

9. Kahrilas P.J. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease / P.J. Kahrilas, T.J. Lee // Thorac. Surg. Clin. – 2005. – Vol. 15. – P. 323-333.
10. Misra U.K. The role of MTJ-1 in cell surface translocation of GRP78? A receptor for alpha2-macroglobulin dependent signaling / U.K. Misra, M. Gonzalez-Gronow, G. Gawdi [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 4. – P. 2092-2097.
11. Sharma B. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux / B.Sharma, M.Sharma, M.K.Daga // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 211. – P. 1706-1710.

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, ПРОТЕИНАЗО - ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2**

*Ю.В. Коханюк*

**Резюме.** У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом типа 2 изучена эффективность комплексной терапии ингибитором протонной помпы, пепсаном и кверцетином. Установлено достоверное устранение нарушений структурно-функционального состояния эритроцитов на фоне снижения протеолитической и фибринолитической активности крови в динамике лечения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет типа 2, протеолиз, фибринолиз, эритроцит, пепсан, кверцетин.

**CORRECTION OF ERYTHROCYTES STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE, PROTEINASE – INHIBITORY SYSTEM AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF PLASMA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2**

*Yu. V. Kohaniuk*

**Abstract.** The effectiveness of the treatment by means of proton pump inhibitor, pepsan and quercetin in patients with gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus type 2 has been studied. A significant elimination of disorders in structural and functional state of erythrocytes against the background of a decrease of blood proteolytic and fibrinolytic activity in the dynamics of treatment was established.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus type 2, proteolysis, fibrinolysis, erythrocyte, pepsan, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.И. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 86-90

Надійшла до редакції 23.10.2013 року

© Ю.В. Коханюк, 2013

УДК 577.175.6:618.176-053.6

*С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко*

**ИНДЕКС СВОБОДНЫХ АНДРОГЕНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

**Резюме.** У 92 девочек 13-17 лет с вторичной аменореей и 54 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом определены уровни тестостерона, сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ), рассчитан индекс свободных андрогенов. Показано, что у девочек-подростков с вторичной аменореей обнаруживается не только нормальный и повышенный, но и сниженный индекс свободных андрогенов. Величина индекса

свободных андрогенов связана с выраженностью гирсутного синдрома, длительностью аменореи, показателями индекса массы тела и временем появления первой менструации.

**Ключевые слова:** вторичная аменорея, девочки-подростки, тестостерон, сексстероидсвязывающий глобулин, индекс свободных андрогенов.

**Введение.** Нарушения менструальной функции (НМФ), возникшие в период пубертата, без надлежащей коррекции могут сохраняться и про-

грессировать в фертильном возрасте, приводя в дальнейшем к бесплодию и акушерским осложнениям. К числу наиболее прогностически небла-

© С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко, 2013

гоприятных НМФ у девочек-подростков относится вторичная аменорея (ВА). Сопоставление результатов профилактических осмотров больших контингентов подростков в 1978-1979 и 2007-2008 годах показало, что за 30 лет распространенность ВА среди девочек увеличилась в 2 раза [1]. Однако вопросы, связанные с гормонально-метаболическим статусом девочек-подростков с ВА с учетом ее клинического полиморфизма в настоящее время изучены крайне недостаточно. Широко распространенным является мнение о том, что к частым причинам возникновения этой формы НМФ относится гиперандрогения. В клинической практике, решая вопрос о наличии или отсутствии у пациентки гиперандрогении с умеренно или слабо выраженными проявлениями андрогенных дермопатий, врач обычно ориентируется на содержание в крови ДГЭА-с, 17-оксипрогестерона, общего тестостерона (Т). В то же время биологической активностью, способностью связываться с рецепторами Т обладает только свободный, не связанный с сексстероидсвязывающим глобулином (ССГ) гормон. В связи с этим в последнее время все шире начинает использоваться индекс свободных андрогенов (ИСА) [2].

