

ДВНЗ “ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ”

# ВІСНИК

## НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

**науково-практичний журнал**

Заснований у грудні 1993 р.  
Виходить 4 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію:  
серія KB № 264 від 10.12.1993 р.

Рекомендовано до видання вченою  
радою ДВНЗ “Тернопільський держав-  
ний медичний університет імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України”  
(протокол № 1 від 30.08.2012 р.)

Журнал включено до Переліку наукових  
фахових видань України,  
в яких можуть публікуватись  
результати дисертаційних робіт  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата та доктора наук (додаток  
до Постанови Президії ВАК України від  
09.06.1999 р. № 1 – 05/7). Перереєст-  
ровано Президією ВАК України в 2010 р.

**Засновник і видавець:**  
ДВНЗ “Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

**Адреса редакції:**  
Журнал “Вісник наукових досліджень”  
Майдан Волі, 1  
м. Тернопіль, 46001  
УКРАЇНА

**Шеф-редактор – Жулкевич І. В.**  
**Секретар – Лісовенко О. П.**  
**Комп’ютерна верстка – Яскілка З. В.**

© “Вісник наукових досліджень”  
науково-практичний журнал, 2012

- .. **Огляди і власні дослідження**
- .. **Внутрішні хвороби**
- .. **Досвід викладання**
- .. **Хірургія**
- .. **Гінекологія**
- .. **Експериментальні дослідження**
- .. **Матеріали науково-практичної конференції  
“Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства  
та гінекології” 20–21 вересня 2012 року  
м. Тернопіль**

# 3<sub>(68)</sub>

## ЗМІСТ-CONTENTS

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мисула Ю. І. ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ ..... 4

Пентелейчук Н. П. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ТОПОГРАФІЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ ..... 8

Гришук М. І. ВПЛИВ ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ РОСЛИН НА ЕКОСИСТЕМУ І ЛЮДИНУ ..... 11

Семенюк Т. О. КЛАПАНИ СЕРЦЯ: ОСНОВНІ МОМЕНТИ ЇХ РОЗВИТКУ, МІКРОСКОПІЧНА БУДОВА ТА ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ ..... 14

## ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ

Марценюк В. П., Сельський П. Р. ОБҐРУНТУВАННЯ ОБ'ЄКТИВНОСТІ СЕМЕСТРОВОГО ТЕСТУВАННЯ ТА ОБ'ЄКТИВНОГО СТРУКТУРОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ІСПИТУ (ОСКІ) ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАТЬ ТА ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК З ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ .... 18

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Бількевич Н. А. ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ФОТОМОДИФІКОВАНОГО ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ Й АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ ..... 21

Погорелов В. М., Брек В. В., Денисова С. В., Волкова І. В. ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ..... 24

Малик Ю. Ю. АНОМАЛЬНО РОЗТАШОВАНІ СТРУНИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЯК ПРОЯВ СПОЛУЧНО-ТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ ..... 28

П'ятночка І. Т., Корнага С. І., П'ятночка В. І. ПАТОМОРФОЗ ЦИТОЛОГІЧНОГО СКЛАДУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ..... 32

Скрипник Н. В. РОЛЬ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ ТА ГІПОТИРЕОЗУ В РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ..... 35

Боровик І. О., Гевко С. Р., Пастернак А. М., Бородох І. І., Войтович Л. В. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ..... 40

Перцева Т. О., Фесенко О. В. ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАННЯМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ

СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ..... 42

## ХІРУРГІЯ

Чурпій І. К. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ ..... 50

Авдєєв О. В. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ БІОТРИТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ В ЮНАКІВ ..... 52

Нечай О. Р., Бандрівський Ю. Л., Гнідь Р. М., Бандрівська Н. Н. НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ В ПРАЦІВНИКІВ СІРЧАНОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ..... 55

Лебідь О. І. СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ..... 57

Ішков М. О. СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВЕРХІВКОВОГО ПЕРІОДОНТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ НА ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДНІЙ ОСНОВІ "ДІОКСИЗОЛЬ" ..... 59

Левандовський Р. А. УМОВНО-ЗНІМНИЙ ПРОТЕЗ НА ІМПЛАНТАТАХ ПРИ СКЛАДНІЙ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ ..... 61

## ГІНЕКОЛОГІЯ

Лісяна Т. О., Пономарьова І. Г., Добровичська Л. І., Коблош Н. Д. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕКОЛОГІЇ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ЖІНОК З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ..... 65

Борис О. М. ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СИРОВАТКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПІДГОТОВКИ ДО ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН-ЦИТРАТОМ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ ..... 70

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мисула І. Р., Суховолец І. О. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАРОДОНТИТУ В ТВАРИН З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ ..... 75

Велика А. Я., Пішак В. П., Роговий Ю. Є., Мацьопа І. В. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТІОБАРБІТУРАТ-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ ТА ПРОДУКТІВ ОКИСНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ТЛІ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ ..... 78

Мерецький В. М. МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ..... 81

- Сатурська Г. С. НЕГАТИВНІ ХРОНОТРОПНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ НА ЕНДОГЕННИЙ І ЕКЗОГЕННИЙ АЦЕТИЛХОЛІН У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ..... 85
- Л. В. Шкробот МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБУДОВИ СУДИН ТОНКОЇ КИШКИ І СЕЛЕЗИНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ..... 88
- Галицька-Хархаліс О. Я., Герасимюк І. Є., Флейкей Н. В. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ТА СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРІЙ НИРОК У ЩУРА В НОРМІ ..... 91
- Олешук О. М., Шевчук О. О., Ніколаєва В. В. ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ПЕЧІНЦІ ..... 94
- МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ  
 “МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ,  
 АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ”  
 20–21 вересня 2012 року  
 м. Тернопіль
- Федорців О. Є., Щербатюк Н. Ю., Горішний І. М. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ ДИСГАРМОНІЙНОГО ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ ОЦІНКИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ..... 98
- Тітова Н. С., Самсоненко В. І., Дзікевич Л. О. ДЕЗАДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА ТЛІ ПОСТГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС ..... 103
- Левицький П. Р. ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА АДАПТАЦІЙНІ ПРОЦЕСИ У МОЛОДИХ ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ З РІЗНИМ РІВНЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ..... 105
- Починок Т. В., Пономарева Г. В., Фік Л. О., Веселова Т. В. ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ..... 108
- Волошин М. А., Матвейшина Т. М. ВНУТРІШНЬО-УТРОБНА ДІЯ АНТИГЕНУ ЯК ФАКТОР, ЩО СПРИЯЄ РОЗВИТКУ АЛЕРІЧНО-ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ..... 111
- Левенець С. О., Начьотова Т. А., Кашкалда Д. А., Бондаренко В. А. ВПЛИВ ДЕЯКИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ З ВТОРИННОЮ АМЕННОРЕЄЮ ..... 115
- Павлишин Г. А., Слободян О. І. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ СОННОЇ АРТЕРІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ..... 118
- Одарчук І. В. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ..... 120
- Шульгай О. М., Кабакова А. Б., Лобода В. Ф., Кінаш М. І. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “МІКРАЗІМ” У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ЦИКЛІЧНОГО АЦЕТОНИЧНОГО БЛЮВАННЯ В ДІТЕЙ ..... 122
- Купріянова Л. С. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ ..... 125
- Боярчук О. Р. ІМУНОКОРЕГУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ..... 127
- Синенко О. А. МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ УСПІШНОЇ ЛАКТАЦІЇ У ЖІНОК СІЛЬСЬКОЇ МІСЦЕВОСТІ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, ЯКІ МАЮТЬ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО ДВОХ РОКІВ ..... 130
- Чайковська Г. С., Гнатейко О. З., Лук’яненко Н. С. КЛІНІЧНИЙ ТА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАН ЗДОРОВ’Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ З РІЗНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАБРУДНЕННЯ ..... 132
- Федорців О. Є., Голяк М. В., Корицький Г. І., Крупей В. Я. МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ ..... 135
- Беш Л. В., Новікевич С. З., Задворна О. І., Оліярник Л. Ю. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СТРУКТУРИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ДО РОСЛИННОГО ПИЛКУ ..... 138
- Черненко Л. М. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ ..... 141
- Сторожук І. В., Хромих К. В., Шаламай М. О., Анрікевич І. І., Однорогова Г. Г. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ L – КАРНІТИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ..... 145
- Сенаторова Г. С., Логвінова О. Л., Галдіна І. М. МЕДИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СОЦІАЛЬНО-БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ ..... 148

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування. Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу “Вісник наукових досліджень” посилання на журнал обов’язкове.

Підп. до друку 31.08.2012. Формат 60 x 84/8.  
 Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 191.  
 Видавець і виготівник  
 ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”.  
 Україна, 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1.  
 Відпов. за зміст редакції ДКН 215 від 16.06.2015р

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.898.29

©Ю. І. Мисула

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ – Основним методом лікування шизофренії у більшості пацієнтів залишається довгострокова медикаментозна терапія. При відносно тривалому лікуванні шизофренії існує два завдання: 1 – попередження рецидивів, більшість з яких розвивається унаслідок недотримання пацієнтом режиму і схеми лікування, 2 – уміння справлятися з резидуальною симптоматикою, котра включає негативні та когнітивні порушення, і дефіцитом соціальних навиків. Вважається, що за рахунок кращої переносимості препарату, сприятливої дії на негативну симптоматику і нейрокогнітивний дефіцит можна повернути людину, що вперше перенесла психоз, у звичне для неї соціально-професійне середовище з найменшими втратами, підтримувати надалі на досить високому рівні якість життя, скоротити число загострень і дороговартісних повторних госпіталізацій. Психофармакотерапія, особливо атипівними антипсихотиками, зменшує вираженість нейрокогнітивних дисфункцій. Існують дані про те, що атипівні антипсихотики покращують показники нейрокогнітивного тестування незалежно від редукції психопатологічних розладів. Основним завданням сучасної терапії хворих на шизофренію є відновлення показників якості життя і соціального функціонування, що полегшує повернення хворого в звичне соціально-професійне середовище.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ – Основным методом лечения шизофрении у большинства пациентов остается долгосрочная медикаментозная терапия. При относительно длительном лечении шизофрении существует два задания: 1 – предупреждение рецидивов, большинство из которых развивается вследствие несоблюдения пациентом режима и схемы лечения, 2 – умение справляться с резидуальной симптоматикой, которая включает негативные и когнитивные нарушения, и дефицитом социальных навыков. Считается, что за счет лучшей переносимости препарата, благоприятного действия на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит можно вернуть человека, который впервые перенес психоз, в привычную для него социально-профессиональную среду с наименьшими потерями, поддерживать в дальнейшем на достаточно высоком уровне качество жизни, сократить число обострений и дорогостоящих повторных госпитализаций. Психофармакотерапия, особенно атипическими антипсихотиками, уменьшает выраженность нейрокогнитивных дисфункций. Существуют данные о том, что атипические антипсихотики улучшают показатели нейрокогнитивного тестирования независимо от редукции психопатологических расстройств. Основным заданием современной терапии больных шизофренией является возобновление показателей качества жизни и социального функционирования, которое облегчает возвращение больного в привычную социально-профессиональную среду.

FEATURES OF THE THERAPY OF COGNITIVE DEFICIT OF THE PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA – The main method of treatment of patients with schizophrenia is long-term medicational therapy. At the relatively long term treatment of schizophrenia there are two tasks: 1 is preventing of relapses, majority of them develop because of failure of the mode and chart of treatment, 2 is ability to get along with residual symptomatology that includes negative and cognitive disfunctions, and deficit of social skills. It is

known that due to the best tolerance of medication, favourable influence on the negative symptomatology and neurocognitive deficit is possible to turn the man that had the first psychosis, in an usual for him socially-professional environment with the least losses of quality of life, and decrease the number of hospitalizations. Psychopharmacotherapy, especially with atypical antipsychotics, diminishes expressed neurocognitive disfunctions. There is information that atypical antipsychotics improve the indexes of the neurocognitive testing regardless of reduction of abnormal psychology disorders. The main task of modern therapy of patients that suffer from schizophrenia is proceeding of the indexes of quality of life and social functioning, that facilitates the return of the patient in an usual socially-professional environment.

**Ключові слова:** шизофренія, когнітивні порушення, особливості терапії.

**Ключевые слова:** шизофрения, когнитивные нарушения, особенности терапии.

**Key words:** schizophrenia, cognitive disorders, treatment features.

Не дивлячись на тяжливість психосоціальних методів корекції (психологічне консультування, психіатрична освіта та сімейна психотерапія), основним методом лікування шизофренії у більшості пацієнтів залишається довгострокова медикаментозна терапія.

Вважається, що за рахунок кращої переносимості препарату, сприятливої дії на негативну симптоматику і нейрокогнітивний дефіцит можна повернути людину, що вперше перенесла психоз, у звичне для неї соціально-професійне середовище з найменшими втратами, підтримувати надалі на досить високому рівні якість життя, скоротити число загострень і дороговартісних повторних госпіталізацій.

Основною властивістю антипсихотиків є здатність ефективно впливати на продуктивну симптоматику – маячні ідеї, галюцинації, псевдогалюцинації, ілюзії, порушення мислення, розлади поведінки, психотичне збудження, агресивність, манію. Крім цього, антипсихотики, особливо атипівні, часто призначають для лікування депресивної та негативної (так званої, дефіцитарної) симптоматики – апато-абулії, емоційного сплюснення, аутизму, десоціалізації і когнітивних порушень (порушення уваги, пам'яті, абстрактно-логічного мислення, бідності суджень, а також множинних порушень, що стосуються виконання повсякденних побутових дій, соціальних, професійних обов'язків).

При застосуванні антипсихотиків нового покоління прикінцева медична, соціальна й економічна ефективність є істотно вищою (Н. А. Марута, А. Н. Бачериков, 2001).

Відповідно до численних експериментальних досліджень [1–5, 7, 16], клінічні особливості психозів розглядають з урахуванням порушення когнітивних процесів. Останнє пов'язано з тим, що стан когнітив-

них функцій при ранньому терапевтичному втручанні великою мірою може визначати результат захворювання.

Стан когнітивних функцій значною мірою пояснює і соціальну адаптацію хворих [9], через що корекція когнітивного дефіциту визнається важливим компонентом правильно побудованої терапії шизофренії [7, 16, 18].

Динаміка когнітивних функцій є предиктором відстрочених результатів терапії нейрореплетиками, а за даними S. McGurk [22] – єдиним найважливішим предиктором професійної адаптації хворих.

Отже, при відносно тривалому лікуванні шизофренії існує два завдання. Перше – попередження рецидивів, більшість з яких розвивається унаслідок недотримання пацієнтом режиму і схеми лікування, друге – вміння справлятися з резидуальною симптоматикою, котра включає негативні та когнітивні порушення, і дефіцитом соціальних навиків.

Психотерапія, особливо атипівими антипсихотиками, зменшує вираженість нейрокогнітивних дисфункцій. Існують дані про те, що атипіві антипсихотики поліпшують показники нейрокогнітивного тестування незалежно від редукції психопатологічних розладів. Ефективність нейрореплетиків при лікуванні шизофренії не викликає сумнівів, проте у більшості хвороба прогресує. У частини випадків це пов'язано з первинною або вторинною резистентністю до терапії, при якій активність сучасної антипсихотичної терапії недостатня для ефективного впливу на прояви захворювання [4, 13, 20]. У західних країнах, у кращому випадку у 15 % хворих не буває рецидивів після першого нападу шизофренії. У деяких хворих недостатня успішність лікування визначається його непереносимістю [14]. В більшості випадків прогресування захворювання пов'язане із недотриманням хворими медичних рекомендацій. Показано, що порушення режиму нейрореплетичної терапії корелює з високим ризиком розвитку повторних загострень ендогенного процесу і посилення тяжкості хронічної психопатологічної симптоматики (в тому числі когнітивного дефіциту) [7, 20]. У свою чергу, прогрес хвороби в таких хворих призводить до зниження ефективності антипсихотичних препаратів, через формування стійких до терапії симптомомокомплексів, наприклад хронічних маячних синдромів, процесуальних порушень мислення, пам'яті, уваги та вольових змін особистості.

Сучасні дослідження показали, що генетичні особливості нейротрансмітерних систем, включених в патогенез шизофренії, є важливим фактором, що визначає реакції з боку когнітивної сфери хворих на антипсихотичне лікування. У цьому відношенні такі особливості можуть служити біологічними маркерами або молекулярними мішенями для раціоналізації фармакотерапії та пошуку нових ліків.

Недостатність нейрокогнітивних функцій є важливою характеристикою шизофренії і великою мірою визначає функціональний результат захворювання. Класичні антипсихотики незначно впливають на ці функції. На підставі даних, отриманих з відкритих досліджень, передбачалося, що атипіві антипсихотичні препарати ефективніші від типових у терапії нейрокогнітивної недостатності.

Часткова агоністична дія на 5-HT<sub>1A</sub>-рецептори зумовлює анксиолітичні властивості, при цьому, можливо, це також лежить в основі покращення з боку депресивних проявів, когнітивних порушень і негативних симптомів у хворих на шизофренію. Крім того, передбачається, що антагоністична активність щодо 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторів пов'язана з позитивним впливом на негативні прояви шизофренії, а також сприяє зменшенню вираженості когнітивних і депресивних розладів (S. Kasper і співавт., 1999 р.). Рисполепт, що володіє мінімальною антихолінергічною дією, як вважають S. Marder і співавт. [20, 21], з більшою вірогідністю покращує вербальну і просторову робочу пам'ять, ніж антипсихотики, що володіють великою спорідненістю до мускаринових рецепторів. J. Gerlach відзначив, що рисполепт підвищує робочу вербальну пам'ять, і цей ефект зберігається на всіх етапах терапії незалежно від динаміки психопатологічної симптоматики. При проведенні порівняння терапії галоперидолом і рисполептом у резистентних хворих на шизофренію виявлено значне поліпшення результатів нейрокогнітивного тестування в групі пацієнтів, котрі приймали рисполепт [19, 21]. Висловлюються думки, що рисполепт меншою мірою порушував функції уваги, ніж стандартна терапія (наприклад галоперидол). За даними T. Sharma [14, 15], у хворих при зміні терапії з типових нейрореплетиків на рисполепт виявляється поліпшення циркуляції крові у фронтальній і парієтальній лобних ділянках, котрі залучені у виконання когнітивних завдань (робоча пам'ять).

При застосуванні атипівих антипсихотиків нового покоління відзначено зменшення вираженості негативних симптомів та дефіциту пізнавальних функцій. Поліпшення виконання нейрокогнітивних тестів у процесі терапії дозволяє стверджувати, що атипіві антипсихотики впливають на первинний когнітивний дефіцит. Проте лише в поодиноких дослідженнях, наприклад при порівнянні галоперидолу з оланзапіном і рисперидоном [19], показано, що це поліпшення не залежить від динаміки психопатологічної симптоматики, побічних ефектів та використання коректорів.

За даним Daniel відомо, що рисперидон покращував зорову пам'ять і показники тесту Вісконсіна сортування карток, тоді як клозапін покращував час реакції. Gallhofer [13] і його колеги не виявили достовірних відмінностей між результатами виконання тесту "лабіринт" у пацієнтів, котрі отримували рисперидон, і у тих, хто отримував клозапін, хоча в обох групах стан був кращим, ніж у нелікованих, або в осіб, які отримували класичні нейрореплетики. Висловлюються думки про викликане рисперидоном поліпшення на вербальну робочу пам'ять, зміну симптомів, покращення пам'яті, а також поліпшення показників тесту Вісконсіна сортування карток. Ці показники корелювали з послабленням негативних симптомів.

R. Keefe і співавтори [19] співставляли вплив оланзапіну і галоперидолу на швидкість мови, вербальні функції, робочу і вербальну пам'ять. Відмічено виражене поліпшення без значущої різниці між групами.

Purdon і співавт. повідомили про значну перевагу оланзапіну порівняно з галоперидолом по ряду когнітивних показників. Bilder і співавт. [8] виявили поліпшення когнітивної функції у хворих, які отримували

ли оланзапін або рисперидон порівняно з галоперидолом. Wagner і співавт. встановили, що амисульприд і оланзапін подібні за всіма когнітивними показниками. Зважаючи на різну фармакологію оланзапіну в амисульприду автори припустили, що комбінована блокада рецепторів серотоніну/допаміну, швидше за все, не є механізмом, котрий лежить в основі когнітивних ефектів. Також у відкритому дослідженні оланзапін поліпшив соціальне пізнання при шизофренії.

Одним із препаратів вибору для проведення профілактичного лікування S. Ruhrmann і співавт. вважають амисульприд, оскільки в малих дозах він ефективно впливає на негативні симптоми, що займають важливе місце в картині продромальної стадії хвороби. Крім того, вони відзначають позитивний вплив амисульприду на когнітивні симптоми, котрий на їх думку, зумовлений його допамінергічною активністю.

Відомо, що поліпшення когнітивних функцій є одним з факторів, що сприяють зниженню соціальної небезпеки хворих. Результати проведеного дослідження підтверджують наявність в спеціальній літературі відомості про селективність впливу кветіапіну на когнітивні функції пацієнтів із шизофренією. У ході дослідження встановлено, що приймання кветіапіну значно покращує вибірковість і переключення уваги; вираженого впливу на стійкість уваги не виявлено. Терапія кветіапіном сприяє збільшенню обсягу і підвищенню ефективності оперативної пам'яті; короткочасної і довготривалої механічної. Дані, отримані в ході дослідження, впливу приймання кветіапіну на функціонування мислення і тісно з ним пов'язаної логічної пам'яті дозволяють припускати, що аналітико-синтетичні здібності хворих параноїдною шизофренією слабо піддаються корекції за допомогою кветіапіну.

Поліпшення нейрокогнітивних функцій при прийманні нейролептиків також проілюстровані в дослідженні Strip і співробітників. Спостерігають покращення як в нейрокогнітивних, так і в соціальному функціонуванні. На думку авторів, ці нові препарати можуть значно покращити соціальну адаптованість і якість життя у хворих на шизофренію.

Існує думка, що когнітивна дисфункція при шизофренії, зумовлюючи несприятливі наслідки, має велике прогностичне значення [8]. У даний час однією зі стратегій при лікуванні когнітивного дефіциту є комп'ютерні тренувальні програми, котрі показують хороші результати.

Одна з причин, через яку хворого переводять з традиційних на атипичних нейролептиків, є відсутність поліпшення когнітивного функціонування при традиційній антипсихотичній терапії. У результаті такої терапії хворих із психотичним станом, незважаючи на удаване покращення їх когнітивних функцій за рахунок редукції маячних ідей та галюцинацій, справжня швидкість і обсяг інформаційних процесів зменшується.

Динаміка когнітивних функцій є предиктором відстрочених результатів терапії нейролептиками, а за даними S. McGurk [22] – єдиним найважливішим предиктором професійної адаптації хворих.

При порівнянні традиційних ДА-антагоністів (галоперидол) з рисполептом, у хворих, які приймають рисполепт, виявлено суттєво кращі результати когнітивного тестування, особливо при вирішенні більш склад-

них "любих" завдань, що вимагають планування і послідовності. Саме остання особливість і принципово відрізняє атипичні нейролептики від класичних препаратів. Останні, як відомо, самі по собі викликають значне погіршення нейрокогнітивних процесів. При цьому порушується виконання спеціальних тестів, що вимагають мобілізації виконавчих функцій, функцій мови, оперативної пам'яті та уваги. Збільшується потік публікацій з інформацією, про нові антипсихотичні препарати, що продовжують підтверджувати їх ефективність в плані усунення нейрокогнітивних порушень у хворих на шизофренію в міру тривалого застосування.

Результати недавнього проведених досліджень свідчать про те, що традиційні антипсихотики не роблять значущого позитивного впливу на когнітивну дисфункцію при шизофренії, а дані про вплив атипичних антипсихотиків неоднозначні. Потенційними факторами, що перешкоджають наданню позитивного впливу на когнітивні функції, є розвиток екстрапірамідних побічних симптомів (ЕПС), пов'язаних з дією антипсихотиків, антихолінергічні властивості препаратів-коректорів ЕПС і висока антидопамінергічна активність традиційних антипсихотиків. Оскільки атипичні антипсихотики впливають на різні нейротрансмітерні системи, різноманітні побічні явища, які часто ігноруються, наприклад антигістамінні властивості, також можуть впливати на стан когнітивних функцій. Тим не менше, найбільш значущим фактором, який впливає на стан когнітивних функцій, є розвиток ЕПС.

Наводяться дані, що терапія атипичними антипсихотиками меншою мірою, порівняно з традиційними, призводить до розвитку ЕПС. Низька частота розвитку ЕПС і, відповідно, менша потреба використання антихолінергічних засобів означає, що терапія атипичними антипсихотиками з більшою ймовірністю приведе до покращення когнітивних функцій при шизофренії.

Термін "когнітивне відновлення" стосовно шизофренії передбачає позитивний вплив на когнітивну сферу хворих на шизофренію систематичних занять. Їх теоретичною основою стала концепція "порушення уваги", як одного з основних, базисних розладів шизофренії, з якого відбувається патологія мислення. Тому тренувальні вправи спрямовані на корекцію як уваги, так і стратегій мислення. Так, В. R. Wagner [24] домогся поліпшення когнітивних процесів при систематичному виконанні завдань, що вимагають концентрації уваги й абстрагування для вирішення. D. Meichenbaum і R. Cameron [23] зазначають, що заняття призводять до поліпшення здатності хворими використовувати навички, отримані при вирішенні одних завдань для вирішення інших. Отримані результати вказували на те, що пацієнти, котрі займалися тренуваннями, перевершували пацієнтів з груп контролю за багатьма психометричними і клінічними показниками. P. Corrigan і D. Storzbach [9] показали, що тренування уваги найсприятливішим чином відображається на глибині негативної симптоматики [10–12]. В. J. Spring і L. Ravdin – тренування окремих пізнавальних процесів покращує щоденне соціальне функціонування пацієнтів із шизофренією. Дані про позитивний вплив нетривалих тренувань на обсяг і здатність до концентрації уваги і робочу пам'ять містяться в роботах M. Ahmed і J. A. Goldman [1],

A. S. Bellack et al. [2, 3]. Виявилось також, що поліпшення показників когнітивної сфери мали місце порівняно з групами контролю, які отримують психологічну підтримку або тродотерапію.

А. Б. Холмогорова [26], Т. Wykes et al. розробили концепт “когнітивно-відновна терапія” замість “нейрокогнітивної реабілітації” на тій підставі, що методи когнітивного тренінгу мають швидше терапевтичне, лікувальне значення і меншою мірою відповідають змістовній частині поняття “реабілітація”. Тенденцією останнього часу є використання комп'ютерів для вирішення завдань пізнавального відновлення хворих на шизофренію. У професійній літературі з'явився вираз “комп'ютеризоване пізнавальне відновлення”: Computer-assisted cognitive rehabilitation (CACR).

І. Четвертих та С. Н. Мосолов [25] показали, що при використанні атипичних та класичних антипсихотиків при тривалій амбулаторній терапії набагато швидше, ніж при застосуванні галоперидолу, відновлюються показники якості життя і соціального функціонування, що полегшує повернення хворого в звичне соціально-професійне середовище. Недотримання режиму терапії призводить до посилення тяжкості симптомів, до зростання частоти госпіталізацій і подовження термінів госпіталізації.

За даними літератури відомо, що препаратами першого вибору при лікуванні шизофренії у багатьох країнах світу є атипичні антипсихотики. Ряд авторів вказує на наявність проблеми психофармакотерапії як такої, що далека від вирішення. Свої переваги і недоліки мають антипсихотики як I, так і II генерації. Результати, що наводяться, часто суперечливі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ahmed M. Cognitive rehabilitation of adults with severe and persistent mental illness: a group model / M. Ahmed, J. A. Goldman // Community Ment. Health J.- 1994. – P. 385–394.
- Bellack A. S. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: is it possible? is it necessary? A. S. Bellack // Schizophr. Bull. – 1992. – Vol. 18. Jfe 1.
- Bellack A. S. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: is it possible? is it necessary? / A. S. Bellack // Schizophr. Bull. – 1992. – Vol. 18. Jfe 1.
- Bellack A. S. Remediation of cognitive deficits in schizophrenia / A. S. Bellack, K. T. Mueser // Am. J. Psychiatry. – 1990. – P. 1650–1655.
- Bell M. D. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? / M. D. Bell, G. Bryson // Schizophr. Bull. – 2001. – Vol. 27, № 2.
- Silverstein S. M. Behavioral treatment of attentional dysfunction in chronic, treatment-refractory schizophrenia / S. M. Silverstein // Psychiatr. – 1998. – Vol. 69. – P. 95–105.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis / A. Breier // Br. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 174. (Suppl. 37).
- Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia / R. M. Bilder, J. Volavka, P. Czobor [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2002. – Vol. 52. – P. 701–707.
- Corrigan P. The ecological validity of cognitive rehabilitation for schizophrenia / P. Corrigan, D. Storzbach // J. Cogn. Rehabil. – 1993. – Vol. 11. – P. 14–22.
- Corrigan P. W. The social perceptual deficit in schizophrenia / P. W. Corrigan // Psychiatry. – 1997. – Vol. 60.
- Corrigan P. W. The social perceptual deficit in schizophrenia / P. W. Corrigan // Psychiatry. – 1997. – Vol. 60.
- Corrigan P. W. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia / P. W. Corrigan, R. Toomey // Schizophr. Bull. – 1995. – Vol. 21, №3.
- Gallofer B. First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function / B. Gallofer // J. Pract. Psychiatry Behave Health. – 1996. – Vol. 2. – P. 16–24.
- Sharma T. Impact on cognition of the use of antipsychotics / T. Sharma // Current Med. Res. Opinion. – 2002. – Vol. 18. (Suppl. 3).
- Sharma T. Impact on cognition of the use of antipsychotics / T. Sharma // Current Med. Res. Opinion. – 2002. – Vol. 18. (Suppl. 3).
- Sharma T. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / T. Sharma, Ph. Harvey University Press. Oxford: 2000.
- Sharma T. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia / T. Sharma, D. Mockler // J. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 18. – P. 12–19.
- Kasper S. Cognitive effects and antipsychotic treatment / S. Kasper, E. Resinger // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28 (Suppl.1). – P. 27–38.
- Keefe R. S. E. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison / R. S. E. Keefe, J. A. Sweeney // Am. J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. –P. 46–49.
- Marder S. R. 2004. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia / S. R. Marder, W. Fenton // Schizophr. Res. – Vol. 72. – P. 5–9.
- Marder S. R. Risperidone in the treatment of schizophrenia / S. R. Marder, R. C. Meibach // Am. J. Psychiatry – 1994. – Vol. 151. – P. 825–835.
- McGurk S. R. Cognitive training for supported employment: 2–3 year outcomes of a randomized controlled trial / S. R. McGurk // American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164 (1-3). – P. 437–441.
- Meichenbaum D. Training schizophrenics to talk to themselves: A means of developing attentional controls / D. Meichenbaum, R. Cameron // Behavior Therapy. – 1973. – Vol. 4. – P. 515–534.
- Wagner B. R. The training of attending and abstracting responses in chronic schizophrenia / B. R. Wagner // Journal of Experimental Research in Personality. – 1968. – Vol. 3. – P. 77–88.
- Мосолов С. Н. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных с впервые выявленной шизофренией в процессе длительной терапии rispолептом. Рисполепт. Применение в клинической практике. / С. Н. Мосолов, С. О. Кабанов, Г. Ю. Сулимов // Соц и клин психиат. – 2002. – С. 10–17 (Приложение #1).
- Холмогорова А. Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией: методические рекомендации / А. Б. Холмогорова [и др.]. – М., 2004. – 114 с.

Отримано 04.07.12

УДК 611.127: 611.018.28

©Н. П. Пентелейчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ТОПОГРАФІЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ТОПОГРАФІЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ – Формування сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця у пренатальному та постнатальному періодах онтогенезу людини забезпечує нормальні процеси гемодинаміки. Відхилення у розвитку та будові стулок, сухожилкових струн, соскоподібних м'язів, ендокарда та міокарда призводить до невідповідності елементів і незлагодженої роботи всього клапанного комплексу. Знання топографії, особливостей мікроскопічної будови сухожилкових струн, їх кровопостачання та іннервації дає можливість пояснити походження та виникнення аномально розташованих струн атріовентрикулярних клапанів серця людини.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТОПОГРАФИЯ СУХОЖИЛЬНЫХ СТРУН ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА – Формирование сухожильных струн предсердно-желудочковых клапанов сердца в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза человека обеспечивает нормальные процессы гемодинамики. Отклонения в развитии и строении створок, сухожильных струн, сосочковидных мышц, эндокарда и миокарда приводят к несоответствию элементов и несогласованной работе всего клапанного комплекса. Знание топографии, особенностей микроскопического строения сухожильных струн, их кровоснабжения и иннервации дает возможность объяснить происхождение и возникновение аномально расположенных струн атриовентрикулярных клапанов сердца человека.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES AND TOPOGRAPHY OF THE TENDINOUS CHORDS OF THE HUMAN HEART'S ATRIO-VENTRICULAR VALVES – Formation of tendinous cords of the atrioventricular valves of the heart in prenatal and postnatal periods of human ontogeny provides normal hemodynamic processes. Deviations in the development and structure of cusps, tendinous cords, papillary muscles, endocardium and myocardium lead to inconsistent elements and uncoordinated work of the whole valve complex. Knowledge of topography features of the microscopic structure of tendinous cords, their blood supply and innervations, give rise to explain the origin and occurrence of abnormally located cords of the atrioventricular valves of the human heart.

**Ключові слова:** сухожилкові струни, мікроскопічна будова, топографія.

**Ключевые слова:** сухожильные струны, микроскопическое строение, топография.

**Key words:** tendinous chords, microscopic structure, topography.

Багато досліджень присвячено морфологічній будові клапанного апарату, тому що він є важливою складовою частиною серця, який забезпечує нормальні процеси гемодинаміки. Діяльність клапанного апарату серця залежить перш за все від взаємовідношення його структурних компонентів [7, 12, 23]. Розуміння процесів формування уроджених вад клапанів серця та діагностика аномально розташованих сухожилкових струн потребують більш повної уяви про кардіогенез. Знання джерел і механізмів утворення сухожилкових струн, як одного із елементів передсердно-шлуночкових клапанів серця [3, 13], є основою для розуміння теоретичних аспектів походження додаткових струн [7, 9, 21, 24], виявлення яких пояснює пато-

генез деяких видів порушення провідності серця, пролапса мітрального клапана та функціональних шумів у серці дітей [1, 2, 16].

Сухожилкові струни є важливою складовою частиною передсердно-шлуночкових клапанів, які забезпечують послідовне розкриття стулок, попереджають вивертання їх у порожнину передсердних камер у період систоли шлуночків [4, 19, 22].

