульт є однією із головних причин смертності населення європейських країн. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) інсульт посідає третє місце (в деяких країнах друге), поступаючись лише кардіоваскулярним та онкологічним захворюванням. Кількість ішемічних інсультів за останні 10 років в Україні зросла в 1,5 рази [1]. Велика кількість пацієнтів,які вижили, залишаються інвалідами, а у 25-30% таких хворих спостерігаються тяжкі наслідки у вигляді неврологічного дефіциту, інвалідизації із стійкою втратою працездатності [2,3].

Летальність серед хворих, які перенесли ішемічний інсульт (ІІ) впродовж першого місяця захворювання, складає 20-40%. Повторний інсульт в перший рік розвивається лише у 2% пацієнтів, але протягом 5 років зростає до 25-30%. Понад 60% таких хворих залишаються інвалідами.

У випадку геморагічного інсульту (ГІ) зазначені порушення і наслідки більш драматичні. Первинні внутрішньомозкові крововиливи зустрічаються у 10-12% пацієнтів (в Кореї у 31,4%, Саудівській Аравії - 21,4%), проте смертність хворих значно вища. Так, в перший місяць розвитку захворювання кількість летальних випадків досягає 40-80% (з них 50% в перші дві доби). [4]. Повторний інсульт розвивається у 20% хворих в першому ж півріччі після розвитку захворювання. Ще 20% хворих, які перенесли ГІ, за станом здоров'я потребують постійного догляду і не здатні до підтримання самостійного життя. Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що вірогідність тяжкого перебігу захворювання при ГІ більша, про що свідчать значно вищі показники смертності та інвалідизації хворих.

На особливості перебігу та результат ГІ впливає величина крововиливу, локалізація вогнища та ступінь набряку нервової тканини [5]. При цьому спостерігаються виражені структурні пошкодження мозку.

В патогенезі геморагічного інсульту виділяють ряд провідних чинників: гіпертонічну хворобу, порушення структури та цілісності судинної стінки, травмування головного мозку, генетичні чинники, інші. Для перебігу ГІ важливим є розвиток повторних крововиливів, які відзначаються при хірургічному лікуванні цього захворювання [6].

Первинні внутрішньомозкові крововиливи складають понад 70% всіх форм ГІ [7]. В кожному другому випадку причиною внутрішньомозкових нетравматичних крововиливів стає артеріальна гіпертонія, в 10-12% етіологічним фактором є амілоїдна ангіопатія, в 10% випадків – систематичне застосування пацієнтами антикоагулянтів, в 8% розвиток пухлин, всі інші причини складають приблизно 20%.

Вторинні крововиливи в некротизовану мозкову тканину спостерігаються на 1-10 добу розвитку інсульту при формуванні великих та середніх за розміром інфарктів мозку. Часто геморагічна трансформація інфаркту мозку розвивається при неконтрольованому артеріальному тискові та застосуванні при ІІ сучасної реперфузійної (тромболітичної) терапії.

Гіпертонічна хвороба є головною етіологічною передумовою розвитку ГІ у 30-50% пацієнтів [3,7,8,9], а також спричиняє найвищу летальність - 40-80% та значний рівень інвалідизації хворих (75%) [10]. В дослідженнях Дыбкалюка С.В. (1996) головним етіологічним чинником розвитку ГІ вважається гіпертонічна хвороба в поєднанні із атеросклерозом судин головного мозку [11]. В Україні кількість летальних випадків при ГІ досягає 75-90% [12]. Найгостріший перебіг ГІ відзначається при крововиливах в церебральні шлуночки, смертність при цих формах патології складає 85-90% [13].

В Україні досить активно практикується хірургічне лікування ГІ, але доведено, що постоперативна летальність після ГІ становить від 53 до 79% [10]. Крім того, хірургічне лікування ГІ є недопустимим при різко підвищеному артеріальному