**Цель исследования.** Определить индекс свободных андрогенов у девочек-подростков с ВА.

**Материал и методы.** Для реализации поставленной цели обследовано 92 девочки 13-17 лет с вторичной аменореей. Пациентки с ВА были разделены на три группы с учетом характера менструальной функции до обращения к врачу по поводу ВА. Группу I составили больные, у которых ВА возникла с менархе или в ближайшие месяцы после него (n=37), группу II – пациентки, у которых до возникновения ВА имелись НМФ по типу олигоменореи или пубертатных маточных кровотечений (n=45), и группу III – девочки, у которых ВА предшествовал регулярный менструальный цикл на протяжении не менее года (n=10). Корректность такого распределения была подтверждена результатами дискриминантного анализа [3].

У всех обследованных пациенток определялся индекс массы тела (ИМТ) и отмечалось наличие или отсутствие гирсутизма.

Всем больным проводили изучение гормонально-метаболического статуса. Исследования содержания в сыворотке крови уровня ЛГ, ФСГ (реактивы “Алкор” фирмы «Био-Санкт-Петербург», Россия) и лептина (реактивы фирмы DRG Instruments GmbH, Германия) выполняли иммуноферментным методом, эстрадиола, тестос-

терона, ССГ - радиоиммунохимическим методом (установка «Наркотест», реактивы фирмы «Иммунотех», Чехия), глюкозы, 17-КС, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов – ферментативным методом. Рассчитывали ИСА по формуле:

$$\text{ИСА} = (\text{Т}/\text{ССГ}) * 100 \text{ у.е.},$$

где у.е. – условные единицы.

Группу контроля (ГК) составили 54 здоровые девочки того же возраста с регулярным менструальным циклом без клинических проявлений гиперандрогении. Забор крови у них осуществляли на 5-7-ой день цикла.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы углового преобразования Фишера (φ) и Вилкоксона-Манна-Уитни (u), для определения характера взаимосвязей между показателями – метод корреляционного анализа с определением коэффициента парной корреляции.

У всех законных представителей больных с ВА и подростков из ГК, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста получено информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Как показали результаты исследования, у здоровых девочек уровень Т колебался в пределах 2,61-2,95 (M±SD) нг/мл, ССГ – 36,22-81,78 нмоль/л, величина ИСА находилась в пределах 3,78-8,68, в среднем 4,34±0,28 у.е. У девочек с ВА концентрация Т в крови превышала показатели ГК, но следует отметить, что это было обусловлено более высокими показателями Т у девочек во II и III группах (таблица). Содержание ССГ в сыворотке крови у пациенток с ВА не отличалось от показателей ГК.

Установлено, что только 45,7 % больных с ВА имели нормальные показатели ИСА, почти у каждой четвертой (22,8 %) пациентки определялся низкий ИСА и у каждой третьей (31,5 %) – высокий.

Анализ абсолютных значений ИСА у обследованных пациенток выявил достоверное превышение данного показателя у больных с ВА по сравнению с контрольными данными (9,32 и 4,34 соответственно,  $P_u < 0,000003$ ). Следует отметить, что у девочек-подростков из групп I и III величина ИСА не отличалась от показателей в контроле, в

Таблица

Содержание крови Т и ССГ у девочек-подростков с ВА, M±SD

	Т, нг/мл,	$P_u$	ССГ, нмоль/л	$P_u$
Группа I	3,12±0,99*	0,1548	52,00±28,28	0,2101
Группа II	3,47±1,59*	0,00013	53,00±31,20*	0,1713
Группа III	3,47±1,76*	0,0278	91,10±38,44*	0,6438
ГК	2,78±0,17		59,00±22,78	
ВА	3,12±1,43*	0,0003	53,30±31,54*	0,2319