За даними літератури, утворення сухожилкових струн відбувається внаслідок процесів делямінації стінки шлуночка на ранніх етапах ембріогенезу [13, 15, 17]. В утворенні цих структур беруть участь як залишки ендокардіальних подушок, так і міокард стінки шлуночка [8]. Вірогідно при нерівномірному рості міокарда та ендокарда, постійне "скорочення-розслаблення" ділянки міокарда шлуночка призводить до утворення первинних сухожилкових струн і первинних соскоподібних м'язів. Верхівка первинного м'яза безпосередньо переходить у стулку формуючого клапана, яка в подальшому перетворюється у сухожилкову струну за рахунок редукції кардіоміоцитів. Первинна сухожилкова струна складається з компактного міокарда та тонкого шару мезенхімних клітин [19, 20].

Згідно з джерелами літератури [5, 7], усі сухожилкові струни поділяються на ті, які зв'язані зі стулками клапанів і ті, які не зв'язані з ними. Загальна кількість струн першого виду протягом онтогенезу майже не змінюється і коливається в межах 20–26. Серед цього виду сухожилкових струн можна виділити дві групи: перша – це сухожилкові струни, що з'єднують соскоподібні м'язи та стулки передсердно-шлуночкових клапанів, і є типовими; друга – сухожилкові струни, що з'єднують стулки клапанів і трабекулярні м'язи, власне стінки серця [6, 7, 11].

На сьогодні немає однозначних даних про гістологічну будову та місце прикріплення сухожилкових струн, а також даних, що описують топографію.

За даними професора П. І. Лобка, довжина у звичайних сухожилкових струнах, які починаються від соскоподібних м'язів і кріпляться до стулок клапана, коливається від 5 до 92 мм, товщина – від 0,3 до 2,6 мм [11]. Також для струн характерним є розділення їх на окремі пучки при з'єднанні зі стулкою. Деякі струни розділяються аж до 6-го порядку. При чому з кожним поділом товщина струни зменшується [1, 18].

Більшість авторів стверджує, що кількість сухожилкових струн, які відходять від соскоподібних м'язів, може бути різною, залежно від вікових особливостей. Зокрема, професор В. О. Козлов вказував, що найменше одна струна відходить від одного соскоподібного м'яза, максимальна – одинадцять [7]. До стулок передсердно-шлуночкових клапанів може кріпитися теж різна кількість сухожилкових струн – від 19 до 46 [5, 7]. У дитячому та підлітковому віці до стулок клапанів кріпиться максимальна кількість сухожилкових струн, а найменша кількість гілок сухожилкових



струн спостерігається в похилому віці, особливо струн, що пов'язані з перегородковою стулкою тристулкового клапана [10, 11].

Поверхня сухожилкової струни вкрита ендокардом, що складається з поверхневого шару ендотеліоцитів і глибше розташованого шару еластичних волокон. Основу сухожилкової струни складають щільно упаковані, прямолінійно спрямовані пучки колагенових волокон. Вже на верхівці соскоподібного м'яза з'являються поздовжні колагенові волокна, які, не перериваючись, переходять у сухожилкову струну, а надалі формують її основу. У місці переходу міокарда верхівки соскоподібного м'яза в сполучну тканину сухожилкової струни спостерігають численні дугоподібні судини.

Вивчаючи гістологічну будову сухожилкових струн, науковці поділили їх на фіброзні та фіброзно-м'язові [12, 14]. У складі сухожилкових струн фіброзного типу не містяться судини та міокардіальні клітини. Весь обсяг струни складає щільна сполучна тканина, а саме пучки колагену, вкриті шаром ендокарда [1, 6, 10].

В струнах фіброзно-м'язового типу серед колагенових волокон зустрічаються ділянки "світлої зони", а саме клітини, що схожі на м'язові. Такі клітини в літературі класифікують як "пуркінє-подібні" і визначають як серцеві провідні м'язові клітини [7, 12]. Порівняно з кардіоміоцитами, вони ширші та коротші, розташовуються у внутрішніх шарах сухожилкової струни. Ділянки "світлої зони" зустрічаються у більшості своїй у місцях відходження сухожилкової струни від верхівки соскоподібного м'яза. У середній частині струни кількість "пуркінє-подібних клітин" значно зменшується і ділянок "світлої зони" майже не спостерігається. Наявність таких клітин у сухожилкових струнах серця людей різного віку є різною, а саме зменшення кількості клітин спостерігається з віком людини [5, 7].

Дані літератури свідчать, що у новонароджених струни видовжені, мають однаковий діаметр і складаються із практично рівної кількості сполучнотканинних і м'язових елементів [1, 6, 12]. Із віком співвідношення сухожилкових і м'язових частин змінюється у бік сухожилкової частини. У дитячому віці розташування колагенових і еластичних волокон більш пухке, розміщення фіброblastів відносно поверхні струни більш компактне, пучки гладких міоцитів об'єднані в округлі тяжі. У проміжках між гладкими міоцитами знаходиться сполучна тканина з великою кількістю волокнистих структур, клітинні елементи сполучної тканини розкидані хаотично. Зі збільшенням віку в сухожилковій струні серця людини об'ємна частка колагену I типу зростає порівняно з колагеном III типу [7].

Деякі автори при використанні імуногістохімічних методів дослідження виявляють у складі сухожилкових струн парасимпатичні волокна і ряд інших компонентів нервової тканини [7, 14].

Залежно від місця прикріплення сухожилкових струн до передсердно-шлуночкових клапанів серця розрізняють: основні сухожилкові струни, що прикріплюються до основи стулок; комісуральні, що кріпляться до комісур; сухожилкові струни "шорсткватої зони", які прикріплюються до шлуночкової по-

верхній стулок клапана та крайові, що кріпляться до вільного краю стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця [1, 5, 11].

Згідно з іншою класифікацією [21], сухожилкові струни серця дорослої людини класифікують на крайові, тобто такі, що кріпляться до країв стулок, стулкові, місцем кріплення яких є нижня поверхня стулки клапана (звернена в порожнину шлуночка), та аномально розташовані.

Аномальні струни серця (псевдоструни, фальшиві сухожилля, додаткові хорди, аномальні нитки [5, 21]) – фібром'язові тяжі з включеннями клітин провідної системи, що перетинають порожнину шлуночка і не пов'язані з клапанним апаратом серця [1, 9, 21]. Вперше аномальні струни серця описав W. Turner в 1893 р. терміном "moderator band". У той час вони були розцінені як нормальні гілки провідної системи серця. Реальне клінічне вивчення аномально розташованих струн серця почалось лише з розвитком двомірної ЕхоКГ, що дала можливість прижиттєвої їх діагностики.

До аномально розташованих струн відносять численні сухожилкові струни шлуночків, що з'єднують між собою соскоподібні м'язи, соскоподібні м'язи і міжшлуночкову перегородку [2, 9], струни, які протягуються між соскоподібним м'язом і стінкою шлуночка, між стінками шлуночка [5, 16]. Залежно від просторового розташування у порожнині лівого шлуночка розрізняють: діагональні, поперечні, поздовжні та множинні сухожилкові струни [7]. Серед топографічних варіантів найпоширенішим є поперечне розташування струн, рідше діагональне. За гістологічною будовою виділяють три варіанти аномальних струн: фіброзні, фіброзно-м'язові та м'язові [2].

Згідно з даними окремих дослідників, поява аномально розташованих струн зумовлена порушенням кардіогенезу на ранніх стадіях ембріонального розвитку серця [8, 20]. Вони виникають із внутрішньом'язового шару при диференціації соскоподібних м'язів [3, 19]. В окремих випадках їх походження зумовлено дилатацією порожнини лівого шлуночка [7].

Аномально розташовані струни можуть виявлятися як єдина ізольована аномалія серця або ж сполучатися з іншими дисплазіями. При несприятливих умовах і певній їх локалізації можуть створюватися передумови виникнення аритмій серця [2, 9]. Короткі струни з низькою розтяжністю перешкоджають розслабленню шлуночка, що призводить до порушення біомеханіки й виникнення діастолічної дисфункції. З поперечно-базальною локалізацією та множинним варіантом аномальних струн лівого шлуночка у дітей виявляється систолічний шум, що виникає внаслідок порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки [16, 21].

Таким чином, проведений аналіз літератури щодо морфогенезу та структурної організації сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця людини показав, що дана тема вивчена достатньо, незважаючи на існування деяких розбіжностей в оцінці отриманих результатів різними дослідниками. Ці дані можуть бути надійною базою для морфологічного вивчення різноманітних патологічних процесів, які розвиваються у структурах клапанів серця з подальшою розробкою адекватних методів профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айвазян К. А. Будова сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів звичайно сформованих сердець дітей і при тетроді Фалло / К. А. Айвазян, В. А. Васильєва, Г. С. Кірюкулов // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 2, ч.2. – С. 8–10.
2. Апанасенко О. М. Функціональний стан серця в дітей з аномально розташованими хордами лівого шлуночка / О. М. Апанасенко // Здоровье ребенка. – 2008. – № 4. – С. 16–19.
3. Горелова Н. І. Характеристика гістогенетичних процесів у серці людини ранніх етапах кардіогенезу / Н. І. Горелова // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 59–62.
4. Зозуля Е. С. Особливості строєння передсердно-желудочкових клапанів серця в онтогенезі людини / Е. С. Зозуля // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 30–32.
5. Клінічна анатомія сухожилкових струн серця / В. Козлов, В. Шаторна, В. Дзяк [та ін.] // Вісник морфології. – Вінниця, 2004. – №1. – С. 80–83.
6. Козлов В. Особливості строєння клапанного апарату серця / В. Козлов, В. Шаторна, Е. Зозуля, А. Козловська // Вісник морфології. – 2003. – Т.9, № 2. – С. 163–165.
7. Козлов В. О. Сухожилкові струни серця : навчально-методичний посібник / В. О. Козлов, В. Г. Дзяк. – Дніпропетровськ : Ліра, 2006. – 128 с.
8. Козлов В. О. Формування сухожилкових струн серця людини на ранніх етапах кардіогенезу / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна, О. О. Шевченко // Вісник морфології. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 282–284.
9. Колиушко Г. І. Клиническое значение аномальных хорд левого желудочка / Г. И. Колиушко, Е. Г. Колиушко // Укр. терапевт. журн. – 2002. – № 1. – С. 75–78.
10. Костиленко Ю. П. Трабекулярные образования и сухожильные хорды левого желудочка сердца человека / Ю. П. Костиленко, А. П. Степанчук // Вісник морфології. – 2010. – № 16(1). – С. 66–70.
11. Лобко П. И. Вариантная анатомия рельефа внутренней поверхности желудочков сердца человека / П. И. Лобко, А. Р. Ромбальская // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 61–64.
12. Лобко П. И. Микроскопическая анатомия мясистых трабекул, сосочковых мышц и сухожильных хорд желудочков сердца человека / П. И. Лобко, А. Р. Ромбальская // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 60–63.
13. Морфогенетические особенности развития сердца в эмбриогенезе / Л. В. Абдул-Оглы, А. А. Инджикулян, А. К. Каграманян [и др.] : материалы III Всеукраинской научной морфологической конференции “Карповские чтения”. – Днепропетровск, 2006. – С. 86.
14. Назарова Д. И. Гистологические особенности строения папиллярно-трабекулярного аппарата сердца в филогенезе / Д. И. Назарова // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – № 3. – С. 135–138.
15. Островский И. М. Морфогенез сердца у зародышей человека / И. М. Островский, Г. П. Дорохович // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 84.
16. Осовська Н. Ю. Зв'язок аномальних хорд лівого шлуночка із шлуночковими аритміями / Н. Ю. Осовська // Український медичний часопис. – 2006. – № 5. – С. 81–84.
17. Патюченко О. Ю. Морфологическая характеристика процессов раннего кардиомиогенеза в сердце зародыша человека О. Ю. Патюченко, П. А. Холопи // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 85.
18. Ромбальская А. Р. Особенности отхождения сухожильных нитей от сосочковых мышц в желудочках сердца человека / А. Р. Ромбальская // Актуальные вопросы форфологии: [сборник трудов Международной практической конференции; под ред. проф. Е. С. Околулака]. – Гродно : ГрГМУ, 2008. – С. 99–100.
19. Ромбальская А. Р. Формирование и строение внутрижелудочковых образований сердца человека во внутриутробном периоде развития / А. Р. Ромбальская // Оригинальные исследования. – 2010. – Т. 137, № 1. – С. 21–27.
20. Савенкова О. О. Особливості будови внутрішнього рельєфу серця людини в пренатальному онтогенезі / О. О. Савенкова, С. В. Козлов, А. А. Инджикулян // Морфология. – 2008. – Т. III, № 4. – С. 44–47.
21. Старостенко С. А. Влияние разных морфологических вариантов аномальных хорд на ритм и проводимость в левом желудочке / С. А. Старостенко // Международный медицинский журнал. – Харьков, 2007. – Т. 13, № 2. – С. 50–53.
22. Шаторна В. Ф. Формирование передсердно-желудочковых клапанов сердца в кардиогенезе / В. Ф. Шаторна, С. Б. Карамар // Актуальные проблемы медицины : сборник научных трудов под редакцией проф. Н. Г. Дубовской. – Днепропетровск, 2002. – С. 22–23.
23. Anderson R. H. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited / R. H. Anderson, S. Y. Ho, A. E. Becker // Anatomical Record. – 2000. – Vol. 260. – P. 81–91.
24. Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations / M. Kanani, A. F. Moorman, A. C. Cook [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79, № 5. – P. 1797–1804.

Отримано 16.04.12

## ВПЛИВ ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ РОСЛИН НА ЕКОСИСТЕМУ І ЛЮДИНУ

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ЗАХИСТУ РОСЛИН НА ЕКОСИСТЕМУ І ЛЮДИНУ – У статті викладено аналіз впливу пестицидів на довкілля та здоров'я людини. Встановлено, що характер ураження органів людини має політропний напрям. Зокрема, пестициди виявляють мутагенну, онкогенну, тератогенну, гонадотропну та ембріотоксичну дії.

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ НА ЭКОСИСТЕМУ И ЧЕЛОВЕКА – В статье изложен анализ влияния пестицидов на окружающую среду и здоровье человека. Установлено, что характер поражения органов человека имеет политропное направление. В частности, пестициды проявляют мутагенное, онкогенное, тератогенное, гонадотропное и эмбриотоксическое действия.

EFFECTS OF PLANT PROTECTION PRODUCTS ON HUMAN HEALTH AND ECOSYSTEM – The paper presents the analysis of the impact of pesticides on the environment and human health. It is established that the damage of a polytropic directions. In particular, pesticides exhibit mutagenic, oncogenic, teratogenic, embryotoxic and gonadotropic effect.

**Ключові слова:** засоби захисту рослин, здоров'я людини.

**Ключевые слова:** средства защиты растений, здоровье человека.

**Key words:** plant protection products, human health.

За останні роки населення земної кулі, яке зросло протягом останніх двох століть, значною мірою змінило навколишнє середовище.

У зв'язку зі збільшенням потреби в продуктах харчування, нарощуванням обсягів використання природних багатств, обміном між суспільством і природою, зросла кількість сільськогосподарських угідь. Разом із тим, значні темпи індустріального розвитку і видобутку різних видів мінеральної сировини та енергетичних ресурсів призвели до підвищення антропогенних навантажень на довкілля, що істотно погіршило екологічний стан навколишнього середовища.

Україна володіє величезним резервом родючих ґрунтів та потенційно може очолювати список світових лідерів виробництва високоякісних продуктів харчування. Згідно з оцінкою Інституту ґрунтознавства і агрохімії близько 20 відсотків орних земель тією чи іншою мірою забруднені важкими металами, значна площа ґрунтів щороку забруднюється різними токсичними речовинами, зокрема пестицидами. Понад 4,6 млн гектарів сільськогосподарських угідь зазнало радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС [1].

Зростаюча інтенсифікація виробництва, яка супроводжувалася використанням все більшої кількості мінеральних добрив, пестицидів та важких металів, зумовила майже скрізь забруднення ними ґрунтів, поверхневих водних ресурсів, і як наслідок, продукції рослинництва і тваринництва. Вищевказані фактори значною мірою вплинули на природні умови життя людей, суттєво змінили якість навколишнього середовища з точки зору здоров'я населення.

У сучасних умовах ми стикаємося з усіма елементами періодичної системи Менделєєва, як забруднювачами довкілля. Серед хімічних речовин, які забруд-

нюють повітря робочої зони, атмосферне повітря, водойми, ґрунт, продукти харчування – важкі метали, пестициди. Вони утворюють окремі групи токсикантів, які визначають антропогенний вплив на людину й екологічну структуру довкілля. Щорічно в ґрунти України вноситься близько 1 700 000 ц пестицидів, 150 000 т мінеральних добрив, а з ними 1800 т свинцю, 400 т – кадмію, 2200 т цинку, 200 т міді тощо.

Екологічний стан довкілля в Україні значно погіршується через реальну загрозу одночасного забруднення у наслідок поєднаної дії різних факторів, які володіють недостатньо вивченими проявами [2, 3].

Багаторічні дослідження свідчать про інтенсивне забруднення навколишнього середовища важкими металами, яке реєструють поблизу й у віддалених від джерел техногенних викидів регіонах [4]. Використання шкідливих і загрозливих для здоров'я людини таких хімічних сполук, як пестициди, стає настільки широким, що контроль над їх використанням практично сьогодні втрачено [5]. Водночас аналіз антропогенного впливу на довкілля показав, що швидкість деградації природних екосистем нашої країни набула таких масштабів, що вийшла за межі швидкості біологічного пристосування.

В Україні щорічний асортимент пестицидів налічує понад 260 найменувань, а їх препаративний тоннаж сягає 36 000 т, розрахованих на 42 млн га сільськогосподарських угідь із тенденцією до щорічного зростання [6]. Відомо, що пестициди та агрохімікати належать до високоактивних біологічних сполук, які цілеспрямовано вносяться в довкілля, і є одними з потужних факторів впливу на організм людини. Але ці речовини є необхідною умовою для одержання високих урожаїв і тому людство не може відмовитись від їх застосування. Найбільше використовують пестициди в Японії, Європі, Канаді і США порівняно менше – у Бразилії, Мексиці, Малайзії, Колумбії та Аргентині [7].

Основним етапом досліджень при визначенні ступеня реальної небезпеки пестицидів є кількісна і якісна оцінка шляхів проникнення, тривалості та механізмів їх впливу. Пестициди потрапляють в організм у 95 % випадків з продуктами харчування, у 4,7 % – з водою і тільки близько 0,3 % – з атмосферним повітрям і зовсім мізерна кількість – через шкіру [8]. Більшість пестицидів є дуже стійкою в навколишньому середовищі. До того ж вони здатні до міграції з одного середовища в інше, де накопичуються в кількостях, що перевищують гранично допустимі концентрації (ГДК).

Найчастіше в молочних, м'ясних і рослинних продуктах виявляються поліхлорпінен, фосфамід, хлорофос, 2,4-Д та інші препарати. У США в структурі поширених пестицидів чільне місце посідають фосфор-органічні сполуки. В усіх штатах цієї країни залишки цих сполук виявляють у вівсяних пластівцях, зерні й хлібобулочних виробах. У перелік препаратів, значні кількості яких визначаються в ґрунті, молочних про-

дуктах і продуктах дитячого харчування у різних країнах, можна занести ДДТ, гексахлоран та їх метаболіти, інші пестициди [9], хоча їх використання зараз заборонено. Звичайно, це викликає занепокоєння щодо впливу на здоров'я не тільки дорослих, але й дітей. До того ж щорічно в світі реєструється понад 1 млн випадків гострих отруєнь пестицидами, 20 тис. з яких закінчуються смертю. Тільки в США, згідно з даними Агенції із охорони навколишнього середовища (EPA US), щорічно трапляється від 10 до 20 тис. гострих отруєнь пестицидами.

Найчутливішим до впливів пестицидів є дитяче населення. Встановлено, що існує взаємозв'язок між виникненням онкологічних захворювань у дітей і ступенем використання пестицидів у певних сільськогосподарських районах та в побуті, а також між виробничими контактами батьків з пестицидами і частотою уроджених вад розвитку в дітей. Клінічні та епідеміологічні дослідження довели, що контакт вагітних жінок із пестицидами в кілька разів збільшує ризик розвитку дитячої лейкемії, раку та інших захворювань внутрішніх органів.

Характер ураження органів людини має політропний напрям і пов'язаний з їх генералізуючою дією. Зокрема, одні пестициди викликають несприятливі віддалені ефекти (мутагенна, онкогенна, тератогенна, гонадотропна та ембріотоксична дії), інші – конкретну вибіркочу дію.

Пестициди можуть проявляти свій негативний вплив на серцево-судинну, лімфатичну і гемопоетичну, нервову, травну системи та всі інші органи і тканини. Часто це виявляється, перш за все порушенням системи імунного захисту і розвитком імунодефіцитних станів. При цьому вираженість дисфункції імунітетів і гуморальних механізмів зростає зі збільшенням стажу роботи в людей, які тривалий час контактували з пестицидами. Дисбаланс імунологічних показників зумовлюється рівнем активності індукторів і регуляторів імуногенезу, а високий спонтанний бластогенез лімфоцитів у таких людей вказує на участь ендокринної системи в стимуляції лімфоцитів. Подібні прояви дизрегуляції імунної системи спостерігають також і в дітей, які проживають у місцевостях з інтенсивним застосуванням пестицидів.

У людей, які в міру необхідності своєї професії мають контакт із пестицидами різних класів, відмічають зміни в терморегуляторних реакціях (наприклад у техніків сільськогосподарської авіації), стійкі порушення функцій печінки зі зростанням вмісту в крові прямого і загального білірубину та лужної фосфатази. За цих умов зазнають уражень й інші органи травної системи, які супроводжуються ускладненням перебігу гастриту, гастродуоденіту, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гепатиту з більш частими проявами енцефалопатії.

У працівників тепличних господарств, які контактують з пестицидами, в 54,8 % випадків виявляються захворювання центральної нервової системи, порушення автоматизму роботи серця, зниження функцій зовнішнього дихання та інші [6].

Пестициди призводять до алергізації організму. Так, у працівників сільського господарства, які контактували з пестицидом цинебом, алергічний дерматит роз-

вивався на 20–25 добу, а в підлітків, які допомагали в цих роботах – з перших днів контакту. Тяжкі контактні дерматити виникають також при професійній діяльності з використанням пестицидів з групи карбаматних сполук, і нематинном, який використовують для обробки картоплі, та ртутьорганічними пестицидами.

Слушно буде зауважити, що пестициди продають населенню через широку мережу торговельних організацій і їх застосовують усі, хто займається вирощуванням сільськогосподарської продукції, при цьому використовують в більшості випадків з допомогою ручних засобів – ранцевих оприскувачів і, навіть, підручних засобів, переважно примітивних і небезпечних.

Зауважимо, що певні класи пестицидів мають специфічні впливи на ту чи іншу систему організму, тому дослідження наслідків для людей з ними перспективні й актуальні для обґрунтування заходів із охорони здоров'я населення. Пестициди поглиблюють і ускладнюють перебіг багатьох захворювань. Експериментальні дані свідчать, що розвиток туберкульозної інфекції на тлі отруєння пестицидами, має більш активний напрям і більш виражені прояви. При цьому туберкульозний процес, обтяжений впливом фосфаміду і гексахлорану, характеризується високим індексом ураження легень і печінки, прискоренням генералізації процесу, превалюванням ексудативно-некротичних змін. Хоча в дослідях із моделювання патологічних процесів на тлі отруєння організму пестицидами є відомості протилежного значення, що при пероральному введенні ФОС-паратиону (метафокс) морським свинкам, інфікованим мікобактеріями туберкульозу, істотні морфологічні відмінності в перебігу туберкульозного процесу, порівняно з неотруєними тваринами, відсутні. Пестициди мають значний вплив на кісткову тканину, зокрема пригнічують у ній процеси репаративної регенерації з ускладненнями аж до виникнення остеоімієліту.

Хронічне інгаляційне проникнення полікарбацину, за даними Б. П. Кузьміна [10], викликає в піддослідних тварин зміни показників периферійної крові, окисно-відновних процесів, ферментативних функцій печінки. У легенях, печінці, щитоподібній залозі виникають альтеративні та дистрофічні зміни їх структури.

Розвиток сільськогосподарського витоництва шляхом техногенної інтенсифікації призвів до появи негативних екологічно-соціальних проблем у суспільстві. Людина своєю діяльністю викликає глибокі зміни в природних екосистемах, що спричиняють погіршення стану здоров'я населення та довкілля.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агроекологічний моніторинг та паспортизація сільськогосподарських земель / За ред. акад. УААН В. П. Патоки, акад. УААН О. Г. Тараріко. – К. : Мін. АПК, 2002. – 296 с.
2. Иваницкая Н. Ф. Сочетанное воздействие ионизирующего излучения и ртути на центральную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему организма / Н. Ф. Иваницкая // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 4. – С. 521–526.
3. Кумулятивні властивості та характер токсикодинаміки сумішей пестицидів, що застосовуються в овочівництві / І. М. Пельпо, В. Г. Бардов, С. Т. Омельчук [та ін.] // Современные проблемы токсикологи. – 2010. – № 4. – С. 19–28.

4. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды (эколого-гигиенические аспекты) / И. М. Трахтенберг // Довкілля і здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 48–51.
5. Панина Н. К. Лабораторный контроль за остаточным количеством пестицидов в окружающей среде / Н. К. Панина // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С.77–80.
6. Проданчук Н. Г. Методологічні та методичні підходи до оперативної екогігієнічної оцінки асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві України / Н. Г. Проданчук, В. И. Великий, Ю. А. Кучак // Довкілля і здоров'я. – 2001. – № 4. – С. 49–52.
7. Черных А. М. Угрозы здоровью человека при использовании пестицидов (обзор) / А. М. Черных // Гигиена и санитария. – 2003. – № 5. – С. 25–29.
8. Циганенко О. І. Основи загальної, екологічної та харчової токсикології / О. І. Циганенко, І. Т. Матасар, В. Ф. Торбін. – К. : Чорнобильінтерінформ, 1998. – 173 с.
9. Чубирко М. И. Влияние пестицидов на качество молочных продуктов / М. И. Чубирко, Г. М. Смольский, Г. М. Басова // Гигиена и санитария. – 1998. – № 2. – С. 23–25.
10. Кузьмінов Б. П. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні фунгіциду полікарбацину на території Львівської області / Б. П. Кузьмінов, В. Р. Кокот // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 2(21). – С. 56–57.

Отримано 15.05.12

## КЛАПАНИ СЕРЦЯ: ОСНОВНІ МОМЕНТИ ЇХ РОЗВИТКУ, МІКРОСКОПІЧНА БУДОВА ТА ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ

КЛАПАНИ СЕРЦЯ: ОСНОВНІ МОМЕНТИ ЇХ РОЗВИТКУ, МІКРОСКОПІЧНА БУДОВА ТА ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ – Морфологія клапанів серця давно приваблює увагу вчених. Інтерес до вивчення його будови та функції у нормі та при патологічних станах на сучасному етапі ініціюється не тільки бурним розвитком кардіології та кардіохірургії, але і необхідністю обґрунтування формоутворювальних процесів у цьому складному органі. Нормальне функціонування клапана залежить від комплексної взаємодії всіх компонентів клапанного апарату. Порушення структури або функції одного з компонентів клапанного апарату призводить до порушення затворювальної функції клапана та насосної функції серця в цілому. Однак фундаментальних досліджень, проведених десятки років тому назад щодо особливостей будови клапанного апарату серця, не достатньо для встановлення динаміки розвитку системи кровопостачання клапанів серця і потребують оновлення.

КЛАПАНЫ СЕРДЦА: ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ ИХ РАЗВИТИЯ, МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ – Морфология клапанов сердца давно привлекает внимание исследователей. Интерес изучения его строения и функции в норме и при патологических состояниях на современном этапе инициируется не только бурным развитием кардиологии и кардиохирургии, но и необходимостью обоснования формообразовательных процессов в этом сложном органе. Нормальное функционирование клапана зависит от комплексного взаимодействия всех компонентов клапанного аппарата. Нарушение структуры или функции одного из компонентов клапанного аппарата приводит к нарушениям закрывательной функции клапана и насосной функции сердца в целом. Однако фундаментальных исследований, проведенных десятки лет назад по поводу особенностей строения клапанного аппарата сердца не достаточно для установления динамики развития системы кровоснабжения клапанов сердца и требуют обновления.

HEART VALVES: MAIN MOMENTS OF THEIR DEVELOPMENT, MICROSCOPIC STRUCTURE AND FEATURES OF THEIR BLOOD SUPPLY – Researches have great interest to the morphology of heart valves. This interest to structure and function in norm and in pathology is induced as rapid development of cardiology and cardiosurgery as necessity of reason developmental processes in this organ. Normal function of valve depends on complex correlation of all components of valve apparatus. Disorders in structure and function one of components gives rise to disturbances of valve shutoff and pump function of the heart. Fundamental researches that were a lot years ago with respect to features of morphology of valve apparatus are too little for detection of determination of dynamic development of blood supply of heart valves and must be update.

**Ключові слова:** кардіогенез, морфологія клапанів, кровопостачання стулук/заслінок.

**Ключевые слова:** кардиогенез, морфология клапанов, кровоснабжение створок/заслонок.

**Key words:** cardiogenesis, morphology of valves, blood supply of cusps.

Одне з перших місць серед причин смертності та інвалідизації людей посідають захворювання серця. Сьгодні кількість вад не тільки не знижується, але й збільшується. Серед вад розвитку значне місце по-

сїдають вади серця, що пов'язані з клапанним апаратом [15, 18]. І саме тому останні десятиріччя характеризуються особливою увагою вчених до вивчення проблем закладки, формування [9, 10, 19] та гістогенетичних закономірностей становлення серця [22] в цілому, розвитку та будови стінок камер серця та перегородкових компонентів [24, 27] і клапанного апарату серця [4, 12, 21], що сприяє розумінню механізмів нормального формоутворення цього важливого органа, а також розвитку різних уроджених і набутих вад серця.

Опису клапанного апарату присвячено багато фундаментальних робіт як вітчизняних [14, 16], так і закордонних авторів [25, 26, 28], але залишається достатньо дискусійним питання щодо кровопостачання та вікових особливостей будови клапанів серця [1, 4, 17] і тому вивчення вікових та індивідуальних перетворень структурних компонентів клапанного апарату, а саме кровопостачання клапанів серця протягом онтогенезу, є актуальним.

У багатьох роботах, в яких описується пренатальний кардіогенез, автори мають спільну думку щодо джерела розвитку клапанів серця [7, 22, 24, 27]. Вони вказують на те, що ендокардіальні подушки (ЕКП) атріоventрикулярного каналу ембріонального серця є основним джерелом для клапанного апарату серця, що відіграють роль провізорних клапанів атріоventрикулярного каналу. На початку їх формування весь простір подушки заповнений кардіогелем. Пізніше, внаслідок епітеліально-мезенхімних перетворень [22, 24], вони неоднорідно заповнюються мезенхімними клітинами. Проліферація та ріст клітин ендокардіальної подушки відбувається на поверхні зі сторони просвіту серця, де клітини розташовані щільним шаром і, можливо, саме з цієї поверхні починається заповнення об'єму подушки клітинами, які, у свою чергу, витісняють кардіогель [20]. Розселення мезенхімних клітин відбувається в напрямку від вільного краю ЕКП до стінки атріоventрикулярного каналу [8]. В. О. Козлов та співавт. [9] в товщі подушки виділяють три зони: 1 – субендокардіальну, 2 – проміжну, 3 – зону прилягання до міокарда. Субендокардіальна зона – ділянка, що прилягає до ендокарда і найпершою заселяється мезенхімою [7]. Вздовж ендокарда подушки спостерігають найщільніше розташування мезенхімних клітин з малими короткими відростками. Проміжна зона становить основну частину об'єму ендокардіальної подушки [20]. В цій зоні зменшується щільність та кількість клітин. Мезенхімні клітини є типовими, між ними зберігається невелика кількість кардіогелю у вигляді залишків. У зоні, що прилягає до міокарда передсердно-шлуночкового отвору, спостерігають ще меншу кількість та щільність мезенхімних клітин [21].

В подальшому спостерігають розшарування міокарда стінки шлуночків та міокарда атріоventрикулярного каналу серця ембріона – делямінація [8–10, 27],

що відбувається внаслідок втрати зв'язків вставних дисків між кардіоміоцитами [2]. Внаслідок делямінації відокремлюється внутрішній шар міокарда, вкритий ендотелієм, що має назву делямінаційної пластинки. На її поверхні, що звернена у порожнину серця, зберігаються ЕКП. Делямінаційна пластинка на цей період ембріогенезу містить в собі пучки кардіоміоцитів. Верхня частина пластинки являє собою первинну стулку передсердно-шлуночкового каналу. Нижня частина шляхом перфорації розділяється на окремі м'язові тяжі, що вкриті шаром ендокарда та являють собою сосочкоподібні м'язи, а також бере участь у закладці первинних сухожилкових струн [2, 21, 27].

В. О. Козлов та В. Ф. Шаторна [7, 21] вказують на те, що стулки передсердно-шлуночкових клапанів, сухожилкові струни і сосочкоподібні м'язи серця закладаються і формуються як єдина структура.

При подальшому розвитку в клапанах передсердно-шлуночкового отвору відбувається і розростання міокардіальних елементів. Відомо, що стулки зрілого клапана серця містять в собі м'язові волокна [2, 14, 16]. Перші м'язові прошарки у стулках клапана спостерігають в ранньому плідному періоді. На наступних стадіях розвитку кількість м'язових клітин збільшується, з'являються клітинні тяжі, що пронизують усю площу стулки клапана. Ці тяжі розростаються, при цьому вони більше наближені до майбутньої передсердної поверхні стулки, ніж до шлуночкової [2]. Формування лівого передсердно-шлуночкового клапана серця хронологічно відстає від процесів утворення клапана у правій половині серця, а також існує відміна процесів формування клапанів, яка полягає в тому, що не настає відокремлення нижнього краю стулки клапана, а в наслідок делямінації стінка шлуночка розділяється на дві нерівні частини: тонку – внутрішню, що є залишками ЕКП, та товсту – зовнішню, що залишається стінкою шлуночка [8, 21].

Клапани аорти та легеневого стовбура розвиваються, починаючи з 5–6 тижня пренатального онтогенезу. В отворах великих судин серця утворюються мезенхіми збудуття, вкриті ендотелієм, які не містять колагенових та еластичних волокон, виглядають як випинання мезенхіми в порожнину судин і відповідають ендокардіальним подушкам передсердно-шлуночкового каналу [11]. Вже з самого початку утворення закладки півмісяцевих заслінок клапанів великих судин виділяють три збудуття у просвіт судини, що дають початок заслінкам клапанів. Первинні клапани являють собою мезенхімні вирости у порожнину судин, основа яких значно збільшена та кріпиться до стінки судини, а вільна поверхня звернена у простір судин, тонша [12]. У подальшому в первинних заслінках клапанів відбуваються процеси утворення колагенових волокон. Перші колагенові пучки з'являються у клапанах по краю заслінки і одночасно в стінці судини, утворюючи замкнуте кільце з колагену. На наступних стадіях розвитку зростає площа та кількість колагенових волокон і збільшується їх щільність [9].

Будова серця та його клапанного апарату в людей є предметом багаточисельних досліджень. До складу передсердно-шлуночкового клапанного апарату входить: волокнисте кільце з елементами м'язової тканини, стулки, сухожилкові струни та сосочкоподібні

м'язи [6, 8]. Клапани аорти та легеневого стовбура також являють собою комплексні утворення, до складу яких входять: волокнисті кільця, стінка аорти або легеневого стовбура, півмісяцеві заслінки з різноманітними фіброзними структурами [8]. Дані багатьох авторів [14, 16] свідчать про те, що у дорослих людей дві стулки у мітральному клапані та три стулки у тристулковому клапані значною мірою є умовним. У тристулковому клапані кількість стулок коливається від 2 до 4 у дітей, та від 2 до 6 у дорослих. Мітральний клапан частіше має 3 стулки, рідше – 2 та ще рідше – 4, 5, 6. На відміну від передсердно-шлуночкових клапанів, клапани аорти та легеневого стовбура стабільно мають по 3 півмісяцевих заслінки, однак у рідких випадках у клапані легеневого стовбура кількість заслінок може збільшуватись до 4, а у клапані аорти – зменшуватись до 2. За даними досліджень деяких науковців [25, 28], у тристулковому клапані дорослих частіше відмічається – 4 стулки, з яких 3 основні та 1 додаткова, також мають місце 5 стулок, з яких 3 основних та 2 додаткові, та 6 стулок, з яких 3 основні та 3 додаткові. Найменший відсоток припадає на типовий тристулковий клапан. Самим рідким видом є тристулковий клапан, у якому спостерігають 7 стулок, з яких 4 стулки є додатковими.

Макроскопічні дослідження стулок передсердно-шлуночкових клапанів виявляють, що поверхні стулок відрізняються, а саме в кожній стулці є передсердна поверхня, яка є рівною, та шлуночкова поверхня, яка відрізняється від попередньої своєю нерівністю, що виникає внаслідок кріплення до стулок сухожилкових струн [2, 25, 26, 28].

Дані гістологічних досліджень вказують на те, що стулки атріовентрикулярних клапанів вкриті ендотелієм та мають пошарову будову [3, 5, 23, 26]. В напрямку від передсердної до шлуночкової поверхні в них розрізняють наступні шари: 1 – спонгіозний (губчатий); 2 – фіброзний; 3 – шлуночковий. Основу стулки складає фіброзна пластинка, яка являє собою відгалуження від волокнистого кільця та утворена щільною оформленою волокнистою сполучною тканиною. Спонгіозний шар вузький та утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною, де виявляють велику кількість еластичних волокон, які сконцентровані більше по вільному краю стулки. Порівняно більше еластичних волокон відзначається у стулках мітрального клапана, ніж у тристулковому. У шлуночковому шарі домінують колагенові волокна.

В роботах В. О. Козловської [11–13], яка вивчала будову і розвиток клапанів аорти та легеневого стовбура в онтогенезі, за допомогою гістологічних досліджень зрізів клапанів аорти та легеневого стовбура у людей зрілого віку встановлено, що до їх складу входить як щільна, так і пухка волокниста сполучна тканина, які пошарово розташовуються.

Martin Misfeld, Hans-Hinrich Sievers [26] при дослідженні півмісяцевих заслінок аорти виявили та описали наступні шари: 1 – шлуночкову пластинку (*lamina ventricularis*); 2 – радіальну пластинку (*lamina radialis*); 3 – спонгіозну пластинку (*lamina spongiosa*); 4 – фіброзну пластинку (*lamina fibrosa*); 5 – артеріальну пластинку (*lamina arterialis*). При описі цих шарів вони дотримувались номенклатури Gross & Kugel від 1931 року,

але звернули увагу на те, що наявність саме цих шарів у півмісяцевих заслінках клапанів є дискусійним і серед них найлегше розпізнаються: lamina radialis, lamina spongiosa, lamina fibrosa.

На підставі даних гістологічних досліджень В. В. Соколов і К. І. Кульчицький [14, 16] у людини виділяють два типи клапанів серця:

1 – клапани фіброзного типу, які в літературі описуються у новонароджених, дітей грудного віку, дітей віком від 1 року до 12 років та у людей зрілого віку (від 22 до 55/60 років);

2 – клапани фіброзно-еластичного типу, які описуються у підлітків (від 12 до 16 років) та юнацтва (від 17 до 21 року).

Достатньо дискусійним залишається питання щодо кровопостачання клапанів серця. Джерелом кровопостачання стулок клапанів є судини, які починаються від стінок серця, волокнистих кілець та розгалужуються в стулках передсердно-шлуночкових клапанів [4]. Фундаментальними дослідженнями з питання кровопостачання передсердно-шлуночкових клапанів, клапанів аорти та легеневого стовбура є дослідження В. В. Соколова [16]. На його думку, дискусія як в зарубіжній, так і у вітчизняній літературі щодо кровопостачання клапанів серця виникла у зв'язку з тим, що дослідження, які проводились, не були комплексними. Комплексні методи, що використовували при дослідженнях клапанів серця дають змогу стверджувати, що клапани серця містять серцеві поперечно-посмуговані м'язові волокна, кровоносні судини, а також пучки нервових волокон та вільні нервові закінчення. Поперечно-посмуговані серцеві м'язові волокна проникають у стулки клапанів на різну відстань залежно від вікової групи. У супроводі поперечно-посмугової м'язової тканини проникають у стулки і кровоносні судини. Так, у новонароджених кровоносні судини та поперечно-посмуговані серцеві м'язові волокна проникають на 1/2–1/3 їх довжини. У дітей грудного віку – до 1/3 їх довжини. У дітей від 1 року до 12 років поперечно-посмуговані м'язові волокна проникають на 1/4–1/5, а кровоносні судини на 1/3–1/4 їх довжини. У підлітків поперечно-посмугована м'язова тканина на 1/5–1/6, а кровоносні судини на 1/4–1/6 їх довжини. У юнаків – 1/6–1/8 та 1/5–1/8 відповідно. А у людей I періоду зрілого віку проникнення поперечно-посмугової м'язової тканини та кровоносних судин – на 1/7–1/8 їх довжини. I розташування як поперечно-посмугової м'язової тканини, так і кровоносних судин, відмічається в основі стулок у людей II періоду зрілого віку. Було встановлено, що краще кровопостачання мають стулки передсердно-шлуночкових клапанів, порівняно з заслінками клапанів аорти та легеневого стовбура, в яких кровоносні судини виявлені лише поблизу основи заслінки. Стулки мітрального клапана серця мають краще кровопостачання, їх кровоносні судини проникають у стулки на незначно більшу відстань їх довжини, ніж у тристулковому клапані. Такі дані дають можливість прийти до висновку, що з віком в нормі ступінь проникнення кровоносних судин у стулки передсердно-шлуночкових клапанів значно зменшується. Збільшення кількості кровоносних судин у стулках клапанів надає дослідникам стверджувати, що в нормі у стулках клапанів їх кількість є незначною.

Отримані дані про кровопостачання клапанів серця вказують на те, що присутні в них кровоносні судини не здатні забезпечити достатній рівень їх трофіки, тому не можна виключати і те, що їх живлення може відбуватися безпосередньо за рахунок крові, що потрапляє в камери серця через ендокард.

Отже, літературне дослідження свідчить про те, що вчені й надалі зацікавлені вивченням закономірностей розвитку та будови клапанів серця в пре- і постнатальному онтогенезі, що зумовлено високою частотою серцево-судинних захворювань, які можуть привести до швидкої інвалідазації та смерті людини. Проте наявні дані потребують доповнення та уточнення щодо кровопостачання клапанів серця, тому як саме це питання є одним із дискусійних. Не вистачає морфологічної характеристики кровоносних судин, що можуть бути наявними в клапанах серця у нормі та кількість яких збільшується при серцевій патології, що потребує подальшого макроскопічного та мікроскопічного дослідження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Евтушенко А. В. Особенности микроциркуляторного русла венечных артерий в различных отделах сердца / А. В. Евтушенко // Матер. докл. VIII конгр. Международной ассоциации морфологов, г. Орел, 15 сент. 2006 г. // Морфология. – 2006. – Т. 129. – № 4. – С. 49.
2. Зозуля О. С. Особливості розвитку стулок передсердно-шлуночкових клапанів / О. С. Зозуля // Морфологія. – 2007. – Т. 1. – № 2. – С. 54–58.
3. Зозуля Е. С. Динамика морфометрических показателей передсердно-желудочковых клапанов на протяжении онтогенеза / Е. С. Зозуля, В. В. Кошарный // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 4. – С. 63–66.
4. Зозуля О. С. Закономірності розвитку та будови передсердно-шлуночкових клапанів серця в пре- і постнатальному онтогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2007. – 15 с.
5. Зозуля Е. С. Особенности строения передсердно-желудочковых клапанов сердца в онтогенезе человека / Е. С. Зозуля // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4. – С. 30–32.
6. Зозуля Е. С. Особенности строения передсердно-желудочковых клапанов у людей второго периода зрелого возраста / Е. С. Зозуля // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 3. – С. 97–102.
7. Козлов В. О. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 21–24.
8. Особенности строения клапанного аппарата сердца / В. А. Козлов, В. Ф. Шаторная, Е. С. Зозуля, А. А. Козловская // Вісник морфології. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 163–165.
9. Козлов В. О. Нормальный кардиогенез та вплив деяких тератогенних факторів на розвиток серця / В. О. Козлов, В. Ф. Шаторна, М. А. Машталір // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 7–15.
10. Клинико-морфологические параллели в развитии сердца в пренатальном онтогенезе / В. А. Козлов, В. Ф. Шаторная, Л. В. Абдул-Оглы, Е. А. Савенкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, Ч. III. – С. 7–15.
11. Козловська Г. О. Пренатальний розвиток клапанів аорти та легеневого стовбура / Г. О. Козловська // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 67–69.
12. Козловська Г. О. Морфофункціональні особливості будови та розвитку клапанів аорти та легеневого стовбура в онтогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Дніпропетровськ, 2007. – 17 с.



13. Козловская А. А. Морфометрические особенности строения клапанов аорты и легочного ствола у людей второго периода зрелого возраста / А. А. Козловская // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2006. – Вип. 3. – С. 102–107.
14. Кульчицкий К. И. Клапаны сердца / К. И. Кульчицкий, В. В. Соколов, Н. Г. Марущенко. – К.: Здоровья, 1990. – 184 с.
15. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян. – Санкт-Петербург, 2002. – 210 с.
16. Соколов В. В. Сравнительная морфология клапанов сердца / В. В. Соколов. – Ростов-на-Дону : Изд. Ростовского государственного медицинского университета, 2003. – 250 с.
17. Соколов В. В. Возрастные особенности кровоснабжения клапанов сердца / В. В. Соколов // *Акт. пит. вікової анат. та ембріотопіграфії : тези доп. Всеукраїнської наук. конф. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 59–60.
18. Степанчук А. П. Морфологічні зміни клапанного апарату серця людини при набутих вадах / А. П. Степанчук // *Вісник морфології*. – 2008. – № 14 (1). – С. 247–248.
19. Хлопонин П. А. Процессы кардиомиогенеза в зародышевом периоде развития человека / П. А. Хлопонин, О. Ю. Платюченко // *Морфология*. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 50–54.
20. Шаторная В. Ф. Формирование эндокардиальных подушек сердца на этапах раннего эмбриогенеза птиц / В. Ф. Шаторная // *Буковинський медичний вісник*. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 132–134.
21. Шаторна В. Ф. Формування клапанного апарату серця в ембріогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / В. Ф. Шаторна. – Тернопіль, 2003. – 20 с.
22. Ehrin J. Armstrong. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation / Ehrin J. Armstrong, Joyce Bischoff // *Circ. Rec.* – 2004. – Vol. 95. – P. 459–470.
23. Sex variation in occurrence of myocardium in human mitral valve cusps / P. Gatonga, P. O. Odula, H. Saidi, P. Mandela // *Int. J. Morphol.* – 2009. – Vol. 27 (4). – P. 1217–1222.
24. Ian S. Harris. Development of the endocardium / Ian S. Harris, Brian L. Black // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 391–399.
25. Notes on the morphology of the tricuspid valve in the adult human heart / Magdalena Skwarek, Marek Grzybiak, Adam Kosinski, Jolanta Hreczecha // *Folia Morphol.* – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 319–324.
26. Martin Misfeld. Heart valve macro- and microstructure / Martin Misfeld, Hans-Hinrich Sievers // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2007. – Vol. 362. – P. 1421–1436.
27. Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations / Mazyar Kanani, Antoon F. M. Moorman, Andrew C. Cook [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 1797–1804.
28. The morphology of the right atrioventricular valve in the adult human heart / M. Skwarek, J. Hreczecha, M. Dudziak, M. Grzybiak // *Folia Morphol.* – 2006. – Vol. 65, № 3. – P. 200–208.

Отримано 16.04.12

## ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ

УДК 616-053.2:001.891.5

©В. П. Марценюк, П. Р. Сельський

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## ОБҐРУНТУВАННЯ ОБ’ЄКТИВНОСТІ СЕМЕСТРОВОГО ТЕСТУВАННЯ ТА ОБ’ЄКТИВНОГО СТРУКТУРОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ІСПИТУ (ОСКІ) ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАТЬ ТА ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК З ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ

ОБҐРУНТУВАННЯ ОБ’ЄКТИВНОСТІ СЕМЕСТРОВОГО ТЕСТУВАННЯ ТА ОБ’ЄКТИВНОГО СТРУКТУРОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ІСПИТУ (ОСКІ) ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАТЬ ТА ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК З ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ – У статті розкрито досвід впровадження новітніх методик оцінювання при викладанні пропедевтики педіатрії у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського, обґрунтовано об’єктивність структурованого клінічного іспиту та семестрового комплексного тестового іспиту за результатами оцінювання предмета.

ОБОСНОВАНИЕ ОБЪЕКТИВНОСТИ СЕМЕСТРОВОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И ОБЪЕКТИВНОГО СТРУКТУРИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭКЗАМЕНА (ОСКЭ) ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ПО ПРОПЕДЕВТИКЕ ПЕДИАТРИИ – В статье раскрыт опыт внедрения новейших методик оценивания при преподавании пропедевтики педиатрии в Тернопольском государственном медицинском университете имени И. Я. Горбачевского, обосновано объективность структурированного клинического экзамена и семестрового комплексного тестового экзамена по результатам оценки предмета.

THE SUBSTANTIATION OF SEMESTER COMPLEX TEST EXAM AND OBJECTIVE STRUCTURED CLINICAL EXAMINATION OBJECTIVITY FOR KNOWLEDGE AND SKILLS ASSESSMENT OF THE PEDIATRICS PROPEDAUTICS – The article deals with an experience in innovative teaching and assessment methods, implementing while teaching Pediatrics Propaedeutics in I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University. According to the subject evaluation results, the objectivity of semester exam test and objective structured clinical examination has been substantiated.

**Ключові слова:** інноваційні методики, пропедевтика педіатрії, незалежне оцінювання.

**Ключевые слова:** инновационные методики, пропедевтика педиатрии, независимое оценивание.

**Key words:** innovative methods, Pediatrics Propaedeutics, independent testing.

**ВСТУП** Адекватне оцінювання знань дозволяє виявити ефективність роботи викладачів, переваги і недоліки методів навчання та оцінити досягнення студента із виявленням прогалин в його знаннях і вміннях [1]. Тому проблема створення ефективної системи інформаційного забезпечення оцінювання в медичній освіті є однією з актуальних в сучасній медицині. Актуальним залишається і вирішення проблеми незалежного тестування знань студентів, що неможливо без новітніх освітніх технологій навчання.

Основою нової системи організації навчального процесу в університеті, у тому числі й на кафедрі педіатрії та дитячої хірургії, стала Концепція розвитку Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (інтеграція у Світовий медичний освітній простір) [2, 3]. Важливою складо-

вою цієї системи є впровадження підсумкового модульного контролю у формі семестрового комплексного тестового іспиту. Для семестрового тестування використовуються запитання з багатьма варіантами відповідей у формі бланкових тестів та наступною автоматизованою обробкою результатів [4, 5]. В університеті також впроваджено об’єктивний структурований клінічний іспит (ОСКІ) із використанням методу клінічного моделювання [6, 7].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Статистична обробка первинної інформації за результатами тестування здійснювалась за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики. Проводився кореляційний аналіз методом квадратів Пірсона. Відмінності між групами відносних та середніх величин і їх похибками оцінювались за допомогою критерію Стьюдента. Для обробки використані пакети програм MS Excel (Microsoft Office, 2003).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** З метою незалежного та об’єктивного оцінювання знань студентів в університеті впроваджено семестровий тестовий контроль рівня знань студентів, який дозволяє провести тестування із всіх дисциплін за один день. З 2007–2008 навчального року такий вид контролю здійснюється і з пропедевтики педіатрії. Із пропедевтики педіатрії створено велику базу тестових завдань (близько 3 тис.), із яких комп’ютерна програма довільно формує буклети з розрахунку 24 завдання на модуль. Частина тестових запитань створюють у вигляді запитань до рисунків, для чого студент на іспиті отримує відповідний збірник, де представлені зовнішній вигляд хворого, зміни шкіри, слизових, внутрішніх органів при різних захворюваннях у дітей, техніка обстеження хворих, інструментарій, прилади тощо. При формуванні тестових завдань у вигляді ситуаційних задач також використовують контент з клінічних ситуацій.

Допуском до семестрового тестування є успішне складання об’єктивного структурованого клінічного іспиту (ОСКІ), на якому здійснюється оцінювання рівня засвоєння практичних навичок. Для досягнення достатньої надійності використовуються 12 станцій. Максимальна кількість балів на одній станції складає 1 бал (0, 0,5 або 1,0), загалом – 12 балів. При цьому студент проходить по 3 станції з патологічної анатомії (3 бали), загальної хірургії (3 бали), пропедевтики внутрішньої медицини (3 бали) та пропедевтики педіатрії (3 бали).

Про об’єктивність оцінювання знань студентів із модулів “Розвиток дитини”, “Анатомо-фізіологічні особливості. Методика обстеження та семіотика за-

хворювань у дітей” та “Вигодовування дитини” за методикою семестрового комплексного тестового іспиту свідчать результати тестування (рис. 1) за 2010–2011 н.р. Тестування з модуля “Розвиток дитини” (1-й модуль, зима) проходили 210 студентів III курсу. 13 студентів ( $(6,19 \pm 1,66)\%$ ) склали іспит на “незадовільно”, 35 ( $(16,67 \pm 2,57)\%$ ) – на “задовільно”, 94 ( $(44,76 \pm 3,43)\%$ ) – на “добре”, а 68 ( $(32,38 \pm 3,23)\%$ ) – на “відмінно”. За результатами тестування тих же студентів із модуля “Анатомо-фізіологічні особливості. Методика обстеження та семіотика захворювань у

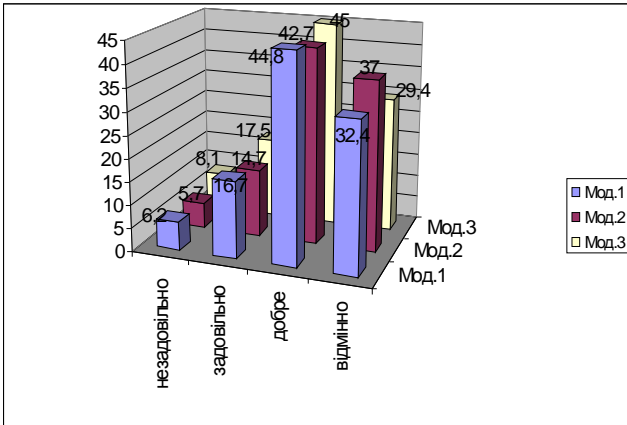


Рис. 1. Порівняльний аналіз успішності з модуля “Розвиток дитини”, “Анатомо-фізіологічні особливості. Методика обстеження та семіотика захворювань у дітей” та “Вигодовування дитини”.

дітей” (2-й модуль, весна, 211 студентів) виявлялась менша частка незадовільних (12 студентів,  $(5,69 \pm 1,59)\%$ ), задовільних (31 студент,  $(14,69 \pm 2,44)\%$ ) і добрих оцінок (90 студентів,  $(42,65 \pm 3,40)\%$ ) та більша частка відмінних оцінок (78 студентів,  $(36,97 \pm 3,32)\%$ ), проте ці показники суттєво не різнились ( $p > 0,05$ ).

За результатами тестування даних студентів з модуля “Вигодовування дитини” (3-й модуль, весна) спостерігали більшу частку (порівняно з 2-м модулем) студентів із незадовільними (17 студентів  $(8,06 \pm 1,87)\%$ ), задовільними (37 студентів  $(17,54 \pm 2,62)\%$ ) і добрими оцінками (95 студентів  $(45,02 \pm 3,43)\%$ ) та менша частка з відмінними оцінками (62 студенти  $(29,38 \pm 3,14)\%$ ), проте ці показники суттєво не різнились ( $p > 0,05$ ).

За результатами тестування з 1-го модуля (табл. 1) мав місце нижчий показник середнього бала за семестровий тестовий іспит ( $7,34 \pm 0,09$ ) порівняно із середнім балом поточної успішності –  $7,80 \pm 0,20$ . Таку ж тенденцію спостерігали із 2-го модуля (середній бал за іспит –  $7,41 \pm 0,08$ , поточна успішність –  $7,95 \pm 0,19$ ), проте ця відмінність була несуттєвою ( $p > 0,05$ ). За результатами тестування з 3-го модуля показники середнього бала за іспит –  $7,44 \pm 0,08$  та поточної успішності –  $7,45 \pm 0,21$  знаходилися на одному рівні ( $p > 0,05$ ). Показники поточної успішності із всіх модулів також суттєво не різнилися між собою ( $p > 0,05$ ). Виявлявся значно вищий середній бал за ОСКІ –  $9,84 \pm 0,10$  порівняно з поточною успішністю та середнім балом за іспит із трьох модулів ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз середнього бала поточної успішності, семестрового тестового іспиту та ОСКІ із пропедевтики педіатрії ( $M \pm m$ )

Модуль	Середній бал		
	іспит	поточна успішність	ОСКІ
1-й	$7,34 \pm 0,09$	$7,80 \pm 0,20$	9,84 ± 0,10* пропедевтика педіатрії 2,26 ± 0,06
2-й	$7,41 \pm 0,08$	$7,95 \pm 0,19$	
3-й	$7,44 \pm 0,08$	$7,45 \pm 0,21$	

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з середнім балом за іспит.

Кореляційний аналіз виявив зв'язок між балами поточної успішності та балами за іспит з 1-го (слабкий зв'язок, + 0,3), 2-го (слабкий зв'язок, + 0,3) та 3-го модулів (середній зв'язок, + 0,4). Спостерігали кореляційний зв'язок між середнім балом за ОСКІ та середнім балом за іспит з 1-го (слабкий зв'язок, + 0,1), 2-го (слабкий зв'язок, + 0,3) та 3-го модулів (слабкий зв'язок, + 0,3). Також виявлявся кореляційний зв'язок між балами, отриманими студентами на станціях з пропедевтики педіатрії та балами поточної успішності з 1-го (слабкий зв'язок, + 0,1), 2-го (слабкий зв'язок, + 0,2) та 3-го модулів (слабкий зв'язок, + 0,1).

**ВИСНОВКИ** Впровадження у навчальний процес новітніх методик значно покращує засвоєння практичних навичок студентами, про що свідчить висока успішність із пропедевтики педіатрії на об'єктивному структурованому клінічному іспиті.

Наявність прямого кореляційного зв'язку між показниками балів за семестрове тестування та балів

поточної успішності й об'єктивного структурованого клінічного іспиту, виявлення кореляції між балами, отриманими студентами на станціях з пропедевтики педіатрії та балами поточної успішності із всіх модулів, а також відсутність різниці між показниками поточної успішності й семестрового тестування вказують на об'єктивність комплексного семестрового тестового та об'єктивного структурованого клінічного іспитів при оцінюванні знань з пропедевтики педіатрії.

Виявлені нижчі показники середнього бала поточної успішності, порівняно із середнім балом, за об'єктивний структурований клінічний іспит, вказують на необхідність подальшої роботи щодо покращення якості завдань для об'єктивного структурованого клінічного іспиту.

Подальше удосконалення методик тестування із використанням методу клінічного моделювання та тестових завдань з багатьма варіантами відповідей при викладанні пропедевтики педіатрії суттєво покращить підготовку висококваліфікованих спеціалістів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Самылкіна Н. Н. Современные средства оценивания результатов обучения / Н. Н. Самылкіна. – М. : БИНОМ, 2007. – 172 с.
2. Концепція розвитку Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (інтеграція у Світовий медичний освітній простір). – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – 50 с.
3. Ковальчук Л. Я. Впровадження новітніх методик і систем навчального процесу в Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського / Л. Я. Ковальчук // Медична освіта. – 2009. – № 2. – С. 10–14.
4. The quality of in-house examination / R. F. Jozefowicz, B.M. Koeppen, S. Case, R. Galbraith, D. Swanson, R. H. Glew // Acad. Med. – 2002. – № 77. – P. 156–161.
5. Досвід Віденського медичного університету в реформованій системі освіти. Перспективи співпраці / за ред. Л. Я. Ковальчука. – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – 290 с.
6. United States Medical Licensing Examination [Електронний ресурс] / Режим доступу до сайту : <http://www.usmle.org/>
7. Smee S. ABC of Learning and Teaching in Medicine: Skill Based Assessment / S.Smee // British Medical Journal. – 2003. – № 326(7391). – P. 703–706.

Отримано 20.06.12

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.233-002-008.6]-085.246.2/.835.3

©Н. А. Бількевич

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ФОТОМОДИФІКОВАНОГО ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ Й АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ**

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ФОТОМОДИФІКОВАНОГО ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ Й АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ – Обстежено 175 хворих із негоспітальною пневмонією, у яких виявлено посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при зниженні антиоксидантного захисту (АОЗ) пропорційно до тяжкості захворювання. Доповнення лікування пневмонії ентеросорбцією сприяло зменшенню концентрації продуктів ПОЛ, а застосування в даній схемі фотомодифікованого ізотонічного розчину хлориду натрію – відновленню АОЗ.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕННОГО ВНУТРИВЕННО ФОТОМОДИФИЦИРОВАННОГО ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ И ЭНТЕРОСОРБЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ ПРИ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ – Обследовано 175 больных внегоспитальной пневмонией, у которых выявлено усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) при снижении антиоксидантной защиты (АОЗ) пропорционально тяжести заболевания. Дополнение лечения пневмонии энтеросорбцией способствовало уменьшению концентрации продуктов ПОЛ, а использование в данной схеме фотомодифицированного изотонического раствора хлорида натрия – восстановлению АОЗ.

INFLUENCE OF PHOTOMODIFIED ISOTONIC SALINE SOLUTION ADMINISTERED VIA INTRAVENOUS INFUSION AS WELL AS ENTEROSORPTION ON LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA – In 175 patients with community-acquired pneumonia there were found intensification of lipoperoxidation and inhibition of antioxidant defence (AOD) proportionally to the severity of the disease. Standard treatment of pneumonia completed with enterosorption was followed with decrease of lipoperoxidation level. Administration of photomodified isotonic saline solution together with enterosorbent in complex treatment of pneumonia was resulting in renewal of AOD.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, активні форми кисню.

**Ключевые слова:** внегоспитальная пневмония, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, активные формы кислорода.

**Key words:** community-acquired pneumonia, lipoperoxidation, antioxidant defence, active forms of oxygen.

**ВСТУП** Випадки тяжкого й ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії (НП), як правило, супроводжуються ендогенною інтоксикацією (ЕІ), надмірною активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пригніченням факторів імунного захисту організму [1, 2, 9]. Тому успіх лікування захворювання полягає не лише у застосуванні потужних антибактеріальних засобів, але й у проведенні заходів, спрямованих на

корекцію відповідних регуляторних механізмів, відновлення порушеного гомеостазу [2, 7, 15]. Активна фагоцитарних реакцій імунокомпетентних клітин при гострому запальному процесі, як відомо, супроводжується формуванням так званого внутрішньоклітинного “респіраторного вибуху”. Недостатність цього механізму зумовлює затяжний перебіг запального процесу, разом з тим, як надмірна імунна відповідь – інтенсифікацію ПОЛ [1, 5, 9]. На сьогодні в практичну медицину широко ввійшли методи фототерапії (ФГТ – застосування з лікувальною метою активних форм кисню) та озонотерапії, принцип яких полягає в імітації “респіраторного вибуху” в клітинах з метою посилення їх окисно-відновного потенціалу [1]. Наводяться дані, що в малій дозі вказані сполуки спрямовані на оптимізацію функціональної активності імунокомпетентних клітин з мобілізацією наступних самогенетичних процесів [14, 17]. Позитивні ефекти впливу на організм активних форм кисню (АФК) при пневмонії багатогранні [6, 12, 13, 17]. У той же час, ефективність лікування із їх застосуванням при НП на сьогодні вивчено недостатньо, як і вплив на систему ПОЛ-АОЗ. Є повідомлення про те, що така терапія, помірно ініціюючи вільнорадикальні реакції, сприяє компенсаторній стимуляції власних антиоксидантних резервів організму [10, 14], проте дані досліджень є поодинокими [4, 8, 11, 12]. Недостатньо вивчений також вплив інших методів детоксикації на стан ПОЛ-АОЗ при НП, зокрема ентеросорбції.

Метою роботи стало оцінити вплив ентеросорбції та парентерального введення інфузійного розчину, збагаченого активними формами кисню, на стан ПОЛ-АОЗ у хворих із негоспітальною пневмонією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 175 хворих із НП: 122 чоловіки та 53 жінки віком від 16 до 70 років, у яких за даними фізикальних, лабораторних та рентгенологічних методів дослідження встановлено діагноз негоспітальної пневмонії. Лікування пацієнтів проводили згідно з наказами МОЗ України та сучасних рекомендацій. Інтенсивність ПОЛ досліджували за концентрацією маломолекулярного діальдегіду (МДА) і дієнових конюгатів (ДК) у периферичній крові, стан АОЗ – за активністю супероксиддисмутази (СОД), вмістом вітамінів А та Е в крові хворих за загальноприйнятими методиками [3, 16, 18, 19].

Ефективність традиційного лікування вивчали у групах хворих відповідно: перша – з легким (n=30), друга – з середньотяжким (n=26), третя – з тяжким (n=22) перебігом НП. 26 пацієнтів із середньотяжким та 19 – з тяжким перебігом захворювання (відповідно (четверта та п'ята групи) на тлі традиційного лікування приймали перорально сферичний гранульова-

ний вуглецевий ентеросорбент пролонгованої дії “Карбовіт” (виробництва Інституту проблем сорбції та ендоекології, м. Київ) (II схема лікування). Шоста та сьома групи склали обстежені з середньотяжким (n=28) та тяжким (n=18) перебігом пневмонії, яким загальноприйняттю схему лікування після проведення ентеросорбції доповнювали внутрішньовенним введенням фотомодифікованого ізотонічного розчину хлориду натрію (III схема). Контрольну групу склали 63 здорові особи. Фотомодифікацію здійснювали за допомогою апарату для фотохімічної оксигенації трансфузійних рідин “Квант-01” [14]. Принцип його дії полягає у фотохімічному утворенні АФК з молекул води під впливом ультрафіолетового опромінення. Первинні дослідження виконано при госпіталізації хворих у клініку, повторні – через 14–17 днів. Отримані цифрові дані оброблено методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Вираженість дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ в обстежених пацієнтів залежала від тяжкості НП (табл. 1).

Зміни середніх значень показників ПОЛ та АОЗ відносно норми були достовірними вже за легкого перебігу захворювання (p<0,05–0,001), за винятком вітаміну А (p>0,05). За середньотяжкого, і, особливо тяжкого перебігу НП, дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ наростав, констатовано статистично значиму різницю показників у цих групах хворих відносно легкого перебігу хвороби (p<0,05–0,001).

Застосування ентеросорбції в комплексній терапії хворих із НП (четверта і п'ята групи) сприяло більш ефективній елімінації з крові пацієнтів первинних і вторинних продуктів ПОЛ (табл. 2). За середньотяж-

кого перебігу захворювання (четверта група) динаміка концентрацій МДА була достовірною (p<0,01–0,001), на відміну від другої підгрупи пацієнтів (із середньотяжким перебігом пневмонії, лікованих загальноприйнятими методами). Зменшення інтенсивності ПОЛ сприяло поліпшенню стану АОЗ: вдалось досягти значного підвищення активності СОД (p<0,01), тоді як у другій підгрупі цей показник знижувався в динаміці захворювання; з'являлась тенденція до збільшення вмісту в сироватці крові вітаміну А (p>0,05). Проте не вдалось досягти суттєвого підвищення концентрації вітаміну Е при повторному обстеженні (p>0,05).

За тяжкого перебігу НП (п'ята група обстежених), на відміну від осіб з тяжкою пневмонією, лікованих лише за загальноприйнятими методами (третья група), отримано зменшення концентрації МДА та ДК (p<0,05–0,01), останній показник досяг межі норми (p>0,05). Вдалось попередити зниження активності СОД в динаміці захворювання (p<0,01). Відмічено тенденцію до збільшення у крові хворих вмісту вітаміну А при повторному обстеженні (p>0,05). Проте застосування карбовіту не компенсувало зниження концентрації вітаміну Е в процесі лікування НП (p>0,05). Можливо, ентеросорбція сприяла, поряд з елімінацією продуктів ПОЛ, порушенню його всмоктування з кишечника в кров на тлі споживання організмом.