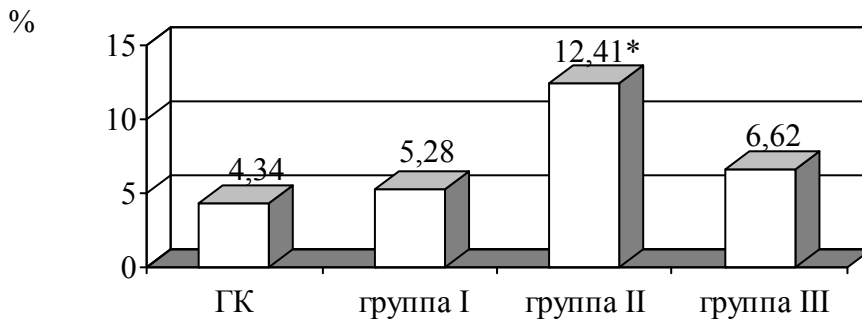


Рис. 1. Величина ИСА у девочек-подростков

Примечание. \* -  $P_u < 0,000009$  по сравнению с ГК и группы I

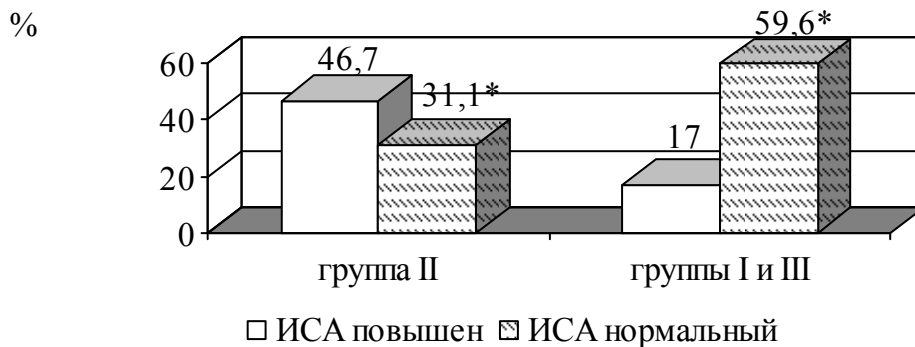


Рис. 2. Частота различных уровней ИСА у девочек с ВА

Примечание. \* -  $P_u < 0,05$

то время как у пациенток группы II значение ИСА достоверно превышало показатели здоровых девочек и больных других групп с ВА (рис. 1).

Результаты анализа частоты различных уровней ИСА свидетельствовали о том, что у больных группы II повышенные значения ИСА регистрировались более чем в 2,5 раза чаще, а нормальные – реже, чем у девочек-подростков с ВА в других группах.

Необходимо подчеркнуть, что у девочек с ВА с низкими показателями ИСА выраженных проявлений гирсутизма зарегистрировано не было, в то время как при нормальных значениях ИСА выраженные проявления гирсутизма имели место у 8,3 % пациенток, а при повышенных значениях ИСА – в полтора раза чаще (12 %;  $P_f < 0,05$ ).

Своевременное менархе имело место лишь у 73,5 % девочек с ВА, позднее менархе регистрировалось у 22,5 % больных и у 3,6 % первая менструация началась в возрасте до 11 лет. У пациенток с низкими и нормальными показателями ИСА чаще наблюдалось позднее менархе (в 15 лет и позже) чем у больных с повышенными значениями данного индекса (29,8 % и 8,0 % соответственно,  $P_f < 0,05$ ). У больных с ВА продолжительностью более года, которая наблюдалась у каждой пятой пациентки, по сравнению с больными ВА длительностью шесть месяцев, регистрировавшейся у 28,9 % обследованных, чаще имело место снижение ИСА (41,2 % и 20,8 %

соответственно,  $P_f < 0,05$ ). Только у 54,2 % больных с ВА ИМТ соответствовал нормативным показателям, почти у каждой пятой пациентки имел место дефицит массы тела (22,9 %), с такой же частотой регистрировались избыточная масса тела и ожирение. У девочек с ВА с избыточной массой тела и ожирением ИСА был в 4 раза чаще повышен, чем у пациенток с нормальными или сниженными показателями ИМТ (73,6 % и 17,4 % соответственно,  $P_f < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что в группе I выявлялась отрицательная умеренная корреляционная связь между ИСА, индексом свободного эстрадиола ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,018$ ) и положительные связи между ИСА и ИМТ ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ), инсулином ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,004$ ), и лептином ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,03$ ).

В группе II определялись отрицательные корреляционные связи между ИСА и индексом свободного эстрадиола ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,0004$ ) и холестеринем липопротеидов высокой плотности ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,04$ ) и положительные корреляционные связи между ИСА и ИМТ ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ), инсулином ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ), ЛГ ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,02$ ), и лептином ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,004$ ).

В группе III отсутствовали корреляционные связи между ИСА и исследованными показателями гормонально-метаболического статуса.