Доповнення традиційного лікування, крім ентеросорбції, ще й ФГТ (шоста і сьома групи) справляло позитивний вплив як на активність ПОЛ, так і на стан АОЗ, що проявлялось у достовірному зростанні значень СОД в обох групах (p<0,01–0,001), збільшення концентрації вітаміну Е у хворих із середньотяжким перебігом НП (шоста група) (p<0,001) та близькою до

**Таблиця 1. Показники ПОЛ та АОЗ у хворих з різною тяжкістю перебігу НП (M±m)**

Група обстежених	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л	СОД, % блокування	Віт. А, ОД	Віт. Е, ОД
Здорові люди	2,25±0,03	17,50±0,07	11,08±0,02	2,3±0,1	21,02±0,56
Перша	2,96±0,05	18,63±0,18	9,67±0,20	2,28±0,04	16,59±0,23
p <sub>N-1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
Друга	3,27±0,08	19,20±0,13	8,64±0,10	2,22±0,03	16,46±0,11
p <sub>N-2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,02	<0,001	>0,05	>0,05
Третя	3,68±0,06	19,64±0,15	8,24±0,08	2,23±0,04	16,07±0,10
p <sub>N-3</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
p <sub>1-3</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,02
p <sub>2-3</sub>	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	<0,02

Примітка. Критерій достовірності різниці середніх значень показників p: p<sub>N-1</sub> – контрольної та першої груп; p<sub>N-2</sub> – контрольної та другої груп; p<sub>N-3</sub> – контрольної та третьої груп; p<sub>1-3</sub> – першої та другої груп; p<sub>2-3</sub> – другої та третьої груп; p<sub>1-3</sub> – першої та третьої груп обстежених.

**Таблиця 2. Показники ПОЛ та АОЗ у хворих із НП, лікованих за II та III схемами (M±m)**

Група обстежених	МДА, ммоль/л	ДК, ммоль/л	СОД, % блокув.	Віт. А, ОД	Віт. Е, ОД
Четверта	3,34±0,21	18,77±0,42	8,64±0,28	2,37±0,11	16,86±0,36
p	2,57±0,11	17,87±0,32	9,79±0,32	2,24±0,02	16,44±0,31
	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
П'ята	3,36±0,11	19,07±0,18	8,66±0,15	2,25±0,06	16,44±0,17
p	3,67±0,12	17,72±0,23	10,22±0,18	2,31±0,06	17,49±0,27
	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01
Шоста	3,67±0,11	19,29±0,45	8,69±0,25	2,17±0,09	16,49±0,27
p	3,20±0,17	17,63±0,18	9,94±0,28	2,38±0,12	16,28±0,41
	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
Сьома	3,56±0,15	19,94±0,75	8,30±0,28	2,29±0,08	16,55±0,18
p	3,97±0,24	17,97±0,28	9,58±0,36	2,51±0,09	17,22±0,31
	>0,05	<0,02	<0,01	>0,05	>0,05

достовірної динамікою показника за тяжкого перебігу (сьома група) ( $t=1,87$ ). Поліпшення стану АОЗ супроводжувалось більшим, ніж при поєднанні ентеросорбції із загальноприйнятим лікуванням, зниженням концентрації МДА та ДК ( $p<0,01-0,001$ ).

**ВИСНОВОК** Доповнення загальноприйнятої терапії негоспітальної пневмонії ентеросорбцією зумовило більш швидку елімінацію продуктів ліпопероксидації з крові хворих. Поєднання ентеросорбції та фототерапії в комплексному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію не приводило до інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, навпаки, виявилось найефективнішим щодо елімінації продуктів ліпопероксидації та відновлення антиоксидантного захисту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аляви А. Л. Факторы местной неспецифической защиты легких в динамике острых и затяжных пневмоний / А. Л. Аляви, М. М. Каримов // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 5. – С. 29–31.
2. Воробьев Р. И. Некоторые спорные вопросы в пульмонологии / Р. И. Воробьев // Российский мед. журнал. – 1996. – № 2. – С. 49–51.
3. Дубинина Е. Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // Лаборатор. дело. – 1983. – №10. – С. 30–34.
4. Интратрахеальная лимфотропная озонотерапия при эрозивноязвенном трахеите / Н. Е. Чернеховская, И. В. Ярема, В. К. Шишло [и др.] // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, № 1. – С. 86–88.
5. Кишко М. М. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на резистентні форми гострих пневмоній / М. М. Кишко, Ю. Ю. Попович: матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 13–14.
6. Контрощикова К. Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" / К. Н. Контрощикова: збірник наук. робіт I Міжнародної наук.-практ. конф. Україна, м. Харків, 2001 р. – Харків, 2001. – С. 13–15.
7. Лукина Г. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Россий. мед. журнал. – 1998. – № 5. – С. 7–13.
8. Местная озонотерапия в комплексном хирургическом лечении больных туберкулезом лёгких и плевры / В. Г. Добкин, С. С. Садовникова, Г. П. Кузьмин, Г. Б. Бондарев // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 18–20.
9. Мостовой Ю. М. Вопросы диагностики и лечения атипичной пневмонии / Ю. М. Мостовой // Фармновости. – 1998. – № 3-4. – С. 8–9.
10. Озономотерапія в комплексному лікуванні хворих на пневмонію / Н. А. Бількевич, М. Д. Бех, А. В. Єпішин, В. В. Дем'яненко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини". Вип. 6: матеріали XLIV підсумкової наук. конф. Тернопільської державної медичної академії імені І. Я. Горбачевського 5 червня 2001 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001 – С. 21.
11. Озонотерапевтические и гипотермические влияния при воспалительных заболеваниях / В. Ю. Васильевский, И. И. Попов, Е. А. Гордиенко [и др.] // Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині": збірник наук. робіт I Міжнародної наук.-практ. конф. Україна, м. Харків, 2001 р. – Харків, 2001. – С. 20–21.
12. Озонотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В. А. Маланчук, В. Д. Циделко, А. В. Копчак, А. И. Кузьмичев // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 6, Т. XI–XII. – С. 61–68.
13. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині : посібник для лікарів / під ред. М. І. Хвсюка. – Харків, 2001. – 102 с.
14. Устройство для оксигенации трансфузионных сред / Н. Д. Бех, В. В. Демяненко, С. М. Демяненко, Ю. Ф. Калязин – А/с СССР № 1811855 от 11 декабря 1992 г.
15. Чернушенко Е. Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких / Е. Ф. Чернушенко Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 5–8.
16. Черняускене Р. Ч. Одновременное флюорометрическое определение витаминов А и Е в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // Лаборатор. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
17. Чуев П. Н. Внутриклеточные механизмы лечебного действия озона при критических состояниях / П. Н. Чуев, С. А. Иванченко, А. С. Владыка // Лік. справа. – 1999. – № 2.
18. Cavallin D. Determination of disulphide groups in proteins / D. Cavallin, M. T. Graziani, S. Daire // Nature. – 1986. – Vol. 212, № 5099. – P. 294–295.
19. Placer L. Lipoperoxidation system in biologischen Material. Mitt Bestimmung der Lipoperoxidation in Sangetierorganismus / L. Placer // Nahrung. – 1968. – Bd.12, №6. –S. 679–684.

Отримано 02.07.12

УДК 616.12-009.72-058.84-073

©В. М. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова, І. В. Волкова  
Харківський національний медичний університет  
Дорожня клінічна лікарня станції Харків

## ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ І ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – У 39 хворих із хронічним легеневим серцем та серцевою недостатністю, які приймали антагоніст рецепторів ангіотензину II телмісартан (група порівняння) і телмісартан з торасемідом, вивчали показники гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміку циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В основній групі хворих, які приймали телмісартан з торасемідом, були більш виражені позитивні клінічно-лабораторні зміни, спрямовані на відтворення функції міокарда хворих із хронічним легеневим серцем та серцевою недостатністю, ніж у групі порівняння.

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРЦЕ И ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В 39 больных хроническим легочным сердцем и сердечной недостаточностью, получавших антагонист рецепторов ангиотензина II телмисартан (группа сравнения) и телмисартан с торасемидом, изучались показатели гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелина-1. В основной группе больных, получавших телмисартан с торасемидом, отмечалась более выраженная положительная клинико-лабораторная динамика, направленная на восстановление функции миокарда у больных хроническим легочным сердцем и сердечной недостаточностью, чем в группе сравнения.

CHRONIC PULMONARY HEART AND THERAPY OF HEART FAILURE – There were investigated 39 patients suffered from chronic pulmonary heart with heart failure treated by angiotensine II receptor antagonists. The first group (comparative) was cured by telmisartan and another one received telmisartan with torasemid. Hemodynamics, ventilative functions, renin-angiotensin and aldosteron rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotides of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more positive clinical-laboratory dynamics, directing to recovery myocard function was the group treated with telmisartan with torasemid than in the comparative one.

**Ключові слова:** хронічне легеневе серце, серцева недостатність, телмісартан, телмісартан плюс торасемід.

**Ключевые слова:** хроническое лёгочное сердце, сердечная недостаточность, телмисартан, телмисартан плюс торасемид.

**Key words:** chronic pulmonary heart, heart failure, telmisartan, telmisartan + torasemid.

**ВСТУП** Останнім часом медико-соціальне значення проблеми хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) значно зросло. У світі налічують понад 40 млн випадків цього захворювання. Від 4 до 10 % дорослого населення планети має клінічно виражені стадії ХОЗЛ. В Україні близько 7 % працездатних осіб страждає від цього захворювання [1, 2]. ХОЗЛ характеризується прогресуючою бронхіальною обструкцією, що виникає під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища. Загострення патологічного процесу призводить до змін нормальної добової варіабельності симптомів з формуванням легеневої гіпертензії (ЛГ), наслідком якої є хронічне легеневе серце (ХЛС) та його серцева недостатність (СН). В основі

розвитку ХЛС і СН є затримування надлишкової кількості рідини в малому колі кровообігу (МКК), яка погіршує газообмін. Наростаюча гіперкапнія знижує периферичний судинний опір, що призводить до венозного застою й переміщення рідини із судинного русла в тканині. При цьому зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну й підвищує секрецію вазопресину, що сприяє затримці іонів натрію і води та зменшенню діурезу. Таким чином, формуються ЛГ та набряковий синдром, як патогенетичні чинники ХЛС [2–6].

У терапії ЛГ та набрякового синдрому хворих із ХЛС використовують антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (АІІ) – телмісартан та діуретики [3, 4, 6–10]. З сучасних лікарських засобів відомо антинабрякова дія торасеміду [7, 8, 11]. Торасемід перш за все це петлевий діуретик, але деякою мірою він має властивості, характерні для тіазидоподібних і калієзберігаючих діуретичних засобів. Все це дає можливість використовувати його при рівних клінічних станах, таких як набряковий синдром різного генезу, серцевій та нирковій недостатності, у комплексній терапії артеріальної гіпертензії (АГ) та інших станах [7, 8, 11]. Біодоступність його у 2 рази вище ніж фуросеміду і досягає 80–90 % при застійній СН. Йому характерні такі фармакологічні властивості, як дозозалежність та відсутність різкого підвищення діурезу. Препарат на 80 % метаболізується у печінці, тобто ниркова та СН не впливають на його фармакодинаміку. Тобто при цих станах він повною мірою зберігає свій діуретичний ефект. Період напіввиведення досягає до 5 год, що забезпечує його довготривалу дію. При гіпоальбумінемії і протеїнемії він меншою мірою зв'язується з альбуміном, а тому його використовують частіше ніж фуросемід. Отриманий антиальдостероновий ефект торасеміду в експерименті й в клініці відображає його мінімальний вплив на екскрецію калію. Все це дає можливість зменшити ризик розвитку гіпокаліємії. Порівняно з фуросемідом, він має велику вазодилатуючу дію. Цей ефект пов'язаний з пригніченням ангіотензин II-опосередкованої вазоконстрикції і зменшенням чутливості гладких м'язів судин до судинозвужувальних дій іонів кальцію. Крім цього, антиальдостеронова дія торасеміду, порівняно з фуросемідом, дає йому деякі переваги у лікуванні хворих на СН, тому застосування цього лікарського засобу з помірною діуретичною дією, на наш погляд, дає можливість отримати позитивний ефект без ризику розвитку ускладнень при лікуванні пацієнтів з СН на тлі ХЛС [7, 8, 11].

Метою роботи стала оптимізація лікування хворих із ХЛС і СН.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків у 2011–2012 рр. під спосте-



реженням перебували 39 хворих із ХЛС та СН. Середній вік хворих склав (64±3) року. Всі хворі додатково одержували метаболічні та антикоагулянтні лікарські засоби [3, 4]. Хворим першої групи (20 осіб) у комплексну терапію включали телмісартан 80 мг/добу (група порівняння), 19 чоловік – телмісартан плюс торасемід – 10–20 мг/добу (основна група). Обидві групи хворих із ХЛС та СН було порівняно за станом, віком, клініко-функціональною формою захворювання. Відзначалася клініко-лабораторна ідентичність хворих.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) – за допомогою доплерЕхоКГ. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали методом спірографії. Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО<sub>2</sub> і рО<sub>2</sub> в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1 і циклічних нуклеотидів визначали імуноферментним методом. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за А. Н. Климовим (1999).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** На тлі проведеної терапії із включенням телмісартану з торасемідом у хворих основної групи спостереження, порівняно із хворими першої групи, відзначали значне поліпшення загального стану хворих: зменшувалася задишка та ядуха, перебої у ділянці серця, слабкість, нездужання, а також зменшувалася в розмірі печінка, і практично зникали набряки. Зменшилася інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порогу перенесення фізичного наван-

таження без помітного для хворого приросту ЧСС. Показники СТЛА, ФВ, ЧСС у хворих із ХЛС та СН представлені на рисунку 1.

Після лікування телмісартаном із торасемідом відмічали достовірне зменшення СТЛА, ЧСС та збільшення фракції викиду. Такі показники дозволяють припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ і надають опосередковану дію на місцеві тканинні рецептори серця. Таким чином, такі позитивні ефекти свідчать про кардіопротекторну направленість цих лікарських засобів.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі терапії телмісартаном і його комбінації з торасемідом супроводжувалися поліпшенням ФЗД і газового складу крові представлені в таблиці 1 та на рисунку 2.

Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і вміст електролітів натрію й калію в плазмі крові на тлі терапії телмісартаном і його комбінації з торасемідом представлені в таблиці 2 та на рисунках 3, 4.

Зміни показників РААС і вміст іонів натрію і калію в сироватці крові на тлі терапії телмісартану і його комбінації з торасемідом свідчать, що свої ефекти ці препарати реалізують через вплив на РААС, де депресорна роль АІІ є головною. Це підтверджує зниження рівня АІІ у другій групі дослідження.

Стан компенсації супроводжувався збільшенням об'єму виділення сечі без помітного збільшення частоти сечовиділення, зменшенням задишки і зникненням периферичних набряків, а також зменшенням перебоїв у грудній клітці, поліпшенням загального стану хворих першої і, особливо, другої груп спостереження.

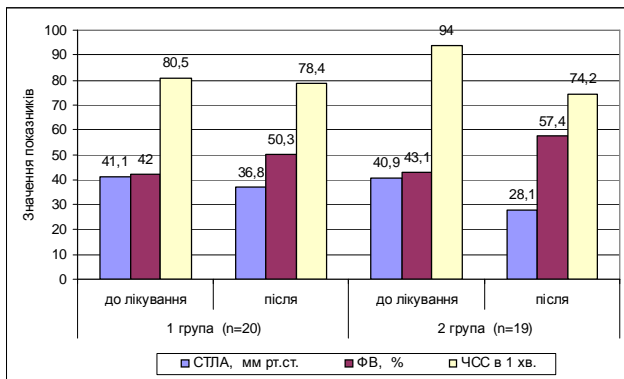


Рис. 1. Показники гемодинаміки у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом.

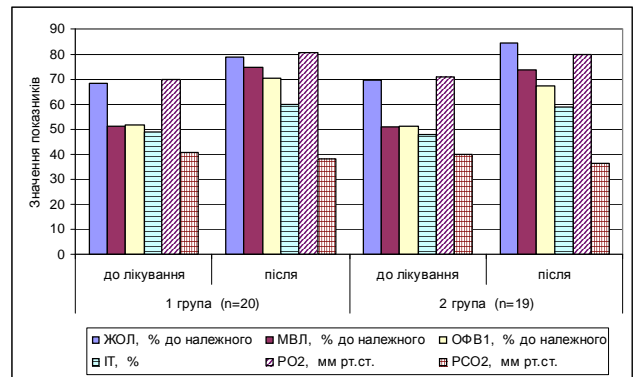


Рис. 2. Показники ФЗД і газового складу крові у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом.

**Таблиця 1. Показники ФЗД і газового складу крові у хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом (M±m)**

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЖОЛ, % до належного	68,4±2,72	78,9±3,04 *	69,7±3,06	84,5±2,49 *
МВЛ, % до належного	51,3±3,88	74,8±3,96 *	50,9±3,29	73,8±3,54 *
ОФВ <sub>1</sub> , % до належного	51,8±3,27	70,3±3,84 *	51,4±4,63	67,3±3,34 *
ІТ, %	49,0±2,84	60,0±2,78 *	47,8±3,12	58,9±2,24 *
РO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	69,9±3,68	80,5±3,77 *	70,8±7,05	79,9±2,52 *
РСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	39,9±2,58	36,4±2,53

Примітка. Відмінності достовірні: \* – p<0,05.

**Таблиця 2. Показники РААС і вміст калію й натрію в плазмі крові під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ( $M \pm m$ )**

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ренін, нг/мол/год <sup>-1</sup>	7,39±1,19	4,19±1,05 *	9,25±1,20	4,32±1,14 *
Ангіотензин II, нг/мол	17,9±2,3	11,03±2,1 *	19,30±2,3	12,01±1,8 *
Альдостерон, нг/мол	331,4±41,6	202,3±33,8 *	318,0±31,4	184,0±24,3 *
Натрій, ммоль/л	144,6±4,1	142,9±3,84	143,5±2,2	136,1±3,60
Калій, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,96±0,37	3,78±0,25

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

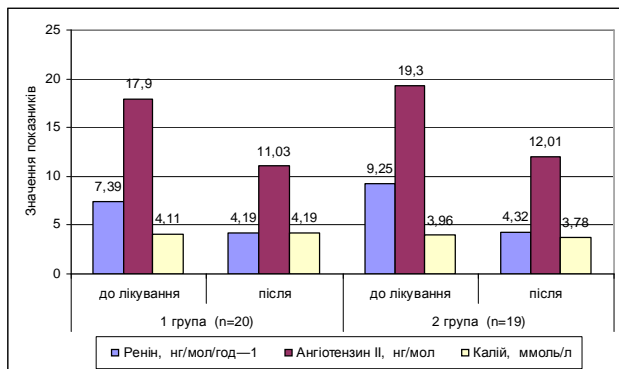


Рис. 3. Показники реніну, ангіотензину і вміст калію в плазмі крові під впливом телмісартану та його комбінації з торасемідом.

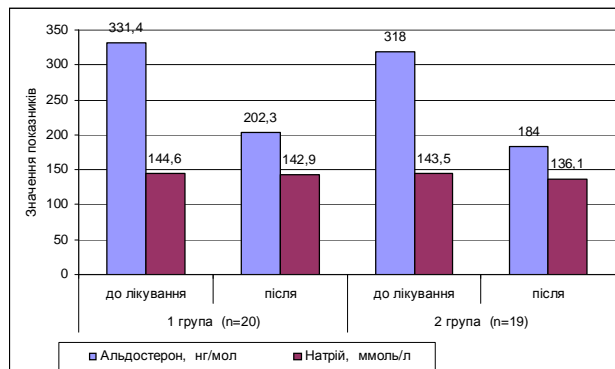


Рис. 4. Показники альдостерону і вміст натрію в плазмі крові під впливом телмісартану та його комбінації з торасемідом.

Поліпшення клініко-функціональних проявів ХЛС та СН супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотидів. Показники цАМФ, цГМФ та ендотеліну-1 представлені в таблиці 3.

Таким чином, зміни стану нуклеотидів, які опосередковано підтверджують активність оксиду азоту, який визиває судинну релаксацію, відповідь якої підтверджує зниження рівня СТЛА, представленого на рисунку 1.

Особливості впливу телмісартану і його комбінації з торасемідом на ліпіди й ліпопротеїди представлені в таблиці 4.

Лікування хворих із ХЛС та СН телмісартаном і його комбінації з торасемідом не призвело до істотних змін ліпідів і ліпопротеїдів у групах спостереження. Це лікування супроводжувалося незначним зниженням рівня загального ХС, ТГ,  $\beta$ -ліпопротеїдів, ХС ЛПНЩ та підвищенням ХС ЛПВЩ.

Таким чином, наведені в таблицях та на рисунках цифрові дані свідчать на користь того, що телмісартан з торасемідом свій вплив реалізують через механізми РААС, циклічних нуклеотидів, ендотеліну, що спонукає до відновлення функції ендотелію.

**Таблиця 3. Зміна стану нуклеотидів і ендотеліну-1 в сироватці крові хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ( $M \pm m$ )**

Показники	Здорові, n=15	Друга група, n=19	
		до лікування	після лікування
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	25,4±0,22 *	31,2±0,02 *
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	7,39±0,12 *	6,0±0,06 *
ендотелінін-1, пг/мол	6,0±1,9	7,88±0,04 *	7,0±0,01 *

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – відмінності достовірні порівняно зі здоровими особами.

**Таблиця 4. Вміст ліпідів та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові хворих із ХЛС та СН під впливом телмісартану і його комбінації з торасемідом ( $M \pm m$ )**

Показники	Перша група, n=20		Друга група, n=19	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ХС, ммоль/л	6,6±0,3	5,7±0,2 *	6,7±0,7	5,2±0,4 *
ТГ, ммоль/л	1,5±0,5	0,99±0,14 *	1,6±0,4	0,93±0,11 *
$\beta$ -ліпопротеїди, ум.од.	64,7±2,1	47,9±2,1 *	66,5±2,4	44,1±2,21 *
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,5±0,5	3,8±0,5 *	4,7±0,7	3,2±0,3 *
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,64±0,1	0,89±0,3 *	0,49±0,2	0,92±0,1 *

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

**ВИСНОВКИ** 1. Застосування телмісартану в комбінації з торасемідом у терапії хворих із ХЛС та СН супроводжувалося поліпшенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, геморенальної функції, ФЗД та зниженням клініко-функціональних проявів недостатності кровообігу.

2. Терапія хворих із ХЛС та СН телмісартану і його комбінації з торасемідом клінічно не супроводжувалися ознаками порушення іонного обміну натрію й калію. Ця комбінація доповнює терапію СН хворих із ХЛС.

3. Динаміка показників РААС, вміст циклічних нуклеотидів, ендотеліну, ліпідів і ліпопротеїдів позитивно характеризують комбінацію цих препаратів у терапії СН хворих із ХЛС. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні порушення створюють умови для процесу відновлення серця у цих хворих.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания лёгких / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 6.
2. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5–9.
3. Денисова С.В. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С. В. Денисова, І. О. Ярошенко, В. Н. Погорелов [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2009. – № 2(30). – С. 43–46.
4. Погорелов В. Н. Влияние телмисартана и его комбинации с эналаприлом на регресс почечной недостаточности у больных хроническим лёгочным сердцем / В. Н. Погорелов, В. И. Жуков, С. В. Денисова [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С.91–95.
5. Baguet J. P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J. P. Baguet, S. Robitail, L. Boyer etc. // Am. J. Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P.131–140.
6. Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy / H. Wilkens. Anaesthesist. – 2004. – Vol. 53(8). – P. 734–40.
7. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих із супутними захворюваннями внутрішніх органів / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Л. В. Масляева [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 6(14). – С.74–82.
8. Приходько В. Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В. Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С.133–137.
9. Redon J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patins. / J. Redon, M. Luque-Otero, N. Martell etc. Pharmacogenomics J. – 2005. – Vol. 5. – P. 14–20.
10. White W. B. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. / W. B. White, Y. Lacourciere, G. Davidai. – AmJ. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 347–353.
11. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г. Д. Радченко, С. М. Кушнір, Ю. М. Сіренко [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 5(13). – С. 13–19.

Отримано 31.05.12

## АНОМАЛЬНО РОЗТАШОВАНІ СТРУНИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЯК ПРОЯВ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ

АНОМАЛЬНО РОЗТАШОВАНІ СТРУНИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЯК ПРОЯВ СПОЛУЧНОТКАНИННОЇ ДИСПЛАЗІЇ – виявлення малих аномалій серця та їх зв'язок із серцево-судинною патологією є однією з важливих проблем сучасної кардіології. Основне клінічне значення аномально розташованих струн лівого шлуночка полягає в тому, що вони можуть бути однією з причин аритмій, етіопатогенетичним фактором ішемічного інсульту в молодих пацієнтів, а також рецидивної фібриляції шлуночків на тлі гострого інфаркту міокарда.

АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ ХОРДЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ – Выявление малых аномалий сердца и их связь с сердечно-сосудистой патологией является одной из важных проблем современной кардиологии. Основное клиническое значение аномально расположенных хорд левого желудочка состоит в том, что они могут быть одной из причин аритмий, этиопатогенетическим фактором ишемического инсульта у молодых пациентов, а также рецидивирующей фибрилляции желудочков на фоне острого инфаркта миокарда.

ABNORMALLY LOCATED LEFT VENTRICULAR CHORDAE OF THE HEART AS A CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA MANIFESTATION – Indication of the minor cardiac anomalies and their relation with the cardiovascular pathology is one of the main problem in modern cardiology. Main clinical importance of the abnormally located left ventricular chordae is in those, that they can be one of the arrhythmia reasons, etiopathogenic factor of the cerebral thrombosis in young patients, and also relapse fibrillation of the ventricles based on the acute myocardial infarction.

**Ключові слова:** сполучна тканина, дисплазія, малі аномалії серця.

**Ключевые слова:** соединительная ткань, дисплазия, малые аномалии сердца.

**Key words:** connective tissue, dysplasia, minor cardiac anomalies.

Важко переоцінити роль клапанного апарату серця у функціонуванні серцево-судинної системи, а також у розвитку різноманітних патологічних процесів підклапанних структур і кардіоваскулярних розладів [16], оскільки захворювання серцево-судинної системи, на жаль, зберігають першість у структурі захворюваності та смертності, не дивлячись на досягнення як в кардіології, так і в кардіохірургії [8, 25].

В останні десятиріччя стійко зберігається інтерес до проблеми патології сполучної тканини, яка бере активну участь у забезпеченні гомеостазу, морфогенезу та реалізації системної відповіді на дію різноманітних фізіологічних і патологічних факторів [20]. Поліфункціональність сполучної тканини визначає можливість поліорганної симптоматики.

Синдром дисплазії сполучної тканини – спадкова група захворювань сполучної тканини, генетично детермінованих і/або тих, що є результатом уродженої аномалії структури та функції сполучної тканини полігенно-мультифакторної природи з різноманітними клінічними проявами – від доброякісних субклінічних форм до розвитку поліорганної та полісистемної пато-

логії з тяжким перебігом [15]. Аномалії захворювання сполучної тканини зумовлені хромосомними й генними дефектами. Вони успадковуються або виникають у результаті зовнішнього впливу в фетальному періоді.

Значне поширення, прогресивний перебіг і поліорганність ураження при дисплазії сполучної тканини роблять її важливою медико-соціальною проблемою [6].

Досі відсутня єдина термінологія цієї патології. У літературі використовують такі узагальнюючі терміни: “дисплазія сполучної тканини”, “уроджена мезенхімальна недостатність”, “слабкість сполучної тканини”, “сполучнотканинна дисплазія зі змішаним генотипом”, “генералізованна дисплазія, що включає MASS-фенотип” та ін. [3, 11]. Відсутність єдиної загальноприйнятої класифікації дисплазії сполучної тканини відображає розбіжність поглядів із даної проблеми в цілому [4].

Згідно з класифікацією, прийнятою у 1990 році в м. Омськ [12, 19], розрізняють дві групи вказаної патології. До першої належать диференційовані дисплазії сполучної тканини, аутосомні, що мають домінуючий тип спадковості та окреслену симптоматику: синдром Марфана, Елерса–Данлоса, Холта–Омара, недосконалий остеогенез, еластична псевдоксантома та ін [1]. До другої групи належать недиференційовані дисплазії, серед яких розрізняють: синдром сполучнотканинної дисплазії – сукупність зовнішніх фенотипових ознак дисплазії та дисфункції вегетативної нервової системи з проявами дисплазії одного чи декількох внутрішніх органів; ізольовану сполучнотканинну дисплазію, при якій вражається тільки один орган, а зовнішні фенотипові ознаки відсутні [7].

На жаль, практичному лікарю частіше доводиться мати справу з недиференційованими формами дисплазії сполучної тканини, що не мають чітких критеріїв постановки діагнозу, та які часто навіть при наявності ускладнень можуть проходити непоміченими [7, 15].

Морфологічно дисплазія сполучної тканини характеризується змінами колагенових, еластичних фібрил, глікопротеїдів, протеогліканів і фібробластів, в основі яких лежать спадкові мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію колагену, структурних білків і білково-вуглеводневих комплексів, а також мутації генів ферментів і кофакторів до них [4].

Різноманітні точкові мутації, що супроводжуються заміною навіть однієї амінокислоти, викликають порушення поперечних зв'язків у молекулі колагену, уповільнення спіралеутворення, гіперчутливість тримерів колагену до зростаючих механічних навантажень, підвищення температури, зміни рН, зниження міцності колагену та прискорення його позаклітинної деградації [12, 21].

Деякі дослідники, базуючись на виявленні в 46,6–72,0 % спостережень дефіцит магнію в різноманітних субстратах при дисплазії сполучної тканини, допускають патогенетичне значення гіпомагніємії [4, 18].

Згідно з класифікацією захворювань серцево-судинної системи Нью-Йоркської асоціації кардіологів виділяють два етіологічні класи дисплазій [24]:

1) сполучнотканинні дисплазії серця, що асоціюються зі спадковими захворюваннями сполучної тканини;

2) "ізолювані" аномалії сполучнотканинного каркаса серця, до яких належать малі аномалії серця.

Малі аномалії серця – це велика та гетерогенна група аномалій розвитку серцево-судинної системи, що характеризується наявністю різноманітних анатомічних і морфологічних відхилень від норми структури серця та магістральних судин, але не супроводжуються клінічно та гемодинамічно значущими порушеннями [24]. Ці аномалії часто є інцидентними знахідками, оскільки їх клінічна симптоматика мінімальна або взагалі відсутня [12]. Той факт, що малі аномалії серця в популяції виявляються достатньо часто та у багатьох людей взагалі не проявляються клінічними відхиленнями від норми, дозволяє деяким дослідникам вважати їх варіантами норми або пограничними станами [9]. Однак саме ці малі аномалії можуть з роками ставати причиною самих різноманітних ускладнень, усугубляти інші патологічні стани та захворювання, а також ставати причиною передчасної летальності [12, 15].

Малі аномалії серця за походженням зумовлені різноманітними уродженими дефектами, але їх гемодинамічна та клінічна маніфестація може проявлятися через багато років, часто на тлі набутих захворювань, тому їх можна ідентифікувати як уроджену, так і як набутою патологією [13, 22].

Проведені О. Л. Трисветовою і співавт. дослідження, показали, що при безвибірковому аутопсійному дослідженні розповсюдженість малих аномалій серця складає 16,95 % в померлих у віці 15–87 років. У чоловіків малі аномалії серця відмічають у 55 % на відміну від жінок, де дану патологію реєструють у 45 %. Аналіз причин танатогенезу показує, що малі аномалії серця як основну причину смерті визначають у 20,4 %, як фонове захворювання – у 23,5 %, як супутнє захворювання – у 56,1 %. Частота виявлення малих аномалій серця серед дітей і підлітків за даними інших дослідників коливається в межах від 47 до 68 % [19].

За даними О. А. Мутафьяна та О. Н. Циганової малі аномалії серця як ізолюване захворювання виявлялось у 59 % випадків, у 41% спостережень реєструвалось поєднання різних малих аномалій [12].

Спектр малих аномалій розвитку серця різноманітний: найчастіше реєструються аномальні хорди лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана, що супроводжуються різноманітними ускладненнями, в тому числі фатальними: порушення ритму та провідності серця, інфекційний ендокардит, тромбофлебіт, раптова смерть [2, 12, 23]. Такі аномалії часто вдається виявити в дитячому та юнацькому віці, але вони можуть залишатися нерозпізнаними протягом всього життя. При цьому патологічні симптоми, властиві дисплазії сполучної тканини, розглядають як прояв нейроциркуляторної дистонії, набутих вад серця, міокардитів, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та інших захворювань. Їх диференційна діагности-

ка з багаточисельними варіаціями норми становить значні труднощі [11, 19].

Неоднозначна клінічна симптоматика малих аномалій серця, відсутність чітких діагностичних критеріїв, суперечлива уява про механізм формування синдрому, свідчить про актуальність вивчення таких найчастіших проявів дисплазії сполучної тканини, як пролапс мітрального клапана та аномально розташовані струни [11, 17, 23].

Існує думка, що аномально розташовані струни є дериватом внутрішньом'язового шару серця, який виникає в ембріональному періоді при відшнурованні папілярних м'язів, тому окрім сполучної тканини вони містять м'язові волокна, а також клітини провідної системи серця [9, 16]. Інші науковці стверджують, що аномальні струни – це м'язові трабекули, які втягуються в порожнину шлуночка у випадку його дилатації або утворення аневризми [10, 26, 28].

За даними науковців [12, 25], частота виявлення аномально розташованих струн складає від 13,7 до 55 %. У чоловіків аномальні струни виявляються у 2 рази частіше, ніж у жінок [19, 22].

Не існує загальноприйнятої класифікації аномально розташованих струн. Для визначення варіанта аномальної струни запропоновано визначати її належність до конкретного топографічного варіанта, використовуючи поділ стінок лівого шлуночка на 10 сегментів. Виділяють поперечні, базальні та поздовжні струни, що розташовуються в трьох відділах лівого шлуночка: верхівковому, середньому та базальному. Поперечною вважається струна, що розташовується в межах одного відділу шлуночка. Діагональна струна має місце прикріплення в сусідніх близьколежачих відділах. Поздовжня струна тягнеться від верхівкового до базального відділу, часто паралельно до міжшлуночкової перетинки [19].

Також виділяють наступні групи та топічні варіанти [12] аномально розташованих струн: 1 – по камерах серця: правошлуночкової та лівошлуночкової; 2 – по відділах шлуночків: базальні, середні, верхівкові; 3 – по напрямку: поперечні, поздовжні, діагональні; 4 – по кількості: поодинокі, множинні.

Аномальні струни розташовуються між наступними внутрішньосерцевими утвореннями: задньо-медіальний папілярний м'яз і стінка лівого шлуночка або міжшлуночкова перетинка; передньо-латеральний папілярний м'яз і міжшлуночкова перетинка; папілярні м'язи; стінки лівого шлуночка та міжшлуночкова перетинка; стінки лівого шлуночка. Іноді аномальні струни мають перетинчасту структуру на кінцях і кріпляться до трьох і більше утворів [5, 13].

Прижиттєве вивчення частоти топографічних варіантів аномальних струн показало, що найрозповсюдженіші поперечні струни – 65 %, діагональні струни зустрічаються у 32 %, поздовжні струни – в 2 % випадків [14, 19].

Морфологічно, залежно від переважання м'язової або фіброзної тканини, аномально розташовані струни можуть бути переважно м'язовими, м'язово-фіброзними або фіброзними [9, 12, 14]. У більшості випадків аномальні струни при мікроскопічному дослідженні мають травматичне пошкодження, локальний та розповсюджений фіброз, кальциноз, міксома-

тоз [19]. “Міксоматозна дегенерація” гістологічно являє собою дифузне пошкодження фіброзного шару, зникнення колагенових волокон, хаотичне розташування фібрил еластину [9, 25].

Товщина м'язових і фіброзно-м'язових струн переважає товщину фіброзних, і це часто є додатковим шляхом проведення електричного імпульсу, що створює передумови для розвитку аритмій.

Короткі струни, що погано розтягуються в період діастолі, більше впливають на зміни геометрії порожнини лівого шлуночка, ніж довгі аномальні тяжі, що здатні до розтягнення в систолу, більш ніж на 40 %. Разом з тим ті та інші можуть пошкоджуватись: перші в діастолу – в результаті зниженої еластичності та растяжності, другі в систолу – мабуть внаслідок дії на надлишково довгу нитку турбулентного кровотоку, який може виникнути у відповідь на механічну перешкоду у вигляді аномального тяжа в порожнині лівого шлуночка [13, 19].

Наявність в аномальних струнах клітин провідної системи при певному їх топографічному положенні та провокуючих тригерних факторах (емоційний стрес, фізичне перевантаження, інтоксикація та ін.) може бути причиною порушень ритму серця та функціонування додаткових, аномальних шляхів проведення імпульсів по аномальних струнах [12, 27].

Одним із найбільш клінічно значущих проявів наявності аномально розташованих струн у лівому шлуночку є порушення ритму серця, яке реєструють у вигляді як надшлуночкових, так і шлуночкових екстрасистол [3, 17]. За даними О. М. Апанасенко частота шлуночкових екстрасистол становить 46 % при позовжньому розташуванні аномальних струн, у той час як при діагональному та поперечному розташуванні – не перевищує відповідно 29 і 25 %, причому частота шлуночкових аритмій зростає з потовщенням аномально розташованої струни [3].

При ехокардіографічному дослідженні аномальні струни лівого шлуночка реєструють у 92 % пацієнтів із інфарктом міокарда та рецидивною фібриляцією шлуночків, причому найбільш аритмогенними є множинні струни.

На сьогодні немає єдиної позиції щодо механізму виникнення аритмій у пацієнтів із аномально розташованими струнами. Це може бути пов'язано зі зміною електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів у результаті деформації аномальних струн турбулентним кровотоком, а також із наявністю додаткових шляхів проведення. Не можна виключити і “центральне походження” аритмій, враховуючи перевагу нервового типу дезадаптації у цих пацієнтів [2, 13, 17].

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів із аномально розташованими струнами зумовлене порушенням діастолічної релаксації через наявність переважно множинних струн у середніх і базальних відділах лівого шлуночка, що призводить до деформації та порушення його геометрії [12]. Крім того, у місцях прикріплення аномальних струн, особливо в ділянці міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, розвивається локальна гіпертрофія міокарда, яка ще більше деформує лівий шлуночок.

Таким чином, пацієнти з аномальними струнами шлуночків, як і всі пацієнти з малими структурними

серцевими аномаліями, повинні належати до групи ризику через можливість розвитку, перш за все, шлуночкових екстрасистол високих градацій, пароксизмів шлуночкової тахікардії, розвитку діастолічної серцевої недостатності.

Дослідження папілярно-трабекулярного апарату шлуночків серця свідчать про виразність патологічного впливу успадкованої системної патології – дисплазії сполучної тканини на папілярно-трабекулярний та клапанний апарат шлуночків серця, здатність утворення передумов для морфофункціональних порушень його роботи та настання раптової смерті [6, 19, 27]. При гістологічному вивченні аномальних сухожилкових струн було визначено наявність грубих фіброзних елементів сполучної тканини, які значно переважали за обсягом м'язові елементи. Для судинної системи сосочкових м'язів обох шлуночків при дисплазії характерними були: зменшення діаметра артеріальних судин, підвищена звивистість як дрібних артерій, так і всіх термінальних відділів мікроциркуляторного русла, що є свідченням ускладненого кровотоку. Капілярні петлі мали збільшену довжину, були рідкими, особливо в тих ділянках сосочкових м'язів, де визначався перехід в аномально розташовані струни. Редукція термінальних відділів мікроциркуляторного русла, підвищена вузькість просвіту, звивистість, мікроаневризми та мікродеформації гемокapілярів, полігональна форма їх петель, войлокоподібні сплетіння як результат різного напрямку гемокapілярів по відношенню до м'язових волокон – все це є доказом негативного впливу дисплазії сполучної тканини на кровопостачання сосочкових м'язів і сухожилкових струн, передумовами раптової смерті внаслідок порушення роботи скорочувального апарату серця [3, 11, 28].

Є. Х. Заремба вважає, що ревматизм часто розвивається при дисплазії сполучної тканини, а порушення імунологічної реактивності, обміну макро- і мікроелементів, колагену та еластину, підвищення активності ферментів (колагенази, ептази) можуть впливати на тяжкість та тривалість ревматизму [5]. Дисплазія сполучної тканини є діагностичним критерієм групи ризику щодо формування вад серця у хворих на ревматизм.

Теоретичним обґрунтуванням цього є те, що в умовах запалення неповноцінні колагенові фібрили більш доступні до руйнування колагеназою та неспецифічними протеолітичними ферментами за наявності пухкої неупорядкованої структури та більш легкого проникнення всередину колагенової молекули з подальшим розривом недосконалих міжмолекулярних поперечних зв'язків [11, 21].

В осіб з дисплазією сполучної тканини діагностуються порушення імунної системи. Особливості імунітету проявляються у зниженні фагоцитарного числа та індексу, що призводить до зменшення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів [3, 6]. Осільки фагоцити забезпечують виведення з організму циркулюючих імунних комплексів, недостатня їх активність може спричинити розвиток імунокомплексних захворювань. Про схильність до аутоімунних процесів при недиференційованій дисплазії сполучної тканини свідчить також підвищення рівня органоспецифічно-

го антитілоутворення до антигенів колагену та еластину в дітей з дисплазією сполучної тканини [7, 18].

Таким чином, опрацювавши джерела літератури, можна стверджувати, що немає єдиної думки морфологів із приводу якісних і кількісних характеристик внутрішньосерцевих утворень, як аномально розташовані струни. Дискутабельним до сьогодні залишається питання класифікації, яка поєднувала б топографічні, морфологічні та клінічні особливості сухожилкових струн в нормі та при малих аномаліях серця. Мікроскопічні зміни серця при дисплазії сполучної тканини залишаються маловивченими, хоча відомо, що саме на рівні тканинних компонентів проходять патоморфологічні зміни. Своєчасна діагностика малих структурних аномалій серця дозволить оцінити прогноз подальшого перебігу захворювання та розробити план профілактичних і лікувальних засобів.

Враховуючи суперечливі думки про будову та клінічне значення аномально розташованих сухожилкових струн, відсутність класифікацій, необхідно подальше детальне вивчення папілярно-трабекулярного апарату серця. Прижиттєва діагностика маркерів спадкової дисплазії сполучної тканини допоможе виявляти ознаки дисморфогенезу внутрішніх органів і насамперед серця.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации / Э. В. Земцовский, С. В. Рева, Э. Г. Малеев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 162–165.
2. Апанасенко О. М. Порушення серцевого ритму та провідності у дітей із синдромом дисплазії сполучної тканини серця / О. М. Апанасенко // Вісн. Сум. держ. ун-ту. Сер. Медицина. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 29–35.
3. Апанасенко О. М. Структурно-функціональні особливості серця у дітей із системною дисплазією сполучної тканини : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.10 / О. М. Апанасенко – Харків, 2009. – 20 с.
4. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 76–80.
5. Заремба Є. Х. Значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку ревматизму / Є. Х. Заремба, О. О. Зімба // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 73–75.
6. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби, 2009. – 714 с.
7. Клеменов А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов. – М. : Медицина, 2005. – 136 с.
8. Кнышов Г. В. Кардиохирургия в Украине: прошлое, настоящее, будущее / Г. В. Кнышов // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 8–14.
9. Козлов В. О. Сухожилкові струни серця: навчально-методичний посібник / В. О. Козлов, В. Г. Дзяк. – Дніпропетровськ : Ліра, 2006. – 128 с.
10. Лобко П. И. Микроскопическая анатомия мясистых трабекул, сосочковых мышц и сухожильных хорд желудочков сердца человека / П. И. Лобко, А. Р. Ромбальская // Клиническая анатомия та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 60–63.
11. Морфологічне обґрунтування серцево-судинних проявів дисплазії сполучної тканини / М. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев, І. О. Шехунова // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 122–125.
12. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян // Санкт-Петербург : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 480 с.
13. Осовська Н. Ю. Аномальні хорди шлуночків як прояв синдрому сполучнотканинної дисплазії серця / Н. Ю. Осовська, В. К. Серкова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 88–91.
14. Ромбальская А. Р. Формирование и строение внутрижелудочковых образований сердца человека во внутриутробном периоде развития / А. Р. Ромбальская // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 1. – С. 21–27.
15. Смольнова Т. Ю. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 41–46.
16. Соколов В. В. Сравнительная морфология клапанов сердца / В. В. Соколов. – Ростов-на-Дону, 2003. – 249 с.
17. Старостенко С. А. Влияние разных морфологических вариантов аномальных хорд на ритм и проводимость в левом желудочке / С. А. Старостенко // Международный медицинский журнал. – Харьков, 2007. – Т. 13, № 2. – С. 50–53.
18. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Рус. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 230–238.
19. Трисветова Е. Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина // Белпринт, 2006. – 104 с.
20. Філонова Т. О. Поширеність диспластичних аномалій серця у дітей / Т. О. Філонова, В. М. Савво, Є. М. Зайцева // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 149.
21. Біохімічні критерії дисплазії сполучної тканини за деяких патологічних станів / А. В. Чуриліна, С. Б. Арбузова, О. М. Москалюк [и др.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 25–28.
22. Ягода А. В. Малые аномалии сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Ставрополь : Изд-во СтГМА, 2005. – 248 с.
23. Butany J. Mitral valve prolapse: an atypical variation of the anatomy / J. Butany, S. Privitera, T. E. David // Can. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 19 (12). – P. 1367–1373.
24. Gabbay U. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review // U. Gabbay, C. Yosefy // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 143 (2). – P. 113–116.
25. Roldan J. F. The connective tissue diseases and cardiovascular system / J. F. Roldan, R. A. O'Rourke, W. C. Roberts // Hurst's The Heart. – 2008. – P. 2033–2052.
26. Sherif H. M. Accessory left atrial chordae: an unusual cause of mitral valve insufficiency / H. M. Sherif, M. K. Banbury // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 139(2). – P. 3–4.
27. Тақатқа А. S. Congenital anomalous chordae tendinae of the mitral valve: an unusual presentation of mitral insufficiency in children / A. S. Taqatqa, J. W. Bokowski, A. C. Polimenakos // J. Card. Surg. – 2010. – Vol. 25 (5). – P. 584–585.
28. Anatomy of the tendinous cords of the interventricular septum of the human heart / N. Wafae, C.R. Ruiz, M. Abraham [et al.] // Ital. J. Anat. Embryol. – 2008. – Vol. 113 (4) – P. 273–279.

Отримано 15.05.12

УДК 616.24-002.5-06:616.153

©І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

## ПАТОМОРФОЗ ЦИТОЛОГІЧНОГО СКЛАДУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ПАТОМОРФОЗ ЦИТОЛОГІЧНОГО СКЛАДУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ – У статті наведено результати порівняльного аналізу цитологічного складу крові у двох групах хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з інтервалом дослідження в 25 років (1981–1985 рр. і 2006–2010 рр.). Констатовано погіршення гематологічних показників за останні роки передусім у пацієнтів з поширеними формами туберкульозу і з вираженими явищами інтоксикації.

ПАТОМОРФОЗ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ – В статье приведены результаты сравнительного анализа цитологического состава крови в двух группах больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с интервалом исследования в 25 лет (1981–1985 гг. и 2006–2010 гг.) Констатировано ухудшение гематологических показателей за последние годы, прежде всего, у пациентов с распространенными формами туберкулеза и с выраженными явлениями интоксикации.

PATHOMORPHOSIS CYTOLOGICAL COMPOSITION OF BLOOD IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS – The paper presents the results of a comparative analysis of the blood cytology in two groups of patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis with an interval of the study in 25 years (1981–1985 and 2006–2010). There are ascertained the deterioration of hematological parameters in recent years, especially in patients with common forms of tuberculosis and with pronounced symptoms of intoxication.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, гематологічні показники, патоморфоз.

**Ключевые слова:** туберкулёз лёгких, гематологические показатели, патоморфоз.

**Key words:** lung tuberculosis, hematologic indicators, pathomorphosis.

**ВСТУП** Цитологічний склад крові в нормальних умовах підтримується доволі стабільним протягом життя людини, в той же час кількісний і якісний склад формених елементів крові постійно коливається внаслідок впливу різних чинників. Більшість патологічних процесів, зокрема запального характеру, тою чи іншою мірою відображаються на клітинному складі крові. Тому гематологічні зміни слід аналізувати не абстрактно, а в конкретному зв'язку з загальною картиною захворювання [1, 2]. Загалом, повноцінний

клінічний аналіз гематологічних показників може бути проведений лише в комплексі з клінічною картиною захворювання пацієнта і даних його анамнезу. Робити висновки лише на підставі клітинного складу крові не можна, тому що одні й ті ж зміни показників гемограми можна спостерігати при різних патологічних процесах.

Однак загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою є найдоступнішим і фундаментальним методом дослідження в практиці будь-якого лікаря. При співставленні результатів загального аналізу крові з клініко-анамнестичними даними пацієнта можна отримати цінну інформацію для встановлення діагнозу, оцінки попередньої терапії, тактики ведення хворого, формулювання прогнозу захворювання [3].

Крім різних патологічних процесів в організмі людини, що прямо чи опосередковано впливають на картину крові, значний вплив має стан довкілля, яке за останні десятиріччя значно погіршилося і передусім від небайливого людського чинника. На організм людини взагалі і, зокрема на гематологічні показники, може впливати сонячна радіація, від якої неможливо захистити земну атмосферу. До речі, максимальне число функціональних лейкопеній співпадають в часі з максимальною сонячною активністю, мінімальне – з сонячним мінімумом [4].

Все це було приводом провести порівняльний аналіз клітинних елементів крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з різницею в часі дослідження у 25 років.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Порівняльний аналіз проводили у двох групах хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. У першу групу віднесли хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері в 1981–1985 роках, у другу – в 2006–2010 роках. Загальна кількість хворих першої і другої груп становили відповідно 817 і 511 осіб. Структуру пацієнтів за віком, статтю, клінічними формами туберкульозу, фазою процесу та бактеріовиділенням представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих першої та другої груп

Показник	Група				
	перша, n=817		друга, n=511		
	абс.число	%	абс.число	%	
Вік	до 50 років	512	62,67	310	60,67
	понад 50 років	305	37,33	201	39,33
Стать	чоловіча	601	73,56	390	76,32
	жіноча	216	26,41	121	23,68
Клінічна форма туберкульозу	дисемінована	144	17,63	161	31,50
	вогнищева	110	13,46	67	13,11
	інфільтративна	450	55,08	227	44,42
	туберкульома	60	7,34	31	6,07
	фіброзно-кавернозна	53	6,49	25	4,89
Деструкція	наявна	611	74,8	391	76,5
МБТ	виділяли	631	77,2	411	80,4



Як видно з таблиці 1, хворі обох груп були споріднені за показниками, тому, на нашу думку, порівняльний аналіз клітинного складу крові відображає справжню динамічну картину крові. Цифрові дані порівняльного аналізу гематологічних показників в обох групах хворих на вперше діагностований туберкульоз легень піддавалися статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Динамічні зміни гематологічних показників, що аналізуються з інтервалом у 25 років, приведені в таблиці 2. За цей період відбувся суттєвий патоморфоз туберкульозу у всіх його проявах, значно погіршився стан доквілля, змінилося відношення частини людей до свого здоров'я (зросла кількість алкоголіків, наркоманів, тютюнокурців).

З таблиці 2 видно, що хворі на туберкульоз легень у другій групі виявилися відносно анемічними, не лише за кількістю еритроцитів, а і за насиченням їх гемоглобіном. Це спостерігали при всіх клінічних формах на вперше діагностований туберкульоз легень. До того ж, у другій групі хворих по відношенню до першої достовірно знизився загальний білок крові, хоча не виходив за межі норми.

Найбільшу інформацію щодо імунного статусу хворих на туберкульоз віддзеркалюють лейкоцити, зокрема його фракції (лейкоцитарна формула).

Сучасний патоморфоз туберкульозу характеризується звичайною різноманітністю захворювання і різним ступенем алергії, здатний в широких межах змінювати кількісний склад лейкоцитів і лейкоцитарну формулу, що переконливо показано в таблиці 2. Загальний лейкоцитоз, порівняно з першою групою хворих, у другій групі пацієнтів достовірно зріс з

( $7,7 \pm 0,088$ ) % до ( $9,2 \pm 0,102$ ) %. Це було найбільш виражено у хворих із поширеними тяжкими формами туберкульозу (дисемінованому, інфільтративному і, передусім, фіброзно-кавернозному) легень. Суттєві зміни відбулися в лейкоцитарній формулі. В останні роки констатований більш виражений закономірний зсув формули нейтрофілів вліво з ( $1,7 \pm 0,679$ ) % до ( $5,1 \pm 0,966$ ) % як в загальному при туберкульозі легень, так і при його окремих клінічних формах, що свідчить про напруженість й інтенсивність специфічної запальної реакції та про імунні дефекти. Це підтверджується достовірним зменшенням відсотка лімфоцитів в останні роки з ( $24,4 \pm 0,201$ ) % до ( $20,1 \pm 0,327$ ) % і еозинофілів – з ( $3,0 \pm 0,041$ ) % до ( $1,8 \pm 0,063$ ) %. В той же час збільшення кількості моноцитів з ( $6,4 \pm 0,067$ ) % до ( $7,4 \pm 0,182$ ) % може бути показником хронізації та генералізації туберкульозного процесу. Тяжкий перебіг туберкульозу легень характеризувався більшим відсотком патологічної зернистості нейтрофілів, що зросла з 8,4 до 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Токсичну зернистість спостерігали переважно на тлі високого нейтрофільозу й вираженого зсуву формули нейтрофілів вліворуч і при вираженій туберкульозній інтоксикації, що вимагає проведення необхідних додаткових дезінтоксикаційних заходів для ліквідації метаболічної імуносупресії.

У другій групі хворих, порівняно з першою групою пацієнтів, переважно при тяжких формах, як і при туберкульозі легень взагалі, була достовірно більш прискорена ШОЕ, відповідно ( $23,3 \pm 0,488$ ) і ( $14,3 \pm 0,371$ ) мм/год. Як відомо, швидкість осідання еритроцитів залежить від багатьох факторів, насамперед від тяжкості перебігу захворювання, в результаті чого змінюється співвідношення великих білків (імуногло-

**Таблиця 2. Гематологічні показники у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ( $M \pm m$ )**

Клінічна форма	Група	Гематологічний показник									
		еритроцити, $\times 10^{12}/л$	гемоглобін, г/л	лейкоцити, $\times 10^9/л$	лейкоцитарна формула, %					ШОЕ, мм/год	загальний білок, г/л
					е	п	с	л	м		
Дисемінована	перша, n=144	$4,1 \pm 0,03$	$131,3 \pm 1,40$	$9,6 \pm 0,39$	$2,8 \pm 0,22$	$1,7 \pm 0,30$	$66,4 \pm 0,65$	$21,7 \pm 0,63$	$6,8 \pm 0,32$	$17,6 \pm 1,70$	$73,1 \pm 0,49$
	друга, n=161	$3,4 \pm 0,03^*$	$109,4 \pm 1,31^*$	$10,7 \pm 0,30^*$	$1,4 \pm 0,17^*$	$6,4 \pm 0,29^*$	$67,5 \pm 0,63$	$16,8 \pm 0,59^*$	$7,4 \pm 0,30$	$28,7 \pm 1,60^*$	$72,8 \pm 0,47$
Вогнищева	перша, n=110	$4,2 \pm 0,03$	$137,5 \pm 0,71$	$6,3 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,18$	$1,3 \pm 0,10$	$60,7 \pm 0,93$	$26,8 \pm 0,74$	$6,5 \pm 0,26$	$6,2 \pm 0,63$	$77,8 \pm 0,73$
	друга, n=67	$3,7 \pm 0,04^*$	$119,8 \pm 1,04^*$	$6,9 \pm 0,21^*$	$2,6 \pm 0,26$	$3,7 \pm 0,18^*$	$61,2 \pm 1,10$	$26,7 \pm 1,02$	$5,5 \pm 0,33^*$	$7,4 \pm 0,85$	$73,2 \pm 1,31^*$
Інфільтративна	перша, n=450	$4,1 \pm 0,01$	$133,6 \pm 0,63$	$7,5 \pm 0,08$	$2,5 \pm 0,05$	$1,8 \pm 0,10$	$64,5 \pm 0,31$	$23,7 \pm 0,32$	$6,2 \pm 0,10$	$14,8 \pm 0,50$	$75,7 \pm 0,19$
	друга, n=227	$3,5 \pm 0,02^*$	$112,7 \pm 1,30^*$	$8,9 \pm 0,13^*$	$1,7 \pm 0,08^*$	$5,4 \pm 0,18^*$	$65,1 \pm 0,45$	$20,1 \pm 0,51^*$	$7,5 \pm 0,24^*$	$25,1 \pm 0,91^*$	$72,2 \pm 0,32^*$
Туберкульоза	перша, n=60	$4,2 \pm 0,04$	$140,0 \pm 1,03$	$6,8 \pm 0,29$	$2,9 \pm 0,20$	$1,7 \pm 0,21$	$61,3 \pm 2,40$	$28,7 \pm 0,89$	$6,0 \pm 0,19$	$5,3 \pm 0,89$	$76,5 \pm 0,42$
	друга, n=31	$3,8 \pm 0,07^*$	$124,5 \pm 2,01^*$	$7,7 \pm 0,42$	$3,2 \pm 0,32$	$3,7 \pm 0,41^*$	$62,0 \pm 5,80$	$26,9 \pm 1,46$	$5,5 \pm 0,32$	$8,9 \pm 1,43^*$	$74,1 \pm 0,91^*$
Фіброзно-кавернозна	перша, n=53	$3,8 \pm 0,03$	$127,0 \pm 1,70$	$9,1 \pm 0,40$	$2,5 \pm 0,15$	$2,0 \pm 0,40$	$70,0 \pm 0,75$	$18,5 \pm 0,70$	$7,0 \pm 0,33$	$27,5 \pm 2,70$	$73,8 \pm 0,52$
	друга, n=25	$3,3 \pm 0,06^*$	$97,8 \pm 2,97^*$	$10,6 \pm 0,71$	$1,2 \pm 0,23^*$	$6,3 \pm 0,69^*$	$69,4 \pm 1,13^*$	$15,4 \pm 1,26^*$	$7,7 \pm 0,58$	$33,6 \pm 4,53$	$73,0 \pm 0,97$
Разом	перша, n=817	$4,1 \pm 0,01$	$133,6 \pm 0,40$	$7,7 \pm 0,08$	$3,0 \pm 0,04$	$1,7 \pm 0,68$	$63,8 \pm 0,13$	$24,4 \pm 0,20$	$6,4 \pm 0,07$	$14,3 \pm 0,37$	$75,4 \pm 0,12$
	друга, n=511	$3,5 \pm 0,01^*$	$111,6 \pm 0,70^*$	$9,2 \pm 0,10^*$	$1,8 \pm 0,06^*$	$5,1 \pm 0,87^*$	$65,4 \pm 0,29^*$	$20,1 \pm 0,33^*$	$7,1 \pm 0,18^*$	$23,3 \pm 0,49^*$	$72,7 \pm 0,20^*$

Примітка. \* – різниця вірогідна між показниками хворих першої і другої групи ( $p < 0,05$ ).

булінів) і альбумінів у сироватці крові. При збільшенні вмісту імуноглобулінів щодо альбумінів ШОЕ підвищується і навпаки [3]. Це співзвучно з результатами нашого дослідження.

Проведений порівняльний аналіз гематологічних показників у двох групах хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з інтервалом обстеження в 25 років засвідчив про більш виражені негативні зміни в цитологічному, білковому складі крові, що зумовлено сучасним патоморфозом туберкульозу, а також значним погіршенням стану довкілля і недбайливим відношенням людей до свого здоров'я.

В плані подальшого дослідження – вивчення гематологічних показників у процесі антимікобактеріальної терапії та залежно від ефективності лікування.

**ВИСНОВКИ** 1. За останні десятиріччя спостерігають більш суттєві негативні зміни в цитологічному складі крові у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, що зумовлено патоморфозом захворювання, екологічними негараздами, недбайливим відношенням людей до свого здоров'я.

2. За останні десятиріччя хворі на туберкульоз легень стали більш анемічними, не лише за кількістю еритроцитів, а і за насиченням їх гемоглобіном. Це

спостерігали у пацієнтів із різними клінічними формами туберкульозу. На тлі більш зниженого загального білка в сироватці крові.

3. За останні десятиріччя у хворих на туберкульоз легень спостерігали значніше збільшення кількості лейкоцитів, виражений зсув нейтрофілів вліво, зменшення кількості лімфоцитів, еозинофілів й вищий відсоток моноцитів, переважно на тлі тяжких форм туберкульозного процесу з вираженими явищами інтоксикації. Це вимагає невідкладних адекватних патогенетичних дезінтоксикаційних заходів на тлі сучасної антимікобактеріальної терапії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторна діагностика туберкульозу легень / В. М. Мельник, П. М. Дорошенко, Ю. М. Валецький, К. М. Драч // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 2. – С. 30–32.
2. Казмірчук В.Є. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями / В. Є. Казмірчук // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4. – С. 36–44.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія та алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
4. Кассирский И. А. Клиническая гематология / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. – Издательство Медицина : Москва, 1970. – 800 с.

Отримано 20.04.12

## РОЛЬ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ ТА ГІПОТИРЕОЗУ В РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

РОЛЬ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ ТА ГІПОТИРЕОЗУ В РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ – У статті наведено дані про роль гуморальних, імунологічних механізмів, адипоцитокінів, функціонального стану щитоподібної залози в розвитку метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу за умов йодної недостатності в регіонах Українських Карпат. Сформульовано нову патогенетичну концепцію розвитку гіпотиреозасоційованого метаболічного синдрому, який характеризується групою клінічних та обмінних розладів: абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, незадовільним глікемічним контролем, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, дисбалансом адипоцитокінів – зниженим рівнем адипонектину та підвищеним рівнем резистину, стійкими імунологічними відхиленнями, активацією системи прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ) та гострофазних протеїнів на тлі зниженого функціонального стану щитоподібної залози.

РОЛЬ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА И ГИПОТИРЕОЗА В РОЗВИТТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА – В статье приведены данные о роли гуморальных, иммунологических механизмов, адипоцитокінов, функционального состояния щитовидной железы в развитии метаболіческого синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях йодной недостаточности в регионах Украинских Карпат. Сформулирована новая патогенетическая концепция развития гипотиреозассоциированного метаболіческого синдрома, который характеризуется группой клинических и обменных расстройств: абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, неудовлетворительным гликемическим контролем, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дисбалансом адипоцитокінов – пониженным уровнем адипонектина и повышенным уровнем резистина, стойкими иммунологическими отклонениями, активацией системы провоспалительных цитокінов (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и острофазных протеинов на фоне сниженного функционального состояния щитовидной железы.

THE ROLE OF IODINE DEFICIENCY AND HYPOTHYREOSIS IN THE DEVELOPMENT OF A METABOLIC SYNDROME – The article presents the results of the role of humoral and immune mechanisms, adipocytokines, the functional state of the thyroid gland in the process of the development of a metabolic syndrome in patients suffering from diabetes mellitus, type 2 under conditions of iodine deficiency in Ukrainian Carpathian regions. There has been formulated a new pathogenetic concept of the development of hypothyreosis associated metabolic syndrome characterized by a group of clinical and metabolic disorders: abdominal obesity, arterial hypertension, unsatisfactory glycemic control, hyperinsulinemia, insulin resistance, disbalance of adipocytokines – the decreased level of adiponectin and increased level of resistin, stable immunologic deviations, activation of the system of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and acute phase proteins on the background of decreased functional state of the thyroid gland.

**Ключові слова:** йодний дефіцит, гіпотиреоз, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, гипотиреоз, метаболіческий синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность.

**Key words:** metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, iodine deficiency, hypothyreosis, insulin resistance.

**ВСТУП** Медичні та етичні проблеми профілактики йододефіциту стосуються всього населення. Метабо-

лічний синдром (МС) та гіпотиреоз асоціюються з підвищенням серцево-судинної захворюваності й смертності, дисліпідемією, ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисбалансом адипоцитокінів та прозапальних цитокінів, імунологічними порушеннями. Аналіз даних літератури з цього питання свідчить про недостатне вивчення метаболічних порушень при МС у хворих зі змінами функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ). Протягом останніх двох десятиріч світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту в масштабах планети. Ліквідація захворювань, спричинених дефіцитом йоду, означає вирішення однієї з глобальних проблем людства. Проблема профілактики йодозалежних захворювань у цілому в Україні залишається невирішеною. Тиреоїдні гормони відіграють суттєву роль у метаболічних та різноманітних процесах розвитку в людському організмі. Дослідженнями останніх років встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну [7]. Результати досліджень останніх років змінили нашу уяву відносно адипоцитів, котрі не розглядаються більше як пасивне “депо” накопичення надлишку енергії у формі триацилгліцеролів, а визначаються як клітини, котрі активно регулюють шляхи, енергетичний баланс і активність яких контролюється комплексною мережею нейрогуморальних сигналів [12]. А. G. Pittas та співав. висвітлили ключову роль жирової тканини як ендокринного органа, який секретує низку факторів, названих адипоцитокінами [5, 11]. За сучасними уявленнями жирова тканина є ендокринним органом із плейотропною функцією. Адипоцити продукують низку адипоцитокінів (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, грелін, TNF- $\alpha$ , IL-6), що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, інсулінової чутливості, імунологічної відповіді та стану кровоносних судин [1, 4, 11]. Аналіз добре відомих ускладнень з боку серцево-судинної системи демонструє можливість розвитку в частини пацієнтів гіпотиреозасоційованого синдрому інсулінорезистентності (ІР). Існують переконливі дані про взаємозв'язок між ІР та функцією ЩЗ, хоча ці зв'язки є досить складними [8, 14]. Існуючі дані дають можливість припускати, що оцінка функції ЩЗ шляхом визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з МС могла би бути виправдана для профілактики серцево-судинних захворювань. Існують повідомлення про взаємозв'язок між ІР і рівнями ТТГ у пацієнтів з ожирінням [10, 13, 15]. У багатьох дослідженнях доведено найсильніший взаємозв'язок між ТТГ та індексом НОМА-ІР і це є ключовим маркером кардіоваскулярного ризику при ЦД [9]. Це свідчить про актуальність досліджень, присвячених діагностиці і лікуванню МС в поєднанні із захворюваннями ЩЗ, особливо пов'язаних з їх гіпофункцією.

Метою роботи стало вивчити особливості патогенезу, клінічного перебігу, ролі гуморальних та імунологічних механізмів, адипоцитокінів, функціонально-

го стану ЩЗ залози в розвитку МС у хворих на ЦД 2 типу за умов йодної недостатності в регіонах Українських Карпат.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У проведеному дослідженні оцінку тяжкості йодного дефіциту проведено і представлено відповідно до критеріїв, запропонованих ВООЗ/ЮНІСЕФ/ІССІДД [2, 6]. У цьому зв'язку ми виділили дві групи параметрів для визначення стану йодного дефіциту в обстежуваному регіоні й для контролю ефективності заходів щодо ліквідації його наслідків. Вони містили клінічні (розмір і структура ЩЗ) та біохімічні індикатори: концентрація тиреоїдних гормонів, ТТГ і концентрація йоду в сечі. Ступінь ІР встановлювали за рівнем базальної інсулінемії (ЕІ), величиною індексу маси тіла (ІМТ): величиною обводу талії (ОТ), індексами ІР: індексом НОМА-ІР та індексом Саго. Показник НОМА ІР обчислювали за формулою:  $\text{НОМАІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$ ; індекс Саго обчислювали за формулою:  $\frac{\text{глюкоза (ммоль/л)}}{\text{інсулін (мкОД/л)}}$ . Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (повністю автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10™ компанії "Bio-Rad" (USA). Визначення концентрацій ендogenous інсуліну (ЕІ), ТТГ методом імуноферментного аналізу проводили з використанням аналізатора "Stat Fax-303", набором реактивів DRG (USA). Визначення концентрацій загального тироксину ( $T_4$ ), трийодотироніну ( $T_3$ ) методом імуноферментного аналізу проводили набором реактивів DAI (USA). Концентрацію резистину, адипонектину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів згідно з методологією фірми "Bio Vendor" (Germany). Визначення концентрацій ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  проводили з використанням набору реактивів ELISA виробництва фірми "Diacor" (France). СРБ визначали твердофазовим ферментнозв'язаним імуносорбентним аналізом CRP фірми "DAI" (USA). Визначали вміст йоду в сечі методом "сліпого", закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі відповідно до реакції Sandell-Kolthoff за методом J. T. Dunn et al. [16] у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка АМН України. При проведенні статистичної обробки використовували параметричні й непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню похибку ( $\tau$ ), вірогідність різниць результатів дослідження ( $p$ ). Поряд з одномірною статистикою проводили двовибірковий t-критерій Стьюдента. Кореляційні зв'язки між вивченими показниками вираховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У процесі виконання даної роботи обстежено 69 осіб, які постійно проживають у Карпатському регіоні України і знаються на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ОКЛ. Було діагностовано МС, керуючись критеріями Міжнародної Діабетичної Федерації (International Diabetes Federation/IDF). Всіх обстежених хворих поділено на групи, ті хто проживає у регіоні з йодним дефіцитом (ЙД) – 26 хворих (високогір'я і передгірного ярусу); і ті, які проживають

в регіоні без ЙД – 43 хворих рівнинного ярусу Карпат. Окремо виділено групу пацієнтів із ЦД 2 типу з МС у поєднанні з явним гіпотиреозом (ЯГ) – 13 хворих і групу пацієнтів із ЦД 2 типу з МС у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом (СГ) – 10 хворих віком від 30 до 79 років, які постійно проживають у Карпатському регіоні України. В обстеження було включено хворих з рівнинних районів (Калуський, Галицький, Долинський, м. Івано-Франківськ), передгірних районів (Коломийський, Богородчанський, Надвірнянський, Рожнятівський, Снятинський) і високогірних районів (Косівський, Верховинський).