На гиперандрогению, как на один из ведущих факторов, вызывающих нарушения менстру-

альной функции в период пубертата, указывает большое число современных авторов [4-5]. Однако в последние годы появились данные о необходимости учета низкого уровня тестостерона в формировании и продолжительности вторичной аменореи [6], с чем совпадают полученные нами данные о частоте различных уровней ИСА.

Низкий уровень андрогенов в сыворотке крови может быть следствием гипогонадотропного гипогонадизма [6] или снижения функционального резерва яичников [7]. ИМТ также может влиять на уровень андрогенов. В ряде случаев при резко возникшем дефиците массы тела формируется нарушение конверсии андрогенов в эстрогены [8], что может проявляться гиперандрогенией. Но гораздо чаще причиной повышения уровня тестостерона являются возникающие при избыточной массе тела и ожирении гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [9], что согласуется с выявленными нами положительными корреляционными связями между ИСА и ИМТ, ИСА и инсулином у больных в I и II группах. В литературе последних лет приводятся данные о стимулирующем влиянии лептина на стероидогенез [10], с чем совпадают полученные нами данные о наличии положительной корреляционной связи между ИСА и лептином. Наличие отрицательной корреляционной связи между ИСА и холестерином липопротеидов высокой плотности соответствует сведениям о состоянии липидного обмена при СПКЯ [11], что свидетельствует о возможном формировании данного синдрома у обследованных больных.

Хорошо известно, что андрогены во многом определяют характер распространения оволосения и его интенсивность [12]. Это объясняет высокую распространенность выраженных проявлений гирсутизма у больных с повышением ИСА и согласуется с обнаруженной Hertweck S.P. с соавторами [2] положительной корреляционной связью между числом баллов гирсутизма по Ферриман-Галвею и ИСА.

#### Вывод

Таким образом, у девочек-подростков с вторичной аменореей обнаруживается не только нормальный и повышенный, но и сниженный индекс свободных андрогенов. Величина индекса свободных андрогенов связана с выраженностью гирсутного синдрома, длительностью аменореи, показателями индекса массы тела и временем

появления первой менструации. В связи с этим при обследовании подростков с вторичной аменореей целесообразным является определение индекса свободных андрогенов.

#### Литература

1. Поширеність розладів функції статеві системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова, В.В. Перевозчиков [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 2010. – № 6. – С. 94-96.
2. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls / S.P. Hertweck, J.L. Yoost, M.E. McClure [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 300-304.
3. Пат. А.с. 40961, UA. Математична модель визначення клінічних варіантів вторинної аменореї у дівчат-підлітків / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова (UA). – № 41205; заявл. 12.09.11; опубл. 15.11.11, Бюл. № 25.
4. Laroche E. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls / E. Laroche, L. Bricaire, S. Christin-Maitre // Arch. Pediatr. – 2013. – Vol. 20, № 7. – P. 817-822.
5. Wiksten-Almströmer M. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors / M. Wiksten-Almströmer, A.L. Hirschberg, K. Hagenfeldt // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – Vol. 87, № 11. – P. 1162-1168.
6. Трифонова Е. В. Оптимизация диагностики и лечения девочек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом: автореферат дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец.: 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е.В. Трифонова. – М., 2009. – 25 с.
7. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve / N. Gleicher, A. Kim, A. Weghofer [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 1084-1091.
8. Андреева В. О. Состояние репродуктивной системы у девочек-подростков при нервной анорексии: автореферат дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук: спец. 14 00 01 «Акушерство и гинекология» / В.О. Андреева. – Ростов-на-Дону, 2008. – 46 с.
9. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // Endocr. Rev. – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 981-1030.
10. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and leptin interaction in human cultured lutein granulosa cells steroidogenesis / M. Karamouti, P. Kollia, A. Kallitsaris [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 4. – P. 1444-1450.
11. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / R.A. Wild, M. Rizzo, S. Clifton [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, № 3. – P.1073-1079.
12. Гродницкая Е.Э. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Акуш. и гинекол. – 2012. – № 4/1. – С. 87-90.