В обстежених хворих спостерігали андройдний тип ожиріння. Обчислення загальноприйнятих індексів ІР вказує на наявність істотної ІР у хворих: показник перевищував контроль, ІМТ становив  $(35,22 \pm 0,20)$  кг/м<sup>2</sup> у хворих на ЦД 2 типу з МС, у той час як у практично здорових осіб ІМТ був  $(28,57 \pm 0,16)$  кг/м<sup>2</sup>, обвід талії у жінок становив  $111,55 \pm 0,95$ , в чоловіків –  $112,69 \pm 0,85$ . Аналіз результатів обчислення індексу Саго: глюкоза/інсулін показав, що було встановлено істотний ступінь ІР  $0,25 \pm 0,02$  порівняно з групою контролю –  $0,20 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), індекс НОМА ІР перевищував норму в 9,1 раза. Разом з тим, встановили вірогідне підвищення рівня ЕІ та індексу НОМА ІР у хворих з явним та субклінічним гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ). Дослідження вмісту ЕІ виявило вірогідну гіперінсулінемію:  $(227,74 \pm 27,68)$  мкМО/мл в групі хворих з явним гіпотиреозом та  $(137,56 \pm 22,91)$  мкМО/мл в групі хворих з субклінічним гіпотиреозом порівняно з усіма хворими на ЦД з МС –  $(95,60 \pm 6,45)$  мкМО/мл ( $p < 0,05$ ). Ми встановили також вірогідне підвищення рівня індексу НОМА ІР у хворих на ЦД 2 типу з МС та явним гіпотиреозом –  $114,12 \pm 17,06$  порівняно з усіма хворими –  $42,50 \pm 3,48$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Досліджуючи ймовірні патогенетичні механізми ІР з функцією ЩЗ, ми провели кореляційний аналіз, який показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА ІР і рівнем ТТГ ( $r = 0,583$ ,  $p = 0,001$ ) у всіх хворих на ЦД 2 типу з МС (табл. 2). Потрібно також підкреслити, що кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА ІР і рівнем ТТГ у чоловіків вірогідно сильніший ( $r = 0,729$ ,  $p = 0,000$ ), ніж у жінок ( $r = 0,554$ ,  $p = 0,001$ ). Водночас констатовано, що кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА ІР і рівнем ТТГ в групі пацієнтів без ЙД був сильніший ( $r = 0,779$ ,  $p = 0,001$ ), ніж у хворих, які проживають в умовах з ЙД ( $r = 0,356$ ,  $p = 0,017$ ). Виходячи з вищевказаного, особливості хворих на ЦД 2 типу з МС в поєднанні з явним або субклінічним гіпотиреозом було формування найістотнішого ступеня ІР. Як впливає із попередніх даних, на наш погляд, існує зв'язок між ІР і чутливістю периферійних тканин до інсуліну з функцією ЩЗ. Аналіз проведених нами досліджень показав, що у хворих всіх обстежених груп встановлено істотне вірогідне зменшення рівня адипонектину порівняно з ПЗО ( $p < 0,05$ ). Крім того, рівень адипонектину був найбільше зменшений у хворих на ЦД 2 типу з МС в поєднанні з явним гіпотиреозом – у 6,5 раза. Разом з тим, найвагомніше зростає рівень резистину (в 2,3 раза) у пацієнтів з ЦД 2 типу з МС в поєднанні з явним гіпотиреозом (табл. 1).

Отримані нами дані збігаються з дослідженнями останніх років, які показали, що у хворих із синдро-

Таблиця 1. Окремі біохімічні та гормональні показники у хворих на ЦД 2 типу з МС у регіонах Українських Карпат

Показники	Практично здорові особи, n=30	Перша група, хворі з МС в ЙДР, n=130	Друга група, хворі з МС в Р без ЙД, n=200	Третя група, хворі з МС із ЯГ, n=42	Четверта група, хворі з МС із СГ, n=15
Глікемія натще, ммоль/л	4,14±0,07	9,53±0,24 *	9,47±0,21 *	9,69±0,56 *	9,13±0,77*
Hb A1c, %	4,97±0,21	9,30±0,20 *	9,33±0,17*	10,68±0,52*/#	9,71±0,46*
EI, мкМО/мл	12,85±0,40	106,07±11,53 *	89,78±7,68 *	227,74±27,68 */#	137,56±22,91 *
Індекс НОМА IR	2,37±0,07	49,75±6,97 *	38,48±3,73 *	114,12±17,06 */#	52,81±9,01*
ТТГ, мкМО/мл	1,93±0,24	5,79±0,67*/#	3,32±0,47*	13,08±1,21*/#	7,90±0,60*/#
Адипонектин, мкг/мл	2,35±0,36	0,60±0,05*/#	0,91±0,13*	0,36±0,04*/#	0,50±0,09*/#
Резистин, нг/мл	3,44±0,34	5,74±0,62*	5,27±0,68*	8,02±0,20*/#	5,38±0,53*
СРБ, мг/л	3,17±0,28	18,61±1,63*/#	13,58±1,11*	37,48±2,36*/#	23,54±4,73*
TNF-α, пг/мл	19,49±0,97	45,04±4,82*	46,71±4,58*	82,24±13,28*/#	52,32±11,29*
IL-6, пг/мл	1,02±0,18	3,61±0,89*	3,98±0,51*	9,50±2,30*/#	2,18±0,18*/#
Йодоурія, мкг/л	269,06±21,04	80,26±4,94*/#	333,09±29,09	76,50±9,02*/#	138,14±47,32*/#

Примітки: 1. \* – різниця вірогідна відносно показників практично здорових осіб (p<0,05);

2. # – різниця вірогідна відносно показників групи в регіоні без йодного дефіциту (p<0,05).

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки між ТТГ та інсуліном, адипонектином, резистинном, прозапальними цитокинами TNF-α, IL-6 та СРБ

Показники порівняння з ТТГ	Всі хворі з МС	чоловіки	жінки	Гіпотиреоз явний	Йододефіцит наявний
СРБ	<b>0,5490</b> p=0,0001	<b>0,5248</b> p=0,0001	<b>0,5298</b> p=0,0001	-0,0916 p=0,618	<b>0,4281</b> p=0,0001
HbA1c	<b>0,4332</b> p=0,0001	<b>0,4623</b> p=0,0001	<b>0,4300</b> p=0,000	<b>0,3588</b> p=0,044	0,2150 p=0,085
Інсулін (EI)	<b>0,6775</b> p=0,0001	<b>0,6600</b> p=0,0001	<b>0,6728</b> p=0,0001	0,4219 p=0,057	<b>0,4726</b> p=0,001
НОМА IR	<b>0,5837</b> p=0,0001	<b>0,7297</b> p=0,0001	<b>0,5543</b> p=0,0001	0,2257 p=0,325	<b>0,3567</b> p=0,017
Адипонектин	<b>-0,2651</b> p=0,0418	-0,4018 p=0,250	-0,2506 p=0,135	0,0959 p=0,767	<b>-0,4723</b> p=0,031
Резистин	0,1831 p=0,324	-0,4647 p=0,430	0,1405 p=0,493	-0,8151 p=0,093	0,1994 p=0,494
TNF-α	<b>0,6921</b> p=0,0001	0,1860 p=0,607	<b>0,7144</b> p=0,0001	<b>0,7957</b> p=0,006	<b>0,6041</b> p=0,005
IL-6	<b>0,5842</b> p=0,0004	0,3026 p=0,429	<b>0,5709</b> p=0,0001	0,3417 p=0,407	0,4494 p=0,054

Примітки: 1. Цифри, позначені жирним шрифтом, вказують на статистично вірогідні кореляційні зв'язки;

2. p – рівень значущості перевірки статистичних гіпотез.

мом гіпотиреозу значно збільшується вміст цитокинів, які спричиняють порушення тканинної мікроциркуляції та гіпоксію, що провокує активацію та накопичення вільних радикалів, пошкодження серця, ендотеліальну судинну дисфункцію з наступним посиленням тканинної гіпоксії та порушенням окиснювальних процесів. Вчені довели, що пацієнти із ЦД 2 типу з МС та гіпотиреозом мають низькі рівні адипонектину [3]. При цьому встановили наявність взаємозв'язку між рівнями адипонектинів і рівнем ТТГ, що відображує функціональний стан ЩЗ. Так, було встановлено оборотний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і адипонектином у всіх хворих із МС (r=-0,2651, p=0,0418), в групі хворих на ЦД 2 типу з МС, які проживають в умовах йодного дефіциту (r=-0,4723, p=0,031) (табл. 2). Слід також констатувати, що не було встановлено наявності взаємозв'язку між рівнями резистину і рівнем ТТГ. Як впливає із попередніх даних, на наш погляд, існує зв'язок рівня адипонектину з функцією ЩЗ.

Як відомо, жирова тканина разом з паракринними і ендокринними властивостями слугує джерелом про-

запальних цитокинів. Аналіз проведених нами досліджень показав, що у хворих всіх обстежених груп встановлено істотне вірогідне підвищення рівня TNF-α, IL-6, СРБ порівняно з практично здоровими особами (p<0,05). Виявлено зниження рівня адипонектину (у 6,5 раза) та підвищення резистину (в 2,3 раза), формуванням мікрозапалення – активацією системи прозапальних цитокинів (збільшення TNF-α в 4,2 раза, IL-6 – в 6,9 раза) та гострофазових білків (збільшення СРБ в 11,8 раза) (табл. 1), що можна розглядати як маркери МС в умовах йодної недостатності. Крім того, досліджуючи корелятивні взаємозв'язки між прозапальними цитокинами (TNF-α, IL-6), СРБ з критеріями йодної недостатності (рівнем ТТГ) в Карпатському регіоні, було встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і СРБ (r=0,549, p=0,001) у всіх хворих на ЦД 2 типу з МС. Водночас констатовано, що кореляційний взаємозв'язок між показниками СРБ і рівнем ТТГ був однаковим як у чоловіків (r=0,5248, p=0,002), так і в жінок (r=0,529, p=0,001). Одночасно доведено, що кореляційний взаємозв'язок

зок між показниками СРБ і рівнем ТТГ в групі пацієнтів без ЙД був сильнішим ( $r=0,626$ ,  $p=0,001$ ), ніж у хворих, які проживають в умовах з ЙД ( $r=0,428$ ,  $p=0,000$ ). Поряд з цим було встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і TNF- $\alpha$  ( $r=0,692$ ,  $p=0,001$ ) у всіх обстежених хворих на ЦД 2 типу з МС. При цьому констатовано, що кореляційний взаємозв'язок між показниками TNF- $\alpha$  і рівнем ТТГ був сильнішим у чоловіків ( $r=0,714$ ,  $p=0,000$ ), ніж у жінок. Одночасно доведено, що кореляційний взаємозв'язок між показниками TNF- $\alpha$  і рівнем ТТГ в групі пацієнтів без ЙД був сильнішим ( $r=0,604$ ,  $p=0,001$ ), ніж у хворих, які проживають в умовах з ЙД. Аналогічні дані були отримані при проведенні кореляційного аналізу між ТТГ і IL-6. Як результат, серед обстежених нами пацієнтів було встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і IL-6 ( $r=0,584$ ,  $p=0,001$ ), в тому числі у жінок ( $r=0,570$ ,  $p=0,001$ ). Як впливає із попередніх даних, на наш погляд, існує прямий зв'язок запальної відповіді з функцією ЩЗ.

Відомо, що понад 80 % йоду виводиться із організму з сечею, тому концентрація йоду в сечі досить точно відображає величину його споживання з їжею. З цієї причини вміст йоду в сечі вважається кількісним, прямим індикатором йодного забезпечення. Разом з тим, через високі індивідуальні відмінності рівня йоду в сечі цей метод не використовують з метою оцінки величини споживання йоду окремими особами. На популяційному рівні концентрація йоду в сечі, навпаки, досить точно встановлює величину споживання йоду населенням певної країни чи регіону. У зв'язку з високою амплітудою коливань індивідуальних концентрацій йоду в сечі для встановлення ступеня тяжкості йодного дефіциту оцінюють медіану, а не середнє арифметичне значення концентрації йоду в сечі. Якщо медіана концентрації йоду в сечі перевищує 100 мкг на літр, це засвідчує відсутність дефіциту йоду в певній популяції [16]. У проведеному дослідженні нами встановлено, що загалом по регіону медіана йодурії становила ( $161,73 \pm 15,94$ ) мкг/л. В аналізованих підгірному та високогірному районах даний показник знаходився у межах значень, що відповідають легкому ступеню тяжкості йодної недостатності. Так, медіана йодурії у хворих високогір'я становила ( $68,18 \pm 6,23$ ) мкг/л, у хворих передгірного ярусу – ( $92,73 \pm 7,03$ ) мкг/л. Досліджуючи взаємозв'язок йодурії з адипоцитокинами (адипонектином, резистином), гормонами кортизолом, E1, прозапальними цитокинами (TNF- $\alpha$ , IL-6) та СРБ, нами констатовано наявність оборотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА IR і йодоурією ( $r=0,238$ ,  $p=0,0052$ ) в групі всіх хворих на ЦД 2 типу з МС, що вказує на зв'язок IP з дефіцитом йоду в біосфері. Переконаливо доведено взаємозв'язок між ТТГ, йодоурією, дисліпідемією та IP (індексом НОМА-IR) у пацієнтів на ЦД типу 2 з МС в різних клімато-географічних регіонах Українських Карпат. Доведено, що врахування рівня ТТГ сприяє уточненню кардіоваскулярного ризику при ЦД 2 типу з МС у поєднанні з гіпотиреозом. Сформульовано нову концепцію гіпотиреозасоціюваного МС.

**ВИСНОВКИ** 1. Сформульовано нову концепцію гіпотиреозасоціюваного МС за умов йодної недостатності в регіонах Українських Карпат.

2. Одним із факторів розвитку IP за умов йодного дефіциту та гіпотиреозу є виражений дисбаланс гормонів жирової тканини: зниження рівня адипонектину та підвищення резистину в сироватці крові можна розглядати як маркери МС в умовах йодної недостатності.

3. Встановлена взаємозалежність між вмістом у крові адипонектину з показником НОМА IR. Оборотний кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА IR і адипонектином особливо був виражений у групі хворих на ЦД 2 типу з МС в поєднанні з гіпотиреозом у пацієнтів, які проживають в умовах йодного дефіциту.

4. Гіпотиреозасоціюваний метаболічний синдром з цукровим діабетом 2 типу в умовах йодної недостатності характеризується формуванням запалення слабкого ступеня, активацією системи прозапальних цитокінів (збільшення TNF- $\alpha$ , IL-6) та гострофазових білків і відіграє важливу роль у формуванні синдрому IP. Констатовано прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і прозапальними цитокинами – TNF- $\alpha$ , IL-6 та СРБ.

5. Встановлено наявність оборотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА IR і йодоурією, що вказує на зв'язок IP з дефіцитом йоду в біосфері.

**Перспективи подальших досліджень** Перспективою подальших досліджень є з'ясування ролі імунологічних порушень у хворих на ЦД 2 типу з в різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу / В. О. Малишев, А. В. Анастасій, О. С. Ларін [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 1 (10). – С. 3–25.
2. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення : посібник для керівників програм / World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. – 3-є вид. – К. : "К.І.С.", 2008. – 104 с.
3. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity / N. Ouchi, O. Mitsuru, S. Kihara [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 231–234.
4. Greenberg A. S. Identifying links between obesity, insulin resistance and (3-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. S. Greenberg, M. L. McDaniel // Europ. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32(3). – P. 24–34.
5. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse / M. Guerre-Millo // Diabetes Metab. – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 13–19.
6. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization / World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. – Geneva: WHO, WHO / Euro / NUT, 1994. – Vol. 13. – P. 1–55.
7. Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism // G. Dimitriadis, P. Mitrou, V. Lambadiari [et al.] // J Clin Endocrinol Metabol. – 2006. – Vol. 91, № 12. – P. 4930–4937.
8. Laws A. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma LDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations / A. Laws, G. M. Reaven // J Intern Med. – 1992. – Vol. 23. – P. 25–30.
9. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes / R. Jiang, M. B. Schulze, T. Li [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1991–1997.
10. Nyrenes A. Serum TSH is positively associated with BMI hit / A. Nyrenes, R. Jorde, J. Sundsfjord // J Obes. – 2006. – Vol. 30. – P. 100–105.

11. Pittas A. G. Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph, A. S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 447–452.
12. Shuldiner A. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ / A. Shuldiner, R. Yang, D. Gong // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1345–1346.
13. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population / N. Knudsen, P. Laurberg, L. B. Rasmussen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 4019–4024.
14. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects / S. J. L. Bakker, J. C. Ter Maaten et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1206–1211.
15. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou [et al.] // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 73–78.
16. Two simple methods for measuring iodine in urine / J. Dunn, H. Grutchfield, R. Gutekunst, A. Dunn // *Thyroid* – 1993. – Vol. 3. – P. 119–123.

Отримано 15.05.12

УДК 616.24-007.272:616.329-002]-092-08

©І. О Боровик, С. Р. Гевко<sup>1</sup>, А. М. Пастернак<sup>1</sup>, І. І. Бородюх<sup>1</sup>, Л. В. Войтович<sup>2</sup>  
 ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”  
 Тернопільська міська комунальна лікарня № 2<sup>1</sup>  
 Санаторій-профілакторій ТНЕУ<sup>2</sup>

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОЄДНАННІ З ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ – Досліджували сумісний перебіг бронхіальної астми і гастроєзофагальної рефлюксної хвороби. Визначали ефективність антисекреторної терапії в комплексному лікуванні хворих з поєднаною патологією. Встановлено, що включення в лікувальну програму інгібітора протонної помпи рабепразолу суттєво поліпшує показники зовнішнього дихання та якість життя пацієнтів із бронхіальною астмою.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ – Исследовали течение бронхиальной астмы и гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Определяли эффективность антисекреторной терапии в комплексном лечении больных с сочетанной патологией. Установлено, что включение в лечебную программу ингибитора протонной помпы рабепразола существенно улучшает показатели внешнего дыхания и качество жизни пациентов с бронхиальной астмой.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CONJUNCTION WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – There was studied the combined course of asthma and gastroesophageal reflux disease. There was defined the effectiveness of antisecretory therapy in treatment of patients with combined pathology. It was found that inclusion of rabeprazole sodium proton pump inhibitor program significantly improves indices of external respiration and quality of life of patients with bronchial asthma.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, гастроєзофагальний рефлюкс, інгібітор протонної помпи, якість життя.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гастроэзофагальная рефлюкс, ингибитор протонной помпы, качество жизни.

**Key words:** bronchial asthma, gastroesophageal reflux, proton pump inhibitor, the quality of life.

**ВСТУП** Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це хронічне рецидивне захворювання, яке зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони та характеризується спонтанним і/або постійно повторюваним закидом у стравохід шлункового чи дуоденального вмісту, що призводить до ураження дистального відділу стравоходу [1, 2]. Актуальним питанням є вивчення взаємозв'язків між захворюваннями органів дихання та ГЕРХ. Було показано, що в осіб із вихідним діагнозом ГЕРХ, але без ознак захворювань органів дихання з часом відбувалося реальне збільшення ризику госпіталізацій у зв'язку з розвитком бронхолегеневої патології [3]. У пацієнтів з езофагітами та стриктурами стравоходу ризик розвитку бронхіальної астми (БА), загострень хронічних обструктивних захворювань легень практично у 2 рази вищий, ніж у групі хворих без патології стравоходу в анамнезі [4, 6]. Ізольований хронічний кашель і симптоми бронхіальної обструкції часто викликаються та/або провокуються ГЕРХ. Більше того, специфічне лікування ГЕРХ може сприяти помітному зменшенню або зникненню кашлю та диспное [7, 8].

На сьогодні відомо два механізми кашлю, індукованого ГЕРХ: стимуляція езофаготрахеобронхіального рефлексу при дії шлункового вмісту на вагусні рецептори дистальної частини стравоходу й активація кашльового рефлексу з рецепторів гортані й трахеобронхіального дерева при мікро- або макроаспірації вмісту стравоходу [6]. Кашель, що виникає в результаті ГЕРХ, якоюсь мірою можна розцінити як активацію легневих захисних механізмів. Проте він призводить до підвищення внутрішньогрудного тиску, посилюючи патологічний рефлюкс і знову запускаючи механізм активації вагусних рецепторів. Вірогідність того, що езофаготрахеобронхіальний рефлекс є основним механізмом кашлю, викликаного ГЕРХ, підтверджують такі дані: більшу кількість епізодів кашлю реєстрували при контакті кислоти з дистальним, а не з проксимальним відділом стравоходу; часто відзначалася наявність дистального езофагіту; ларингоскопія і бронхоскопія не виявляли пошкоджень, викликаних аспірацією кислоти [3, 7]. При цьому формується патологічне коло: ГЕРХ за рахунок прямої дії та ініціації езофаготрахеобронхіального рефлексу індукує розвиток бронхоспазму і запального процесу в бронхах, у свою чергу, препарати, які застосовують при БА, індукують прогресування ГЕРХ. Отже, результати численних досліджень доводять тісний взаємозв'язок ГЕРХ та БА, що негативно впливає на якість життя пацієнтів із поєднаною патологією [5, 6].

Метою дослідження став аналіз поєданого перебігу БА і ГЕРХ, визначення методів подолання патологічних механізмів розвитку обох захворювань шляхом призначення антисекреторної терапії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 48 хворих, які знаходились на лікуванні в гастроентерологічному і терапевтичному відділеннях ТМКЛ № 2, у яких було підтверджено діагнози БА та ГЕРХ. Вік обстежених хворих становив від 23 до 67 років (в середньому  $52,6 \pm 1,9$  року), з них 16 (33,3 %) чоловіків та 32 (66,7 %) жінок. Всім хворим проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. Діагноз БА встановлювали згідно з вимогами американської групи “Thoracic” і підтверджено документально збільшенням об'єму форсованого видиху за секунду (ОФВ<sub>1</sub>) більше ніж на 15 % після інгаляції  $\beta_2$ -агоністів. БА була 2-3-го ступенів тяжкості. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою спірограми. Оцінювали показники, що характеризують прохідність дихальних шляхів і наявність обструктивних змін: життєву ємкість легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЄЛ), ОФВ<sub>1</sub>. Діагноз ГЕРХ встановлювали шляхом анкетного опитування пацієнтів щодо провідного клінічного симптому – печії, проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС), рН моніторингу стравоходу [1, 2]. Наявність патологічного гастроєзофагального рефлюксу (ГЕР) констатували за відхи-



ленням від норми хоча б одного із показників цього дослідження. Залежно від проведеної терапії всіх хворих поділили на дві групи: першу склали 22 хворих на БА з ГЕРХ, які отримували базисну терапію БА, до другої – 26 пацієнтів із БА та ГЕРХ, яким базисну терапію доповнювали інгібітором протонної помпи (ІПП) рабепразолом протягом 20 днів у добовій дозі 20 мг. В динаміці лікування у всіх хворих проводили контрольне дослідження ФЗД. Оцінку якості життя здійснювали за допомогою спеціального гастроентерологічного опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Опитувальник складається з 15 запитань, які об'єднані в 5 шкал: абдомінальний больовий синдром, рефлюксний синдром, диспепсичний синдром, діарейний синдром, синдром запору. Відповіді на запитання опитувальника оцінюють балами від 1 до 7, де більш високий бал відповідає більшій вираженості симптому. Статистичну обробку проводили із застосуванням t-критерію достовірності Стюдента та ступеня достовірності (p) на персональному комп'ютері з використанням програми "Microsoft Excel-98".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** При аналізі результатів ЕГДС та рН-метрії обстежених хворих патологічний ГЕР різного ступеня діагностовано у всіх обстежених пацієнтів. Ерозивну форму ГЕРХ виявлено в 11 хворих (20,83 %). В інших 79,17 % діагностовано неерозивну форму ГЕРХ. При цьому клінічні прояви захворювання не відповідали глибини патологічного процесу в слизовій стравоходу.

При оцінці показників ФЗД у всіх обстежених пацієнтів виявлено зниження ЖЕЛ до 31,3 – 74,8 %, ФЖЕЛ – до 31,0–76,4 % і ОФВ – до 28,9–74,8 %, що свідчило про наявність бронхіальної обструкції за рестриктивним типом.

На тлі проведеної терапії в пацієнтів першої групи спостерігали позитивну динаміку ФЗД ( $p > 0,5$ ). Збільшення ОФВ склало  $(12,0 \pm 4,3)$  %. В пацієнтів другої групи результати терапії були кращими, ніж у хворих першої групи. Спостерігали достовірне ( $p < 0,05$ ) поліпшення всіх показників ФЗД. Приріст ОФВ після лікування досягав  $(20,1 \pm 4,4)$  %. Завдяки рабепразолу пікова швидкість видиху в усіх пацієнтів у середньому збільшилася на 6,3 л/хв. Ефект ІПП у пацієнтів другої групи проявився збільшенням ОФВ<sub>1</sub> на 8,3 л/хв. Дія препарату виявилася більш вираженою за умов його комбінації з  $\beta_2$ -агоністами – ОФВ<sub>1</sub> збільшувався на 12,2 л/хв.

Згідно з результатами первинного тестування рівня якості життя за даними опитувальника GSRS після проведеного лікування було встановлено значне поліпшення показників якості життя у групі хворих порівняно з даними до лікування за всіма шкалами симптомів (таблиця). Разом з тим за такими шкалами симптомів, як абдомінальний біль, диспепсичний синдром, показники в другій групі пацієнтів, яким було призначено додатково ІПП препарат "Рабепразол" продемонстрували вірогідно кращі показники рівня якості за опитувальником GSRS.

Таблиця. Динаміка показників оцінки якості життя в групах за опитувальником GSRS (M±m)

Параметр	Перша група, n=22		Друга група, n=26	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Абдомінальний біль	4,84±0,64	3,37±0,32	4,54±1,36	0,96±0,22**
Рефлюкс-синдром	7,12±2,26	5,66±1,58	7,44±2,33	2,35±0,40*
Діарейний синдром	1,74±0,85	1,58±0,35	1,56±0,78	1,04±0,25
Диспепсичний синдром	6,48±0,98	2,28±0,36*	7,00±1,02	0,86±0,22**
Синдром запору	3,12±0,32	2,76±0,74	2,87±0,65	2,34±0,50

Примітка. 1. \* – вірогідна різниця в групах відносно лікування,  $p < 0,05$ ;

2. \*\* – вірогідна різниця між групами після лікування,  $p < 0,05$ .

**ВИСНОВКИ** 1. ГЕРХ є частою супутньою патологією при БА, при цьому ерозивна форма ГЕРХ складає 20,83 % випадків.

2. Ефективність лікування БА, асоційованої з ГЕРХ, поліпшується включенням в базисну терапію ІПП рабепразолу, що дозволяє не тільки у короткий термін купірувати клінічні прояви ГЕРХ, але і має позитивний ефект на клінічний перебіг БА, сприяє кращому відновленню показників ФЗД, і як наслідок якості життя хворих.

**Перспективним** є вивчення небажаних впливів тривалої кислотосупресивної терапії ІПП при бронхолегеневій патології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Лапина Т. Л. Возможности применения омепразола для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т. Л. Лапина // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 6. – С. 7–10.
- Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией

и другими гиперсекреторными состояниями / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко, С. В. Скопиченко. – К., 2008. – 425 с.

3. Шептулин А. А., Киприанис В. А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 5. – С. 10–15.

4. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux-related asthma / G. E. Carpagnano, O. Resta, M. T. Ventura [et al.] // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259. – P. 323–331.

5. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population – the Kalixanda study / J. Ronkainen, P. Aro, T. Storskrubb [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1725–1733.

6. Harding S. M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger / S. M. Harding // Immunol. Allergy. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 25. – P. 131–148.

7. Havemann B. D. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review / B. D. Havemann, C. A. Henderson, H. B. El-Serag // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1654–1664.

8. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome / J. J. Leggett, B. T. Johnston, M. Mills [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1227–1231.

Отримано 31.05.12

### ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАННЯМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАННЯМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА – Встановлено вплив комплексної терапії з включенням  $\beta$ -адреноблокатора та інгібітора І<sub>f</sub>-каналів на показники холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Виявлено зменшення кількості частих та зникнення парних шлуночкових екстрасистол (ШЕ), тенденція до зменшення кількості поодиноких та поліморфних ШЕ на фоні призначення  $\beta$ -АБ небівололу в складі комплексної терапії. Івабрадин не має антиаритмічних властивостей і, відповідно, не впливав на серцеві аритмії. Зареєстроване зменшення кількості епізодів ішемічної депресії сегмента ST та безбольової ішемії міокарда в групі небівололу й івабрадину через 6 місяців лікування. Наприкінці періоду обстеження у хворих групи небівололу відмічається підвищення показників, які характеризують загальну ВСР – SDNN та SDNNi, а також підвищення rMSSD та pNN50, що свідчить про зниження симпатичного тону та підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС. Аналогічні, але менш виразні зміни, реєструвались у хворих, які приймали івабрадин – наприкінці терапії зареєстровано підвищення rMSSD та pNN50. Через 6 місяців лікування не зареєстровано погіршення показників бронхіальної прохідності у всіх хворих. Встановлено зменшення ектопічної активності при використанні небівололу в складі комплексної терапії та відсутність впливу івабрадину на серцеві аритмії у пацієнтів з поєднаною патологією. Призначення небівололу та івабрадину забезпечує належний протиішемічний ефект. Тривала терапія небівололом в складі комплексної терапії призводила до зниження активності симпатичного відділу ВНС, на фоні івабрадину аналіз ВСР вказував на переважне підвищення парасимпатичної активності. Включення небівололу та івабрадину до складу комплексної терапії пацієнтам з поєднанням ІХС та ХОЗЛ не погіршує показників бронхіальної прохідності та є безпечним у даній категорії хворих.

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА И ИВАБРАДИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С СОХРАНЁННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – Установлено влияние комплексной терапии с назначением  $\beta$ -адреноблокатора и ингибитора І<sub>f</sub>-каналов на показатели холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ). Виявлено уменьшение количества частых и отсутствие парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), тенденция к снижению одиночных и полиморфных ЖЭ на фоне назначения  $\beta$ -АБ небиволлола в составе комплексной терапии. Ивабрадин не имеет антиаритмических свойств и, соответственно, не влиял на сердечные аритмии. Зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической депрессии сегмента ST и безболевого ишемии миокарда в группе небиволлола и ивабрадина через 6 месяцев лечения. В конце

периода наблюдения у больных группы небиволлола отмечается повышение показателей, характеризующих общую вариабельность сердечного ритма (ВСР) – SDNN и SDNNi, а также повышение rMSSD и pNN50, что свидетельствует о снижении симпатического тонуса и повышении активности парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Аналогичные, но менее выраженные изменения, отмечались у больных, принимавших ивабрадин – зарегистрировано повышение rMSSD и pNN50. Через 6 месяцев лечения не зарегистрировано ухудшения показателей бронхиальной проходимости у обследованных больных. Установлено уменьшение эктопической активности при назначении небиволлола в составе комплексной терапии и отсутствие влияния ивабрадина на сердечные аритмии у пациентов с сочетанной патологией. Назначение небиволлола и ивабрадина обеспечивает должный антиишемический эффект. Длительная терапия небивололом в составе комплексной терапии приводит к снижению активности симпатического отдела АНС, на фоне приёма ивабрадина анализ ВСР указывал на преимущественное повышение парасимпатической активности. Включение небиволлола и ивабрадина в состав комплексной терапии пациентам с сочетанием ИБС и ХОЗЛ не ухудшает показатели бронхиальной проходимости и является безопасным у данной категории больных.

EFFECTS OF NEBIVOLOL AND IVABRADINE ON 24-H HOLTHER ECG MONITORING DATA IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION – The study of influence of complex treatment including  $\beta$ -blocker and І<sub>f</sub>-channel inhibitor on the data of the 24-h Holter ECG monitoring in patients with ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out. The decrease of frequent monomorphic and absence of coupled repetitive ventricular extrasystoles (VE), as well as tendency to the decline of monomorphic occasional and polymorphic VE with the administration of nebivolol in complex therapy was shown. Ivabradine has no antiarrhythmic activity and, accordingly, did not influence on cardiac arrhythmias. The decrease in the amount of ischemic depression of ST-segment and silent myocardial ischemia was registered in the group of nebivolol and ivabradine after 6 months of treatment. At the end of supervision period in patients of the nebivolol group the increase of time domain measures of heart rate variability (HRV) – SDNN and SDNNi, as well as the increase of rMSSD and pNN50 was revealed, suggesting the decrease of sympathetic and increase of parasympathetic activity of the autonomic nervous system (ANS). For the patients of ivabradine group the increase of parasympathetic activity of ANS was established. In the course of treatment, worsening of the respiratory status was not registered. The decrease of premature ventricular beats for nebivolol and no influence of ivabradine on cardiac arrhythmias in complex treatment was shown in patients with IHD and COPD. Administering of nebivolol and ivabradine provides a due antiischemic effect. The use of nebivolol in the complex treatment results in the decline of sympathetic activity, ivabradine administration provides the increase of parasympathetic activity. The administration of nebivolol and ivabradine in the complex therapy in patients with IHD and concomitant COPD does not worsen respiratory status and is safe at this category of patients.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, холтеровське моніторування ЕКГ, варіабельність серцевого ритму, небіволол, івабрадин.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание лёгких, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, небиволлол, ивабрадин.

**Key words:** chronic ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, 24-hour Holter ECG monitoring, heart rate variability, nebivolol, ivabradine.

**ВСТУП** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розвивається переважно у пацієнтів після 40 років. З віком також підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань, а саме ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ). Тому практичні лікарі частіше мають справу з пацієнтами із поєднаною патологією [2].

На сьогодні відомо, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ асоціюється з високою частотою порушень ритму серця [46, 49].

Серед факторів, що провокують розвиток аритмій, виділяють лікарські засоби, які призначають пацієнтам із ХОЗЛ, активацію нейрогуморальної регуляції, дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС), дисфункцію лівого та правого шлуночка, розвиток гіпокаліємії, гіпоміємії та респіраторного ацидозу [1, 2, 14, 30, 47, 48].

Отже, поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ зумовлюють необхідність визначення вегетативного тону та виявлення порушень серцевого ритму за допомогою холтеровського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з оцінкою варіабельності серцевого ритму (ВСР).

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ гостро стоїть питання вибору терапії. В більшості випадків існує необхідність використання комбінації різних препаратів у схемі лікування, оскільки багато препаратів кардіологічної групи несприятливо впливають на функцію легень, а бронходилататори у відповідних дозах мають несприятливий вплив на перебіг захворювань серця [3].

На даний час показано, що різні медикаменти також по-різному впливають і на ВСР. Так,  $\beta$ -адреноміметики, що часто призначаються хворим із ХОЗЛ, зменшують ВСР за рахунок модуляції впливів симпатичної нервової системи [5]. Присутність в міокарді  $\beta_2$ -рецепторів [38], не абсолютна селективність  $\beta_2$ -агоністів, зумовлюють виникнення позитивного хроно- та інотропного ефектів, сприяють розвитку фібриляції передсердь (ФП) та інфаркту міокарда (ІМ) [3]. Призначення  $\beta_2$ -агоністів може призводити до тремору, гіпокаліємії та тахікардії. Проведені дослідження [31, 40, 44] свідчать про відсутність вагомих побічних кардіальних ефектів при використанні антихолінергічних препаратів у пацієнтів із ХОЗЛ, враховуючи вік хворих цієї групи та тривалий анамнез куріння. Отже, вибір цієї групи є найоптимальнішим у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та серцево-судинної патології [3, 33].

Разом з тим, призначення  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) хворим з ІХС призводить до значного збільшення ВСР за рахунок посилення впливу парасимпатичної нервової системи, попереджує збільшення симпатичних впливів у ранковій годині, нормалізують вегета-

тивну регуляцію ритму серця [5]. У терапії ІХС широко застосовують  $\beta$ -АБ, завдяки їх антиангінальному, антигіпертензивному та антиаритмічному ефектам, можливості контролю частоти скорочень серця (ЧСС) у хворих з ФП та позитивному впливу на прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ, та хворих із серцевою недостатністю (СН) [19, 43].

В більшості досліджень  $\beta$ -АБ не спричиняли погіршення бронхіальної прохідності [17, 20–25, 28, 29, 37, 51]. Систематизовані огляди [35, 36], які включали 48 контрольованих досліджень, показали, що кардіо-селективні  $\beta$ -АБ не призводять до статистично значущого зниження ОФВ<sub>1</sub> та клінічного погіршення бронхообструктивних захворювань.

Згідно з іншими дослідженнями, призначення  $\beta$ -АБ таким хворим недоцільно у зв'язку з високим ризиком небажаних побічних явищ [10, 12, 13, 18, 39].

Тим не менш, нерідко потенційна користь від призначення  $\beta$ -АБ може суттєво переважити ризик погіршення бронхіальної прохідності, що підтверджується результатами дослідження Cooperative Cardiovascular Project, яке показало, що використання кардіоселективних і некардіоселективних  $\beta$ -АБ при ХОЗЛ та бронхіальній астмі (БА) дозволяє знизити вірогідність смерті на 40 % [18, 42].

Негативний вплив на бронхіальну прохідність властивий переважно препаратам I покоління, або кардіо-селективним препаратам, у випадку призначення у великих дозах, при використанні яких вибірковість тільки до  $\beta_1$ -адренорецепторів знижується [18, 41]. Певні переваги також мають препарати, які мають високу клінічну ефективність у більш низьких дозах [18].

Принципово новим представником III-го покоління  $\beta$ -АБ є суперселективний небіволлол. Результати порівняльних досліджень щодо клінічної ефективності небіволлолу з метопрололу сукцинатом [17, 20–22] або бісопрололом [4, 11] у хворих із поєднанням ІХС та ХОЗЛ вказують на відсутність впливу вискоселективних  $\beta$ -АБ на бронхіальну прохідність за даними спірографії та бодіплетизмографії. Разом з тим, відмічається зниження частоти та виразності нападів стенокардії, потреби в препаратах нітрогліцерину та корекції аритмічних епізодів, достовірне зниження середньодобової, нічної та денної ЧСС, підвищення толерантності до фізичного навантаження та зменшення задишки за шкалою Borg на тлі зростання показників сатурації кисню в крові [17, 20–21, 37].

Разом з тим, застосування при ІХС таких базисних препаратів, як  $\beta$ -АБ, направлених на зниження ЧСС, може обмежуватися гіпотензією, погіршенням показників бронхіальної прохідності та іншими протипоказаннями. В ряді проведених великих контрольованих та експериментальних досліджень позитивна дія івабрадину при лікуванні пацієнтів з ІХС різного ступеню тяжкості [8, 32, 45].

При дослідженні клінічної ефективності івабрадину в пацієнтів з ІХС II та III функціонального класу (ФК) в поєднанні з ХОЗЛ середнього та тяжкого перебігу встановлено достовірне зменшення кількості нападів стенокардії на тиждень, часу безбольової ішемії міокарда (БІМ), зниження середньої ЧСС за добу та під час фізичних навантажень, збільшення дистанції 6-ти хвилинної ходи, збільшення фракції викиду (ФВ) ліво-

го шлуночка (ЛШ). Негативної динаміки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) до та після лікування івабрадином не відмічалось [8, 15].

Дослідження впливу терапії біспрололом у комбінації з івабрадином на показники ХМ ЕКГ у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ показало позитивний вплив на динаміку ЧСС та тривалість ішемічної депресії сегмента ST [6].

Отримані результати досліджень не дають остаточної відповіді відносно використання  $\beta$ -АБ або івабрадину в пацієнтів з ІХС і супутнім ХОЗЛ. Отже, в кожному конкретному випадку необхідно враховувати співвідношення ризику та користі, оскільки навіть наявність в анамнезі будь-якої схильності до бронхоконстрикції може призвести до раптового погіршення бронхіальної прохідності, яке буде потребувати тривалого лікування.

Таким чином, метою нашого дослідження було встановити вплив комплексної терапії з включенням  $\beta$ -адреноблокатора та інгібітора Іf-каналів на показники ХМ ЕКГ у хворих з поєднанням перебігом ІХС та ХОЗЛ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідженні брали участь 44 пацієнти, усі чоловіки, які знаходились на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та кардіологічному відділенні КЗ "Криворізька міська клінічна лікарня № 2" ДОР. Пацієнтів розподілили на 2 групи: перша група – пацієнти з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ і порушеннями серцевого ритму (22 чоловіки), друга група – пацієнти з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за відсутності значних аритмій (22 чоловіки). Середній вік пацієнтів першої групи становив (59,3±6,2) року, другої групи – (57,5±5,9) року.

Діагноз ІХС було підтверджено у всіх пацієнтів при проведенні комплексного клініко-інструментального

обстеження з використанням ХМ ЕКГ. Хворі страждали від стабільної стенокардії напруження I–III функціональних класів (ФК). Для діагностики ХОЗЛ, крім клінічних даних (задуха, кашель), враховували дані спірографії.

Ступінь тяжкості ХОЗЛ визначали згідно з класифікацією, затвердженою МОЗ України наказом № 128 від 19.03.2007 р. [26].

Критерії виключення: ХОЗЛ у фазі загострення, хворі із ФВ ЛШ менше 50 %, наявність супутньої АГ, цукрового діабету, набутих клапанних вад серця.

Клінічну характеристику пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ наведено в таблиці 1.

Усім хворим здійснювали загальноклінічне обстеження з оцінкою ЧСС, АТ. Суб'єктивний рівень диспное у пацієнтів із поєднаною патологією та ХОЗЛ оцінювали за п'ятибальною шкалою Medical Research Council (MRC) [50]. Тяжкість симптомів стенокардії оцінювали за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства [34]. Нутритивний статус пацієнтів оцінювали за показником індексу маси тіла за формулою  $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$ . Для оцінки стажу куріння визначали показник "пачко/років" за формулою  $\text{Пачко/років} = \text{кіль-ть цигарок на день} \times \text{стаж куріння (роки)} / 20$ . Реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях, функцію зовнішнього дихання (ФЗД), проводили ХМ ЕКГ.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [43], всім хворим призначено базисну терапію для лікування ІХС: аспірин 75–100 мг на добу, ІАПФ раміприл (Амприл, "КРКА", Словенія), починаючи з 1,25 мг на добу з поступовим підвищенням дози до 2,5 мг на добу. Всім хворим призначали статин (Аторіс, "КРКА", Словенія) під контролем ліпідограми і печінкових трансаміназ.

Таблиця 1. Характеристика хворих, включених у дослідження

	Перша група, n=22	Друга група, n=22	p
Вік, років	59,3±6,2	57,5±5,9	0,348
Індекс Кеттле, кг/м <sup>2</sup>	28,5±4,6	27,4±3,3	0,372
Кількість цигарок на день	20,0 (20,0;25,0)	20,0 (20,0;25,0)	0,601
Тривалість куріння, роки	40,6±6,2	39,5±5,4	0,538
Стаж куріння, п/років	46,2±10,5	44,0±10,0	0,487
Індекс людини, яка курить	240,0 (240,0;300,0)	240,0 (240,0;300,0)	0,601
ЧСС, уд./хв	78,2±6,3	78,8±3,6	0,704
АТсис., мм рт.ст.	135,1±7,5	129,2±8,4	0,019
АТдіаст., мм рт.ст.	82,2±6,5	80,0±6,3	0,264
Тривалість, ХОЗЛ роки	7,7±4,0	7,8±3,3	0,935
MRC, бал			
1	8 (36,36 %)	6 (27,27 %)	0,655
2	6 (27,27 %)	10 (45,45 %)	
3	7 (31,82 %)	5 (22,73 %)	
4	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	
Функціональний клас стенокардії			
I	0 (0,00 %)	3 (13,64 %)	0,134
II	19 (86,36 %)	18 (81,82 %)	
III	3 (13,64 %)	1 (4,55 %)	
Стадія ХОЗЛ			
I	1 (4,55 %)	0 (0,00 %)	0,789
II	9 (40,91 %)	10 (45,45 %)	
III	11 (50,00 %)	11 (50,00 %)	
IV	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	
Стадія ЛН			
0	1 (4,55 %)	0 (0,00 %)	0,650
I	7 (31,82 %)	5 (22,73 %)	
II	13 (59,09 %)	16 (72,73 %)	
III	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	

Хворим першої групи до складу комплексної терапії включали  $\beta$ -адреноблокатор небіволол (Небілет®, "Berlin-Chemie" Menarini Group, Німеччина), починаючи з 2,5 мг на добу з поступовим підвищенням дози з урахуванням впливу на симптоми ХОЗЛ, АТ та ЧСС. Хворі другої групи отримували інгібітор І $\beta$ -каналів івабрадин (Кораксан®, "Servier", Франція), починаючи з 10 мг/добу з підвищенням дози до 15 мг/добу під контролем ЧСС.

З метою лікування ХОЗЛ II стадії хворі отримували пролонгований бронхолітик тіотропіуму бромід (Спірива®, "Boehringer Ingelheim International GmbH", Німеччина) в дозі 18 мкг/добу або іпратропію бромід та фенотеролу гідробромід (Беродуал® Н "Boehringer Ingelheim International GmbH", Німеччина) 2 дози 2–3 рази на добу. Всі хворі при III–IV стадії ХОЗЛ отримували комбінований препарат флютиказону пропіонат та сальметеролу (Серетид™ Дискус™, "GlaxoSmithKline", Великобританія) у дозі 500/50 мкг/доза двічі на день. Тривалість спостереження хворих – 6 міс. Протягом періоду спостереження дози препаратів суттєво не змінювалися.

ХМ ЕКГ проводилось на апараті "КАРДИОТЕХНИКА-04-8 (М)" (ЗАТ "ІНКАРТ", Росія) у 12 відведеннях. Аналізували ЧСС, циркадний індекс ЧСС (ЦІ ЧСС), наявність порушень серцевого ритму та провідності, добову кількість епізодів ішемічних змін сегмента ST та епізодів БІМ. Ішемічними змінами ЕКГ вважали горизонтальну або косовисхідну депресію сегмента ST не менше 1 мм або елевацію сегмента ST на 2 мм на відстані 60 мс від точки J тривалістю не менше 60 с, тривалістю між послідовними епізодами депресії ST – не менше 1 хв [7, 16, 27].

При оцінці добової ВСР проводили часовий та спектральний аналіз. Оцінювали наступні показники: SDNN – стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R, мс; SDNNi – середнє з стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-ти хвилинних інтервалів, мс; SDANN – стандартне відхилення середніх тривалостей інтервалів R-R протягом 5-ти хвилинних інтервалів; rMSSD – корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів R-R, мс; pNN50 – відсоток сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більше ніж на 50 мс, %; VLF – потужність хвиль дуже низької частоти (0,0033-0,04 Гц); LF – потужність низькочастотного компонента спектра (0,04-0,15 Гц); HF – потужність високочастотного компонента спектра (0,04-0,15 Гц); pHF – відносний внесок високочастотного компонента в пропорції до середньої потужності за винятком VLF.

Дослідження ФЗД проводили на спірометричній системі "Монітор дихання пацієнта" № 01-38 (ТОВ "Сенсорні системи", Україна) з визначенням форсо-

ваної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ. На підставі оцінки даних робили висновок про наявність та виразність змін функції легень, стадію ХОЗЛ.

Обстеження хворих проводили двічі – перед включенням у дослідження та через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку даних дослідження проводили з використанням ліцензійної програми STATISTICA, версія 6.1 ("StatSoft, Inc.", США). Результати представлені у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $SD$  – стандартне відхилення. Поділ показників визначали за критерієм нормальності Колмогорова-Смірнова. За умови нормального розподілу використовували  $t$ -критерій Стьюдента для залежних груп. В інших випадках відмінності оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Якісні відмінності між групами визначали за допомогою  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Відмінності вважалися достовірними при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Обстежені групи не відрізнялись за віком, стадією та тривалістю ХОЗЛ, стадією ЛН, суб'єктивним рівнем задишки за шкалою MRC, функціональним класом стенокардії та факторам ризику. Хворі першої групи мали достовірно ( $p=0,019$ ) вищий рівень систолічного АТ, що пов'язано з переважним призначенням небівололу пацієнтам з нормальним та високим нормальним рівнем АТ (табл. 1).

Аналіз впливу комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину на суб'єктивний рівень диспное у хворих із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ встановив тенденцію до зменшення ступеня задишки у першій та другій групі (табл. 2). Отримані результати, можливо, пов'язані з лише частковою оборотністю бронхіальної обструкції при ХОЗЛ на тлі бронхолітичної терапії.

При повторному обстеженні аналізували вплив комплексної терапії на динаміку порушень серцевого ритму, кількість епізодів ішемічних змін сегмента ST та БІМ, зміни часових та спектральних показників ВСР.

Призначення  $\beta$ -АБ небівололу в складі комплексної терапії хворим із ІХС в поєднанні з ХОЗЛ призводить до достовірного зменшення частоти та градації шлуночкових екстрасистол (табл. 3). Відмічають достовірне зменшення кількості частих ( $p=0,011$ ) та зникнення парних ( $p=0,031$ ) шлуночкових екстрасистол, тенденція до зменшення кількості поодиноких та поліморфних екстрасистол. Недостовірне ( $p=0,692$ ) зменшення кількості поодиноких мономорфних шлуночкових екстрасистол може бути пов'язано зі зменшенням їх градації. Також відмічають достовірне ( $p=0,034$ ) зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол.

При первинному обстеженні у 4 хворих (18,18 %) першої групи реєстрували пароксизмальну форму ФП.

**Таблиця 2. Динаміка суб'єктивної оцінки рівня задишки при поєднаній патології на тлі комплексної терапії**

MRC, бали	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22, %	через 6 місяців, n=22, %	p	до лікування, n=22, %	через 6 місяців, n=22, %	p
1	36,36 (8)	45,45 (10)	0,550	27,27 (6)	54,55 (12)	0,282
2	27,27 (6)	36,36 (8)		45,45 (10)	31,82 (7)	
3	31,82 (7)	13,64 (3)		22,73 (5)	9,09 (2)	
4	4,55 (1)	4,55 (1)		4,55 (1)	4,55 (1)	

Таблиця 3. Динаміка порушень серцевого ритму на тлі комплексної терапії з включенням небівололу

	До лікування, n=22	Через 6 місяців, n=22	p
<b>Шлуночкова екстрасистолія ( I клас за Ryan)</b>			
0	13,64 % (3)	31,82 % (7)	0,692
До 50/добу	45,45 % (10)	31,82 % (7)	
51-100/добу	22,73 % (5)	18,18 % (4)	
101-150/ добу	4,55 % (1)	4,55 % (1)	
>150/добу	13,64 % (3)	13,64 % (3)	
<b>Шлуночкова екстрасистолія (II клас за Ryan)</b>			
0	40,91 % (9)	90,91 % (20)	0,011
До 50/добу	9,09 % (2)	4,55 % (1)	
51-100/добу	18,18 % (4)	0,00 % (0)	
101-150/ добу	4,55 % (1)	0,00 % (0)	
>150/добу	27,27 % (6)	4,55 % (1)	
<b>Шлуночкова екстрасистолія (III клас за Ryan)</b>			
0	59,09 % (13)	86,36 % (19)	0,075
До 50/добу	31,82 % (7)	9,09 % (2)	
101-150/ добу	0,00 % (0)	4,55 % (1)	
>150/добу	9,09 % (2)	0,00 % (0)	
<b>Шлуночкова екстрасистолія (IV Клас за Ryan)</b>			
0	72,73 % (16)	100,00 % (22)	0,031
До 50/добу	22,73 % (5)	0,00 % (0)	
51-100/добу	4,55 % (1)	0,00 % (0)	
<b>Надшлуночкова екстрасистолія</b>			
0	0,00 % (0)	4,55 % (1)	0,034
До 50/добу	27,27 % (6)	68,18 % (15)	
51-100/добу	18,18 % (4)	9,09 % (2)	
101-150/добу	13,64 % (3)	13,64 % (3)	
151-200/добу	13,64 % (3)	0,00 % (0)	
>200/добу	27,27 % (6)	4,55 % (1)	
Епізоди фібриляції передсердь	18,18 % (4)	0,00 % (0)	0,036

На тлі лікування небівололом при повторному ХМ ЕКГ епізоди ФП не зафіксовані.

Івабрадин спричиняє специфічну дію на активність клітин синусового вузла, що призводить до зниження ЧСС, та не впливає на силу скорочення міокарда та загальний периферичний судинний опір. Зниження ЧСС та збільшення тривалості діастолі збільшує перфузію міокарда. Поліпшення кровопостачання міокарда сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження та попередження нападів стенокардії у хворих із ІХС [9]. Однак саме завдяки специфічній дії на Іf- канали, івабрадин не має антиаритмічних властивостей і, відповідно, не впливав на серцеву аритмію. Тенденція до зменшення кількості шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол, найвірогідніше, зумовлена антиішемічною дією івабрадину, а також адекватною бронхолітичною терапією (табл. 4).

При первинному обстеженні хворі першої та другої груп були співставимі за кількістю епізодів ішемічних змін сегмента ST та кількістю епізодів БІМ (див. табл. 5). Повторне обстеження встановило, що через 6 місяців лікування достовірно ( $p < 0,001$ ) зменшилась

кількість епізодів ішемічної депресії сегмента ST в групі небівололу і у 14 хворих (63,64 %) ішемічні зміни при ХМ ЕКГ не реєстрували. Достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення кількості ішемічних епізодів відмічено і в другій групі: у 15 хворих (68,18 %) при повторному обстеженні ішемічні зміни ST не зафіксовані.

На тлі комплексної терапії відмічають достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення кількості епізодів БІМ у хворих першої та другої групи. Так, включення в терапію небівололу сприяло зникненню епізодів БІМ у 21 хворого (95,45 %). Призначення івабрадину хворим другої групи призвело до зникнення епізодів БІМ у 19 хворих (86,36 %).

Позитивні зміни виявлені також при проведенні аналізу часових та спектральних показників ВСР на лі комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину. Отримані дані представлені у таблиці 6.

Включення в схему терапії небівололу та івабрадину призводило до достовірного ( $p < 0,001$ ) зменшення середньої денної та нічної ЧСС з тенденцією до підвищення Ці ЧСС з  $1,24 \pm 0,09$  до  $1,26 \pm 0,07$  у групі небівололу та з  $1,23 \pm 0,10$  до  $1,25 \pm 0,06$  у групі івабрадину.

Таблиця 4. Динаміка порушень серцевого ритму на тлі комплексної терапії з включенням івабрадину

	До лікування, n=22	Через 6 місяців, n=22	p
<b>Шлуночкова екстрасистолія (клас за Ryan)</b>			
I	95,45 % (21)	100,00 % (22)	0,312
II	9,09 % (2)	0,00 % (0)	0,148
III	4,55 % (1)	0,00 % (0)	0,312
<b>Надшлуночкова екстрасистолія</b>			
<500/добу	72,73 % (16)	86,36 % (19)	0,262
>500/добу	27,27 % (6)	13,64 % (3)	

Таблиця 5. Епізоди больової та безбольової ішемії міокарда на тлі комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину

Епізоди	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p
Ішемічні зміни сегменту ST						
0	0,00 % (0)	63,64 % (14)	<0,001	0,00 % (0)	68,18 % (15)	<0,001
1-5	72,73 % (16)	31,82 % (7)		86,36 % (19)	31,82 % (7)	
6-10	18,18 % (4)	4,55 % (1)		9,09 % (2)	0,00 % (0)	
16-20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		0,00 % (0)	0,00 % (0)	
>20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		4,55 % (1)	0,00 % (0)	
Кількість епізодів БІМ						
0	0,00 % (0)	95,45 % (21)	<0,001	9,09 % (2)	86,36 % (19)	<0,001
1-5	90,91 % (20)	4,55 % (1)		86,36 % (19)	13,64 % (3)	
6-10	4,55 % (1)	0,00 % (0)		4,55 % (1)	0,00 % (0)	
16-20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		0,00 % (0)	0,00 % (0)	

Примітка. БІМ – безбольова ішемія міокарда.

Таблиця 6. Часові та спектральні показники ВСР на тлі комплексної терапії

	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування	через 6 місяців	p	до лікування	через 6 місяців	p
ЧССсер. денна	78,0±6,1	67,8±3,8	<0,001	80,4±6,4	66,5±3,2	<0,001
ЧССсер. нічна	63,2±7,2	53,8±3,3	<0,001	65,4±5,7	53,5±3,4	<0,001
Ці ЧСС	1,24±0,09	1,26±0,07	0,211	1,23±0,10	1,25±0,06	0,280
avNN, ms	849,1±87,3	896,4±78,2	0,013	828,3±109,8	895,0±68,0	0,009
SDNN, ms	132,9±34,7	145,2±27,5	<0,001	128,5±36,4	132,0±27,2	0,443
pNN50, %	3,5 (1,0;7,0)	10,5 (8,0;16,0)	<0,001*	1,50 (0,00;5,00)	8,00 (5,00;12,00)	<0,001
rMSSD, ms	23,0 (19,0;27,0)	35,0 (29,0;41,0)	<0,001*	21,8±13,9	32,6±13,2	<0,001
SDNNidx, ms	45,5±16,1	55,4±15,7	<0,001	43,2±17,0	48,8±15,9	<0,001
SDANN, ms	119,5±33,9	142,2±72,5	0,124	114,5±38,2	113,9±32,0	0,904
VLF, мс <sup>2</sup>	1346,2±742,2	1373,9±616,9	0,516	1324,0±774,3	1374,4±635,9	0,395
LF, мс <sup>2</sup>	489,1±302,4	408,9±226,1	<0,001	510,7±422,1	432,1±340,4	0,003
HF, мс <sup>2</sup>	120,5±84,8	149,2±90,3	0,001	161,9±203,8	221,5±238,3	0,001
pHF, %	21,8±13,4	27,4±11,3	<0,001	22,9±9,7	28,4±8,8	<0,001

Наприкінці періоду обстеження у хворих першої групи відмічають зміни показників ВСР, що вказують на послаблення симпатичного впливу на серцевий ритм. Так, достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищуються показники, що характеризують загальну ВСР – SDNN з  $132,9 \pm 34,7$  мс до  $145,2 \pm 27,5$  мс та SDNNi з  $45,5 \pm 16,1$  до  $55,4 \pm 15,7$  мс. Про підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС свідчить достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищення rMSSD до  $35 (29,0;41,0)$  мс та pNN50 до  $10,5 (8,0;16,0)\%$ . Аналогічні, але менш виразні зміни, реєстрували у хворих другої групи, які приймали івабрадин. Наприкінці терапії у цих хворих зареєстровано достовірно підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС – достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищився rMSSD до  $(32,6 \pm 13,2)$  мс та pNN50 до  $8,0 (5,0;12,0)\%$ . Відсутність достовірного підвищення загального показника варіабельності (SDNN) може бути пов'язано з відсутністю прямого впливу івабрадину на активність симпатичного відділу ВНС, водночас зміни SDNNi (з  $43,2 \pm 17,0$  до  $48,8 \pm 15,9$ ) були достовірними. Показник SDANN до-

стовірно не змінювався наприкінці шестимісячної терапії.

Отримані результати щодо зменшення активності симпатичного та підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС також підтверджуються при проведенні спектрального аналізу ВСР. При обстеженні хворих першої та другої груп відбувається зменшення потужності LF, підвищення потужності HF, і відповідне збільшення pHF. Потужність VLF під впливом комплексної терапії у хворих першої та другої груп не змінювалась, що також підтверджується відсутністю змін інтегрального показника ВСР – SDANN. Відсутність динаміки зазначених показників можливо відображає відсутність підвищеної активації гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, що може бути пов'язано з призначенням ІАПФ у складі комплексної терапії.

У дослідженні також визначали вплив комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину на ФЗД для виключення можливого негативного впливу на перебіг бронхообструктивного синдрому. Отримані результати наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Показники ФЗД на тлі комплексної терапії

	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p	через 6 місяців, n=22	до лікування, n=22	p
ОФВ <sub>1</sub> , %	54,9±16,5	55,7±16,9*	0,046	52,5±15,5	52,7±15,7	0,710
ФЖЄЛ, %	69,3±17,7	69,6±17,6	0,583	66,0±15,5	66,8±16,1*	0,021
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	62,1±11,6	63,4±10,6*	0,024	62,8±11,5	62,5±11,1	0,574

Через 6 місяців лікування у хворих першої та другої груп не зареєстровані негативні зміни показників ФЗД. Достовірне збільшення  $ОФВ_1$  з  $(54,9 \pm 16,5) \%$  до  $(55,7 \pm 16,9) \%$  та відношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  з  $(62,1 \pm 11,6)$  до  $(63,4 \pm 10,6)$  в групі лікування небівололом, а також достовірне збільшення ФЖЄЛ з  $(66,0 \pm 15,5) \%$  до  $(66,8 \pm 16,1 \pm 11,1) \%$  в групі лікування івабрадином найвірогідніше є наслідком позитивного впливу регулярного застосування бронхолітичної терапії та свідчить про відсутність негативного впливу небівололу та івабрадину на показники бронхіальної прохідності.

**ВИСНОВКИ** 1. Використання  $\beta$ -адреноблокатора небівололу в складі комплексної терапії сприяє зменшенню кількості надшлуночкових екстрасистол, зниженню кількості та градації шлуночкових екстрасистол та профілактиці пароксизмальної форми фібриляції передсердь, івабрадин не впливає на серцеві аритмії у пацієнтів з поєднаною патологією.

2. Призначення небівололу та івабрадину забезпечує належний протиішемічний ефект: зменшення кількості ішемічних змін сегмента ST та епізодів безбольової ішемії міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

3. Тривала терапія небівололом в складі комплексної терапії призводила до зниження активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, на тлі івабрадину аналіз варіабельності серцевого ритму вказував на переважне підвищення парасимпатичної активності.

4. Включення небівололу та івабрадину у склад комплексної терапії пацієнтам з поєднанням ІХС та ХОЗЛ не погіршує показників бронхіальної прохідності та є безпечним у даній категорії хворих.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 104–116.
3. Айсанов З. Р. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями: лечение ингаляционными холинолитическими препаратами / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2004. – № 12. – С. 81–82.
4. Ваулин Н. А. Десять лет изучения Небилета в России / Н. А. Ваулин // Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 76–82.
5. Вікторов А. П. Побочные реакции при применении сердечно-сосудистых ЛС / А. П. Вікторов // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 56–58.
6. Григорьева Н. Ю. Эффективность терапии бисопрололом и ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ / Н. Ю. Григорьева // Кардиология. – 2009. – № 7. – С. 38–41.
7. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович. – М.: Медпрактика, 2000. – 208 с.
8. Дзяк Г. В. Эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Г. В. Дзяк // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 55.
9. Елисеев О. М. Ивабрадин (кораксан) инновационный подход к борьбе с ишемией миокарда / О. М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2008. – № 9. – С. 75–86.

10. Ивашкин В. Т. Кардиоселективный в1-адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма / В. Т. Ивашкин, А. И. Синопальников // Клини. фармакол. и терапия – 1993. – №1. – С. 41–42.

11. Кадаева Д. А. Оценка эффективности и безопасности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста / Д. А. Кадаева, К. А. Масуев, М. И. Ибрагимова // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 68–72.

12. Козлова Л. И. В чем опасность длительного применения в-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Козлова, З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин // Тер. Архив. – 2005. – № 3. – С. 8–23.

13. Козлова Л. И. Хроническая обструктивная болезнь легкого у больных с ишемической болезнью сердца: 15-летнее исследование / Л. И. Козлова, Р. В. Бузунов, А. Г. Чучалин // Тер. Архив. – 2001. – № 73, приложение 10. – С. 11–21.

14. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9–12.

15. Кошля В. І. Застосування івабрадину в лікуванні хворих на стенокардію напруження / В.І. Кошля, В. О. Черняк // Укр.кардіол.журнал. – 2011. – Додаток 1. – С. 138 (матеріали XII Національного конгресу кардіологів України).

16. Кушаковский М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб.: ИКФ "Фолиант", 1998. – 640 с.

17. Маколкин В. И. Возможно ли применение в-адреноблокаторов при бронхообструктивной патологии? / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова // Врач. – 2006. – № 12. – С. 27–30.

18. Маколкин В. И. Возможность применения адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями лёгких / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 86–89.

19. Мостовой Ю. М. Частота осложнений сердца как предиктор сердечно-сосудистых осложнений у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Ю. М. Мостовой // Здоров'я України. – 2006. – № 2 (159). – С. 12–13.

20. Овчаренко С. И. Использование кардиоселективного в-адреноблокатора метопролола сукцината у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Клини. фармакол. и терапия. – 2006. – № 4 (15). – С. 43–46.

21. Овчаренко С. И. Использование кардиоселективных в-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС с сопутствующим бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Тер. Архив. – 2007. – № 9. – С. 12–17.

22. Овчаренко С. И. Применение суперселективного в-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Рос. кардиол. журнал. – 2006. – № 2. – С. 78–82.

23. Остроумова О. Д. Выбор безопасного в-блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола / О. Д. Остроумова, А. М. Ватутина // Рус. мед. журнал. – 2003. – № 11 (9). – С. 548–550.

24. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного в-адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С. С. Якушин, В. Г. Окороков, Р. А. Лиферов [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 36–39.

25. Применение селективного в-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим



- шим хроническим обструктивным бронхитом / С. И. Терещенко, Е. П. Павликова, В. И. Сивков, В. С. Моисеев // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 42–44.
26. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” : наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2007. – 146 с.
27. Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев – М. : “Медпрактика”, 2005. – 222 с.
28. Тривала терапія метопрололом хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень: вплив на кардіогемодинаміку та бронхіальну прохідність / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січінава, І. А. Сусак // Укр. кардіологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 27–30.
29. Цветкова О. А. Безопасность лечения в-блокатором — метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Цветкова // Кардиоваск. тер. и профилактика – 2003. – № 2 (6). – С. 58–61.
30. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
31. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 123, № 6. – P. 1810–1816.
32. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial / W. Ruzyllo, M. Tendera, I. Ford, K.M. Fox // Drugs. – 2007. – Vol. 67. – P. 393–405.
33. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D. H. Au, J. R. Curtis, N. R. Every [et al.] // Chest. – 2002. – № 121 (3). – P. 846–851.
34. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.
35. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – Vol. 1: CD003566.
36. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter, R. Wood-Baker // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – Vol. 4: CD002992.
37. Cazzola M. Comparison of the effects of single oral doses of nebulol and celiprolol on airways in patients with mild asthma / M. Cazzola, P. Noschese, M. D'Amato, G. D'Amato // Chest 2000. – № 118. – P. 1322–1326.
38. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2- adrenoceptors in the human heart / R. J. Summers, P. Molnar, F. Russell [et al.] // Eur. Heart J. 1989. – Vol. 10, Suppl. B. – P. 11–21.
39. Detrimental effects of v-blockers in COPD: A concern for nonselective v-blockers / H. J. Van der Woude, J. Zaagsma, D. S. Postma [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 818–824.
40. Electrocardiographic evaluations in COPD patients treated with tiotropium in 1-year clinical trials / R. ZuWallack, J. Morganroth, S. Lanes, S. Kesten // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – № 7. – P. 94.
41. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics / H. Formgren // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1976 – № 3(6). – P. 1007–1014.
42. Gottlieb S. S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S. S. Gottlieb, R. L. McCarter, R. A. Vogel // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 489–497.
43. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. Angeles, A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341–1381.
44. Heart rate and rhythm analysis from Holter monitoring in COPD patients receiving tiotropium / S. J. Langley, L. Towse, S. Kesten, P. M. Calverley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – № 8. – P. 592.
45. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg, [et al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.
46. Kleiger R.E. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction / R. E. Kleiger, R. M. Senior // Chest. – 1974. – Vol. 65. – P. 483–487.
47. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S. D. Anker, P. D. Scanlon [et al.] // Chest. – 2005. – № 128. – P. 3618–3624.
48. Newton G.E. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2receptor agonist: a human in vivo study / G. E. Newton, E. R. Azevedo, J. D. Parker // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2402–2407.
49. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling, [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21(6). – P. 1012–1016.
50. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population / C. M. Fletcher, P. C. Elmes, M. B. Fairbairn [et al.] // Br. Med. J. – 1959. – Vol. 2. – P. 257–266.
51. Zuber M.j Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebulol therapy / M.j Zuber, P. Erne // Heart Drug. – 2004. – № 4. – P. 103–108.