### ИНДЕКС ВІЛЬНИХ АНДРОГЕНІВ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ

С.О. Левенець, Т.А. Начьотова, В.А. Бондаренко

**Резюме.** У 92 дівчаток 13-17 років із вторинною аменореєю і 54 дівчаток того ж віку з регулярним менструальним циклом визначені рівні тестостерону, сексстероїдв'язуючого глобуліну (ССГ), розрахований індекс вільних андрогенів. Показано, що в дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю виявляється не тільки нормальний і підви-

шений, але і знижений індекс вільних андрогенів. Величина індексу вільних андрогенів пов'язана з вираженістю гірсутого синдрому, тривалістю аменореї, показниками індексу маси тіла і часом появи першої менструації.

**Ключові слова:** вторинна аменорея, дівчатка-підлітки, тестостерон, секстероїдзв'язуючий глобулін, індекс вільних андрогенів.

## FREE ANDROGEN INDEX IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

*S.A. Levenets, T.A. Nachotova, V.A. Bondarenko*

**Abstract.** In the study group of 92 girls aged 13 to 17 years with secondary amenorrhea (SA), and the control group of 54 age-matched girls with regular menstrual cycle, the levels of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) have been estimated; free androgen index (FAI) has been calculated. Not only normal or increased FAI values, but also low FAI levels have been found. The FAI value was connected to the intensity of hirsutism syndrome, the duration of amenorrhea, the values of the body weight index and the menarche date.

**Key words:** secondary amenorrhea, adolescent girls, testosterone, sex hormone-binding globulin, free androgen index.

SU "Institute of Child and Adolescent Health of NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 90-94

Надійшла до редакції 04.10.2013 року

© С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко, 2013

УДК 616.216-002-053.2-092

*С.А. Левицька*

## РОЛЬ РЕСПІРАТОРНИХ ПАТОГЕНІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У 216 дітей, хворих на гострий і хронічний гнійний синусит, вивчений видовий склад та популяційний рівень порожнинної мікрофлори середніх носових ходів. Встановлено, що етіологічними чинниками у 21,23 % випадках гострого і 7,55 % випадках хронічного гнійного синуситу є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. Розвиток хронічного запального процесу в навколоносових пазухах супроводжується зменшенням етіологічної значимості респіраторних патогенів і домінуванням

стафілокової флори. У випадках гострого запального процесу в навколоносових пазухах респіраторні патогени виявляють синергізм із факультативними резидентами верхніх дихальних шляхів, у той час як при хронічному синуситі взаємовідносини між представниками «великої трійки» і домінуючою стафілоковою флорою є антагоністичними.

**Ключові слова:** гострий і хронічний синусит, респіраторні патогени.

**Вступ.** Основними збудниками гострого запального процесу в навколоносових пазухах (ННП) є «велика трійка», або основні респіраторні патогени: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* [4].

Висока частота висівання респіраторних патогенів в абсолютно здорових дітей дозволила вважати вказані мікроорганізми частиною нормальної назофарингеальної флори періоду новонародженості [10]. Колонізація представниками «великої трійки» відбувається з певною періодичністю і з певними проміжками часу, але до 12 місяців життя в носоглотці близько 70 % дітей персистує від одного до трьох респіраторних патогенів [7]. Загальний популяційний рівень цих мікроорганізмів у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів різко збільшується під час респіраторних вірусних інфекцій із наступним розвитком бактеріального синуситу [5].

Якщо «велика трійка» респіраторних патогенів відповідальна за розвиток більшості випадків гострого синуситу, то домінуючим мікроорганізмом, що викликає загострення хронічного запального процесу в ННП є золотистий стафілокок, здебільшого метицилін-резистентний [9].

Зменшення етіологічної ролі респіраторних патогенів у розвитку запальних процесів ННП може опосередковано вказувати на безконтрольне і широке застосування антибактеріальних препаратів, наслідком якого є загибель мікроорганізмів із невеликою кількістю факторів патогенності і низькою резистентністю та формування дисбактеріозу верхніх дихальних шляхів і заселенню біотопу більш вірулентною та резистентною до лікування мікрофлорою [6].

**Мета дослідження.** Вивчити роль основних респіраторних патогенів у розвитку гострих і хронічних синуситів у дітей.

© С.А. Левицька, 2013