Отримано 11.07.12

## ХІРУРГІЯ

УДК 616.12+616.381-002

©І. К. Чурпій

Івано-Франківський національний медичний університет

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ – В роботі представлено морфологічні зміни в нирках при локальному та розлитому перитоніті, отримані під час автопсії. Отримані результати дозволяють стверджувати, що невід'ємним компонентом морфологічної картини поліорганної недостатності при перитоніті є дисфункція нирок. Патоморфологія цього органа проявляється вираженими розладами кровообігу (перш за все на рівні мікроциркуляторного русла), деструктивними змінами стінок судин, поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, а також дистрофією, некробіозом і некрозом епітелію ниркових каналців.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И РАЗЛИТОМ ПЕРИТОНИТЕ – В работе представлены морфологические изменения в почках при локальном и разлитом перитоните, полученные при автопсиях. Полученные результаты позволяют утверждать, что неотъемлемым компонентом морфологической картины полиорганной недостаточности при перитоните является дисфункция почек. Патоморфология этого органа проявляется выраженными расстройствами кровообращения (в первую очередь на уровне микроциркуляторного русла), деструктивными изменениями стенок сосудов, полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией, а также дистрофией, некробозом и некрозом эпителия почечных канальцев.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN KIDNEYS AT LOCAL AND DIFFUSE PERITONITIS – This paper presents morphological changes in the kidneys at local and diffuse peritonitis received during autopsy. These results suggest that an essential component of the morphological picture of multiple organ failure in peritonitis is renal dysfunction. Pathomorphology of the body shows marked circulatory disorders (primarily at the level of microcirculation), destructive changes in vessel walls, polymorph cellular inflammatory infiltration, as well as dystrophy, morphologic alterations and necrosis of renal tubular epithelium.

**Ключові слова:** перитоніт, нирки.

**Ключевые слова:** перитонит, почки.

**Key words:** peritonitis, kidneys.

**ВСТУП** Головною метою у лікуванні перитоніту, як і багато років назад, залишається боротьба з ендогенною інтоксикацією, яка призводить до дисфункції життєво важливих органів [1, 2]. Розвиток інтоксикації веде до порушення роботи внутрішніх органів і, як наслідок, виникнення поліорганної недостатності, яка є результатом необоротних морфофункціональних змін внутрішніх органів, зумовлених ендотоксикозом. В патогенезі останнього ведучу роль відіграє дисбаланс між швидкістю накопичення токсичних сполук і можливістю їх елімінації функціональною системою детоксикації, одним з головних органів якої є нирки [3].

Метою дослідження стало вивчити морфологічні зміни внутрішніх органів при локальному та розлитому перитоніті, одними з яких є нирки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Матеріалом для морфологічних досліджень стали фрагменти внутрішніх органів

померлих, отримані під час автопсії. В роботі представлені зміни в нирках. Ми виділили 2 досліджувані групи: першу склали померлі з ознаками локального перитоніту, другу – з проявами розлитого перитоніту. Під терміном локальний перитоніт об'єднано місцевий та дифузний перитоніти. Перша група була представлена 11 спостереженнями, друга – 14 спостереженнями. У якості групи порівняння і контролю обрано 9 випадків насильницької смерті, при цьому на основі клінічних даних та результатів розтину констатовалася відсутність патології органів черевної порожнини.

Для здійснення гістологічного дослідження матеріал, отриманий під час секції, шматочки нирок фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Час фіксації складав 24 год. В подальшому шматочки тканини промивали у водопровідній воді протягом 10–20 хв та поміщали у висхідну батарею спиртів для дегідратації, далі у хлороформ, суміш хлороформ-парафін (1:1), парафін (при температурі 37 °С). Після парафінової підготовки, шматочки заливали у парафін. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4–6 мкм проводилося на санному мікроскопі. Забарвлення препаратів здійснювалося гематоксиліном та еозином [4].

Гістологічні препарати досліджували світлооптично на мікроскопі Leica DME під різними збільшеннями об'єктива й окуляра. Вибірково окремі мікропрепарати досліджували при поляризованому освітленні. Морфометричні показники визначали за допомогою системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів (мікроскоп Leica DME та цифрова фотокамера "Nikon P5100") та програми аналізу зображень Image Tool 2.0 for Windows на кафедрі патанатомії Івано-Франківського національного медичного університету.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У померлих з локальним перитонітом мав місце набряк капсули Шумлянського-Боумана. Просвіти капілярів судинних клубочків були розширеними (місцями за типом мікроаневризми), ендотеліоцити їх інтими набряклими (рис. 1).

Спостерігали реактивну перебудову кровозабезпечення тканинних структур нирки – венозно-капілярна гіперемія мозкової речовини, нерівномірно виражена у різних полях зору та недокрів'я кіркового шару. В мікроциркуляторному руслі відмічався сладж-феномен, візуалізувалися еритроцитарні й гіалінові тромби.

У паренхімі нирок спостерігали помірно виражену інфільтрацію лімфоцитами, сегментоядерними лейкоцитами, плазмоцитами. Клітини епітеліального шару звивистих каналців зазнавали гіаліново-краплинної та гідропічної дистрофії (епітеліоцити виглядали набубнявленими, втрачали щіточкову облямівку, цитоплазма їх була вакуолізована, мала пінистий вигляд

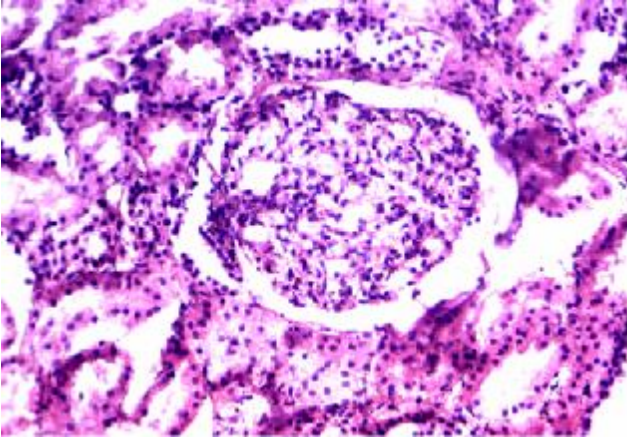


Рис. 1. Розширення просвітів капсули Шумлянського-Боумена і капілярів. Забарвлення гематоксином та еозином. х 140.

та містила дрібнозернисті включення, ядра гіперхромні, місцями з ознаками каріорексису).

У третини спостережень відмічали осередки деструкції базальної мембрани і відшарування пластів нефротелію. У просвіті каналців візуалізувалися еозинофільно забарвлені білкові маси, нечисленні десквамовані епітеліоцити та еритроцити. В окремих каналцях спостерігали внутрішній нефрогідроз.

Розлитий перитоніт супроводжувався більш глибокими та обширними патологічними змінами у нирках. Крім описаних вище розладів гемодинаміки, відмічали численні крововиливи у кірковій і мозковій речовині (рис. 2).

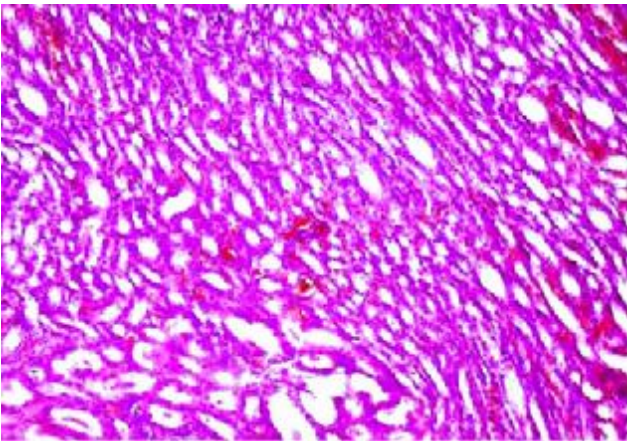


Рис. 2. Крововиливи в мозковому шарі нирки при розлитому перитоніті. Забарвлення гематоксином та еозином. х 140.

У стінках артерій та вен спостерігали розволокнення і розпад еластичних структур, дезорганізація сполучнотканинних елементів, фокуси фібриноїдного некрозу. Запальна інфільтрація поширювалася на всі тканинні елементи нирки, клітинний компонент інфільтрату був представлений нейтрофільними лейкоцитами, макрофагами, лімфоцитами. Останні зустрічалися переважно в клубочкових структурах і перивазальних ділянках. Проксимальні каналці на гістологічних зрізах мали різну форму, тісно прилягали один до одного (місцями просвіт між ними не візуалізувався). Базальна мембрана каналців контурувалася чітко,

на всьому протязі мала звивистий вигляд, спостерігалися численні ділянки її деструкції (рис. 3).

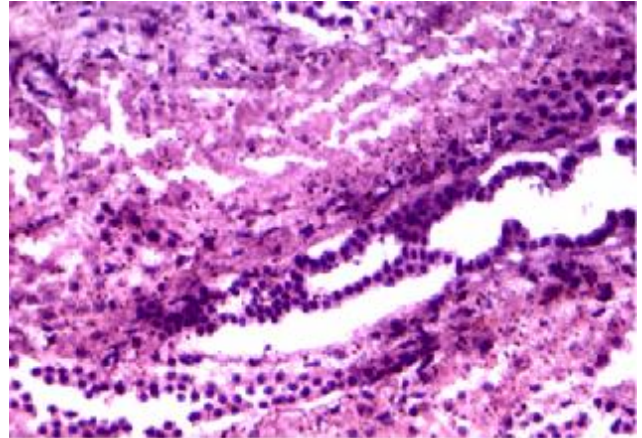


Рис. 3. Некроз нефротелію каналців. Забарвлення гематоксином та еозином. х 140.

За рахунок обширних вогнищ альтерації, некрозу і десквамації нефротелію просвіт проксимальних каналців звужувався, часто мав фестончастий вигляд. У багатьох дистальних каналцях некроз набував субтотального характеру, епітелій мав вигляд гомогенних аморфних без'ядерних еозинофільних мас. Просвіт каналців був виповнений злущеними загібленими епітеліальними клітинами, фібриновими конгломератами, лейкоцитами, еритроцитами.

В морфогенезі ниркової недостатності при ендотоксичних станах основну роль відіграють зміни каналцевого відділу нефрону.

**ВИСНОВКИ** 1. Отримані результати дозволяють стверджувати, що перитоніт супроводжується вираженими морфологічними змінами внутрішніх органів детоксикації за рахунок інтоксикації.

2. Резюмуючи результати вивчення гістологічних препаратів, можна стверджувати, що невід'ємним компонентом морфологічної картини поліорганної недостатності при перитоніті є дисфункція нирок. Патоморфологія цього органа проявляється вираженими розладами кровообігу (перш за все на рівні мікроциркуляторного русла), деструктивними змінами стінок судин, поліморфноклітинною запальною інфільтрацією, а також дистрофією, некробіозом і некрозом епітелію ниркових каналців.

**Перспективи подальших досліджень** Проводити подальше дослідження та пошук нових методів лікування перитоніту з урахуванням морфологічних змін нирок.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сепсис и полиорганная недостаточность / [В. Ф. Саенко, В. И. Десятерик, Т. А. Перцева и др.]. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.
2. Полянський І. Ю. Лікувальна тактика при гострому перитоніті / І. Ю. Полянський // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 28–30.
3. Соколов Ю. А. Ретроспективный патологоанатомический анализ основных причин смерти у больных с генерализованной интраабдоминальной инфекцией / Ю. А. Соколов // Медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 88–91.
4. Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : "САУ", 2000. – 476 с.

Отримано 25.04.12

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ БІОТРИТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ В ЮНАКІВ

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ БІОТРИТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ В ЮНАКІВ – У статті наведено результати лікування юнаків, хворих на гінгівіт, з використанням препаратів, що зменшують патогенетичний вплив антигенного навантаження на тканини пародонта, шляхом зменшення кількості мікрофлори, зниження сенсibiliзації, стимуляції адаптаційної спроможності організму. Встановлено, що запропонована терапія більшою мірою сприяла зменшенню запальних явищ в яснах, забезпечувала довготривалий ефект, не відбувалося розвитку пародонтиту, що підтверджувало патогенетичний напрямок лікування, спрямований на зменшення проявів гіперергії організму.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОТРИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНГИВИТА В ЮНЫХ ОСОБ – В статье приведены результаты лечения юных особ, больных гингивитом, с использованием препаратов, которые уменьшают патогенетическое влияние антигенной нагрузки на ткани пародонта, путем уменьшения количества микрофлоры, снижения сенсibiliзации, стимуляции адаптационных возможностей организма. Установлено, что предложенная терапия в большей степени способствовала уменьшению воспалительных явлений в деснах, обеспечивала долговременный эффект, не происходило развития пародонтита, это подтверждало правильность патогенетического лечения, направленного на уменьшение проявлений гиперергии организма.

CLINICAL EFFICIENCY OF THE USE OF BIOTRIT AT TREATMENT OF GINGIVITIS FOR YOUNG PERSONS – In the article the results of treatment of young persons, patients with gingivitis, with the use of preparations which diminish nosotropic influence of the antigen loading on fabric of periodont by diminishing of amount of microflora, decline of allergy, stimulation of adaptation possibilities of organism. It was set that the offered therapy was in a greater degree instrumental in diminishing of the inflammatory phenomena in gums, provided the long duration effect, there was not development of periodontitis, it confirmed the rightness of nosotropic treatment, directed on diminishing of displays of hyperergy of organism.

**Ключові слова:** ясна, запалення, гіперергія, лікування.

**Ключевые слова:** десна, воспаление, гиперергия, лечение.

**Key words:** gums, inflammation, hyperergy, treatment.

**ВСТУП** Висока поширеність захворювань пародонта, схильність до прогресування з формуванням комплексу патологічних змін, що призводять до втрати зубоутримувальної функції пародонта, а відтак і зубощелепової системи загалом, все це становить важливу медико-соціальну проблему [1].

Наукові дослідження причин запальних захворювань пародонта показують, що виникнення патологічних змін відбувається за дії наступних чинників:

– стан гігієни порожнини рота [2];

– наявність мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності у зубному нальоті [3];

– загальні фактори, які регулюють метаболізм тканин порожнини рота та характер відповіді на патогенну дію.

Більшість наукових робіт присвячено вивченню впливу різнорідних чинників на розвиток і перебіг пародонтиту та гінгівіту, пропонуються методи лікування з включенням у комплексне лікування препаратів, що поліпшують неспецифічний захист організму [4]. Проведені експериментальні дослідження [5, 6] дозволяють віддати перевагу гіперергічному перебігу запальної реакції в пародонті дітей [7], використати в лікуванні гінгівіту препарати, що зменшують патогенетичний вплив антигенного навантаження на тканини пародонта шляхом зниження кількості мікрофлори, сенсibiliзації, стимуляції адаптаційної спроможності організму [8].

Підлягають розробці не тільки патогенетичні аспекти розвитку гінгівіту, а й методи його специфічної корекції. Тому метою дослідження стало проведення порівняльної оцінки традиційного лікування гінгівіту з терапією із використанням антибактерійних і антиоксидантних препаратів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстеження юнаків на базі стоматологічної поліклініки, стоматологічного відділення консультативно-діагностичного центру ТОВ “Десна” ЛТД ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” включало визначення рівня стоматологічного здоров’я: КПВ, пародонтологічний статус, рівень гігієни та визначення нозологічної форми захворювання [9].

Юнаків, хворих на гінгівіт, було взято під диспансерне спостереження та поділено на групи: основну і порівняльну (табл. 1).

Із 139 хворих основної групи віком 18–21 років хлопців і дівчат було порівну по 35 (50 %); у групі порівняння хлопців було 34 (49,3 %), дівчат 35 (50,7 %). КПВ в юнаків склав 2,9.

Таким чином, хворі основної та контрольної груп були представлені рівномірно підібраними за віком та статтю контингентом. Після обстеження та постановки діагнозу було визначено поширеність нозологічних форм захворювань пародонта (табл. 2).

Оцінка розповсюдженості нозологічних форм показала наявність запальних уражень пародонта в обох групах. Причому частота катарального гінгівіту була безпосередньо пов’язана з наявністю навислих країв пломб при апроксимальному карієсі, скупченості зубів, аномалій

Таблиця 1. Поділ хворих основної групи і групи порівняння

Група хворих	Абсолютне число	%
Основна, абс. число	70	50,4
Група порівняння, абс. число	69	49,6
Всього	139	100 %

Таблиця 2. Поширеність нозологічних форм захворювань пародонта в юнаків груп спостереження

Нозологічна форма	Основна група		Група порівняння	
	абс. число	%	абс. число	%
Гінгівіт катаральний	67	95,7	67	97,1
Гінгівіт гіпертрофічний	3	4,3	2	2,9
Всього	70	100	69	100

прикріплення вуздечок губ, язика. Усім хворим проводили загальноприйнятту терапію згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Терапевтична стоматологія" [10] – базова терапія.

В обох групах лікуванню передувало проведення гігієнічного навчання та професійна гігієна порожнини рота. При гострому гінгівіті професійну гігієну порожнини рота проводили в друге відвідування після зняття гострих явищ в яснах. В основній групі протягом місяця застосовували засоби патогенетичної спрямованості: "Біотрит-дента" (по 2 таблетки на день протягом 1 місяця) [8], еліксир "Біодент" 2 рази на день з розрахунку 1 чайна ложка на 1/4 склянки води, 0,01 % розчин мірамістину для полоскань ротової порожнини (протягом першого тижня лікування). При чищенні зубів пропонували застосовувати зубну пасту "Лакалут-актив" протягом 4 тижнів, потім протягом 4 тижнів зубну пасту "Лакалут-фітоформула". Такий лікувально-профілактичний курс проводили 2 рази на рік (навесні та восени).

У порівняльній групі для місцевої терапії було використано 3 % розчин перексиду водню для полоскань ротової порожнини (протягом першого тижня лікування) "Ротокан", лікувально-профілактична зубна пасту.

Контрольні огляди та обстеження в обох групах були проведені після закінчення лікування, через 6 і 12 місяців, за необхідності (рецидив захворювання) – курс лікування повторювали.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Після проведеної терапії у хворих основної групи зникали кровоточивість, болючість та неприємні відчуття в яснах; відбувалося зменшення набряку

міжзубних ясенних сосочків, вони чітко контурувалися, ставали щільними; ясна набували блідо-рожевого кольору. За нормалізацію вмісту глікогену в яснах свідчила проба Шиллера-Писарева, у межах окремих ясенних сосочків вона ставала слабопозитивною, а до кінця курсу лікування не давала забарвлення. Після курсу лікування у хворих порівняльної групи подібний результат спостерігали не завжди, що вимагало тривалішої терапії, ніж в основній групі. Результати індексних оцінок стану тканин пародонта та дані гігієнічних індексів вказували на кращі результати лікування в основній групі (табл. 3).

В основній групі хворих проба Шиллера-Писарева протягом річного спостереження зберігалася негативною, разом з тим в групі порівняння через 12 місяців вона стала позитивною, що разом з індексом РМА свідчило про нестійку ремісію гінгівіту. Індекс РМА після проведеного лікування в обох групах свідчив про зменшення запальних явищ, причому в основній групі зменшення було у 2,7 раза, в групі порівняння – у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців цей індекс зберігався меншим в основній групі у 1,8 раза, в групі порівняння – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Через 12 місяців в основній групі індекс РМА був 1,2 раза меншим від вихідного значення ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння він майже сягнув вихідного значення і був меншим лише на 3,5 %. У всі терміни спостереження різниця показників між основною і порівняльною групами була достовірною ( $p < 0,05$ ).

Стан гігієни порожнини рота за індексом ОНІ-S після проведеного лікування поліпшився у 1,7 раза в основній групі, у групі порівняння – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців ОНІ-S був кращим в основній групі в 1,3 раза

Таблиця 3. Динаміка параклінічних показників у хворих на гінгівіт віком 18–21 рік

Термін лікування	Група спостереження	Параклінічні показники			
		проба Шиллера-Писарева	індекс РМА, %	індекс Green-Vermillion, ОНІ-S	індекс Федорова-Володкіної, ГІ
До лікування	основна, n=70	позитивна	44,2±1,49	0,78±0,08	1,7±0,04
	порівняльна, n=69	позитивна	42,2±1,33	0,79±0,08	1,67±0,04
Після лікування	основна, n=70	негативна	16,4±1,09*/**	0,46±0,03*/**	1,24±0,03*/**
	порівняльна, n=69	негативна	19,1±0,8*	0,57±0,05*	1,32±0,03*
Через 6 місяців після лікування	основна, n=70	негативна	24,2±0,93*/**	0,62±0,05**	1,38±0,03*/**
	порівняльна, n=69	від негативної до слабо позитивної	27,6±1,29*	0,77±0,06	1,47±0,03*
Через 12 місяців після лікування	основна, n=70	негативна	36,8±1,39*/**	0,72±0,05	1,55±0,06*/**
	порівняльна, n=69	позитивна	40,7±1,23	0,79±0,08	1,74±0,07

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  – різниця даних достовірна порівняно з показником до лікування;  
2. \*\* –  $p < 0,05$  – різниця даних достовірна порівняно з показником групи порівняння.

від вихідного значення, в групі порівняння був меншим лише на 2,5 %. Через 12 місяців ОНІ-S був у 1,1 раза кращим від вихідного значення, в групі порівняння показник ОНІ-S зрівнявся з вихідним значенням. Достовірність різниці значень ( $p < 0,05$ ) ОНІ-S між основною і порівняльною групами зберігалася лише до півроку.

За індексом Федорова-Володкіної у всі терміни спостереження гігієнічний стан порожнини рота достовірно ( $p < 0,05$ ) був кращим в основній групі. Так, після лікування в основній групі він поліпшився у 1,4 раза, в групі порівняння – у 1,3 раза; через 6 місяців – 1,2 раза і 1,1 раза; через 12 місяців – у 1,1 раза і став гіршим від вихідного значення на 4 % відповідно.

Встановлено скорочення терміну лікування юнаків при застосуванні запропонованої лікувальної схеми: 3–4 відвідування (в середньому 3,9) в основній групі та 4–5 відвідувань (в середньому 4,7) – в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ** Патогенетичний вплив, направлений на зменшення антигенного навантаження на тканини пародонта, зниження сенсibiliзації, стимуляції адаптаційної спроможності організму дозволили отримати кращі результати лікування гінгівіту. Запропонована схема лікування гінгівіту з використанням біотриту, антибактерійних засобів коротким курсом сприяла розриву патогенетичного ланцюга розвитку пародонтиту і, за умови проведення професійної гігієни раз на півроку, запобігала розвитку пародонтиту.

**Перспективним** напрямком буде вивчення ефективності лікування пародонтиту з різним перебігом запальної реакції у дорослих із використанням лікувальних засобів, що впливають на патогенетичні ланки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Казеко Л. А. Болезни пародонта у взрослого населения республики Беларусь. Тенденции заболеваемости / Л. А. Казеко, Н. А. Юдина // Вісник стоматології (спецвипуск). – 2012. – № 6 (79). – С. 49–52.
2. Улитовский С. Б. Гигиена полости рта в пародонтологии // С. Б. Улитовский. – Москва : Медицинская книга, 2006. – 268 с.
3. Череда В. В. Скринінгова оцінка колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота / В. В. Череда, Т. О. Петрушанко, Г. А. Лобань // Вісник стоматології. – 2011. – № 2. – С. 33–35.
4. Лікувально-профілактична дія при гінгівіті іммобілізованого на хітозані фітолізоциму / А. І. Фурдичко, О. Е. Кнава, І. О. Селіванська, А. П. Левицький // Вісник стоматології (спецвипуск). – 2012. – № 6 (79). – С. 130.
5. Авдеев О. В. Аналіз біохімічних показників сироватки крові та ЕКГ у тварин з гіпо- та гіперергічним запальним процесом в пародонті / О. В. Авдеев // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 82–85.
6. Авдеев О. В. Характеристика імунологічних змін у експериментальних тварин з пародонтитом за зміненої реактивності / О. В. Авдеев // Вісник стоматології. – 2011. – № 3. – С. 8–10.
7. Левицький А. П. Возрастные изменения функционального состояния и регенераторной способности костной ткани альвеолярного отростка / А. П. Левицький, О. В. Громов // Современная стоматология. – 2010. – № 2. – С. 154–156.
8. Авдеев О. В. Динаміка перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у пародонті в експерименті / О. В. Авдеев, А. Б. Бойків // Вісник стоматології (спецвипуск). – 2012. – № 6 (79). – С. 2–4.
9. Данилевский Н. Ф. Систематика болезней пародонта / Н. Ф. Данилевский // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17–21.
10. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041123\\_566.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html).

Отримано 02.07.12

УДК 616.311.2-002-053.2/.6-08

© О. Р. Нечай<sup>1</sup>, Ю. Л. Бандрівський<sup>1</sup>, Р. М. Гнідь<sup>2</sup>, Н. Н. Бандрівська<sup>2</sup>  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”<sup>1</sup>  
Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького<sup>2</sup>

### НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ В ПРАЦІВНИКІВ СІРЧАНОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ В ПРАЦІВНИКІВ СІРЧАНОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ – Досліджували характер неспецифічних адаптаційних реакцій (НАР) у працівників сірчаного виробництва, хворих на генералізований пародонтит (ГП). Встановлено, що спектр НАР із патогенетичним потенціалом у пацієнтів з ГП суттєво відрізняється залежно від стажу роботи та ступеня тяжкості деструктивно-запального процесу в пародонті.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА В РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ СЕРЫ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ – Исследовали характер неспецифических адаптационных реакций (НАР) у работников серного производства, больных генерализованным пародонтитом (ГП). Установлено, что спектр НАР с патогенетическим потенциалом у пациентов с ГП существенно отличается в зависимости от стажа работы и степени тяжести деструктивно-воспалительного процесса в пародонте.

ADAPTIVE REACTIONS OF THE ORGANISM IN WORKERS OF THE SULPHUR FACTORY WITH GENERALIZED PARODONTITIS – The goal of the present study was to investigate the character of the adaptive reactions (AR) of the organism in workers with generalized parodontitis. It was determined that spectrum of AR with pathogenetic potential in patients with generalized parodontitis is quite different from accumulated years of work on the industry and frequency of the periodontal diseases.

**Ключові слова:** неспецифічні адаптаційні реакції організму, генералізований пародонтит.

**Ключевые слова:** неспецифические адаптационные реакции организма, генерализованный пародонтит.

**Key words:** adaptive reactions of the organism, generalized parodontitis.

**ВСТУП** Велике значення у розвитку захворювань пародонта відіграє зниження неспецифічної резистентності організму. З характером неспецифічних адаптаційних реакцій (НАР) пов'язаний перебіг і прогноз патологічного процесу. Фізіологічні НАР сприяють підвищенню резистентності організму до пошкоджувальних факторів, що є основою активаційної неспецифічної терапії, а виявлення нефізіологічних НАР вказує на порушення неспецифічного захисту організму і є показанням для їх корекції з метою переведення в фізіологічні [1, 5].

Метою дослідження стало визначити характер неспецифічних адаптаційних реакцій у працівників сірчаного виробництва, хворих на генералізований пародонтит, для з'ясування доцільності здійснення їх корекції у комплексному лікуванні пацієнтів.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Було проведено обстеження 130 працівників сірчаного виробництва, хворих на генералізований пародонтит (ГП), у віці 26–60 років та стажем роботи на даному виробництві від 1 до 20 років. Діагноз захворювань пародонта встановлювали за класифікацією М. Ф. Данилевського (1994 р.) та верифікували за даними загальноклінічних, функціональних та лабораторно-імунологічних методів [3]. Для визначення оцінки рівня захисно-протосувальних реакцій організму було вивчено типи НАР за показниками лейкоцитарної формули відповідно до рекомендацій Л. Х. Гаркаві та співавт. (2009 р.) [1, 5]. Виходячи з результатів лейкограм, встановлювали фізіологічні НАР організму: реакція тренування (РТ), реакція спокійної активації (РСА) та реакція підвищеної активації (РПА); і нефізіологічні реакції: гострий стрес (ГС), хронічний стрес (ХС), реакція переактивації (ПА) та неповноцінні реакції тренування та активації (НР) [4, 6]. Забір капілярної крові проводили вранці – натще за загальноприйнятною методикою.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У результаті досліджень з'ясовано, що в 130 працівників сірчаного виробництва, хворих на ГП, типи неспецифічних адаптаційних реакцій зазнавали значних коливань залежно від стажу роботи на даному виробництві. Так, при стажі від 1 до 5 років, фізіологічні адаптаційні реакції виявлені в 25 хворих на ГП (19,22±3,45) %, разом з тим нефізіологічні НАР становили (5,39±1,98) % – 7 осіб. При збільшенні стажу роботи (6–10 років) зменшувались частота фізіологічних НАР до (13,07±2,95) %, проте при нефізіологічних НАР зростала – (26,14±3,85) % випадків. При стажі роботи 15–20 років на виробництві фізіологічні НАР реєстрували в 1 хворого на ГП (0,77±0,76) %, тоді як відсоток нефізіологічних НАР становив (30,07±4,02) %.

Привертає увагу відсутність адаптаційної РПА у хворих на ГП зі стажем роботи на виробництві понад 15 років (рис.1). Отже, лейкограми хворих на генералі-

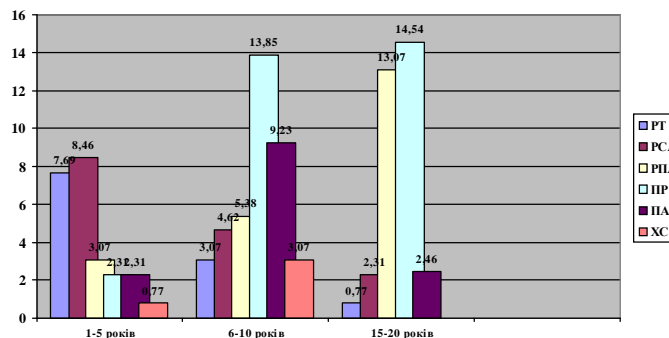


Рис. 1. Типи специфічних адаптаційних реакцій у працівників сірчаного виробництва, хворих на ГП, залежно від стажу роботи.

зований пародонтит залежно від стажу роботи на виробництві свідчать про більший ступінь напруження НАР.

Наступним етапом досліджень було визначення НАР залежно від ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту в працівників сірчаного виробництва (табл. 1).

Проаналізувавши дані таблиці 1, було встановлено, що при ГП I ступеня в пацієнтів переважають фізіо-

логічні НАР (63,4±6,40) %, а нефізіологічних НАР було в 1,7 раза менше (36,58±7,52) %. При ГП II ступеня спостерігали зменшення фізіологічних НАР до (35,56±7,13) % при стрімкому зростанні нефізіологічних адаптаційних реакцій (64,44±7,13) %. При ГП III ступеня у 40 хворих (90,91±4,33) % констатували нефізіологічні НАР, лише в 4 хворих (9,09±4,33) % спостерігали реакцію спокійної активації при відсутності фізіологічних РТ, РПА.

**Таблиця 1. Типи неспецифічних адаптаційних реакцій у працівників сірчаного виробництва, хворих на генералізований пародонтит**

Тип реакцій	ГП I ступеня, n=41	ГП II ступеня, n=45	ГП III ступеня, n=44
Реакція тренування (РТ)	26,82±6,16	8,89±4,24	–
Реакція спокійної активації (РСА)	19,51±6,18	11,11±4,68	9,09±4,33
Реакція підвищеної активації (РПА)	17,07±5,87	15,56±5,40	–
Неповноцінні реакції тренування та активації (НР)	19,51±6,18	28,89±6,75	38,64±7,34
Реакція переактивації (ПА)	12,19±5,10	24,44±6,40	31,82±7,02
Реакція хронічного стресу (ХС)	4,88±3,36	11,11±4,68	20,45±6,08

**ВИСНОВКИ** У працівників сірчаного виробництва, хворих на генералізований пародонтит, спостерігають дезаптацію адаптаційно-компенсаторних механізмів лейкоцитарної системи, що засвідчує наявність декількох ознак неповноцінності, реакції ПА і ХС свідчить про різку виражену неузгодженість роботи підсистем організму, в яких формуються адаптаційні реакції залежно від тяжкості процесу в пародонті та тривалості контакту з ксенобіотиками сірчаного виробництва.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов ун-та, 2009. 224 с.

2. Грудянов А. И. Пародонтология : избранные лекции / А. И. Грудянов // Стоматология. – 2007. – Москва, 32 с.

3. Данилевский Н. Ф. Систематика болезней пародонта / Н. Ф. Данилевский // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17–21.

4. Радченко О. М. Тривожність та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з внутрішньою патологією / О. М. Радченко // Укр. вісн. психоневрол. – 2003. – Т. 11, вип. 2 (35). – С. 60–62.

5. Гаркави Л. Х. Понятие здоровья с позиции теории неспецифических адаптационных реакций организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина // Валеология. – 1996. – № 2. – С. 15–20.

6. Жакун В. М. Психоемоційний стан та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції // Укр. медичний альманах. – 2003. – № 1. – С. 99–101.

Отримано 25.06.12



**ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”**  
**СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА – У статті наведено результати досліджень стану тканин пародонта у дітей з надмірною масою тіла. Представлено порівняльний аналіз результатів комплексного дослідження, яке включало визначення пропорцій тіла та стоматологічного статусу дітей з надмірною масою тіла.

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ ТЕЛА – В статье приведены результаты исследования состояния тканей пародонта в детей с избыточным весом тела. Представлен сравнительный анализ результатов комплексного исследования, которое включало определение пропорций тела и стоматологического статуса детей с избыточным весом тела.

CONDITION OF PARODONTIUM TISSUES IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT – The results of assessment of the parodontium tissues in children with overweight are presented in the article. There is given the comparative analysis of complex research, which included determination of body proportions and dental status of children with overweight and somatically healthy children.

**Ключові слова:** пародонт, надмірна маса тіла, гігієнічний стан порожнини рота.

**Ключевые слова:** пародонт, избыточный вес тела, гигиеническое состояние полости рта.

**Key words:** parodontium, overweight, oral hygiene status.

**ВСТУП** Соціально-економічні чинники, урбанізація, вплив еколого-біологічних та соціально-гігієнічних чинників знижують функціональні резерви організму дітей, викликаючи дисгармонію фізичного, емоційного та інтелектуального розвитку, негативно впливають на здоров'я дітей [1, 2]. Динамічне спостереження за станом здоров'я дитячого населення України свідчить про суттєве його погіршення, загальна дитяча захворюваність зросла за останні кілька років на 50 % [2]. Цю тенденцію можна пояснити зниженням якості та погіршенням умов життя, несприятливою екологічною ситуацією, розповсюдженням нездорового способу життя, зокрема погіршенням якості та структури харчування населення та малорухливим способом життя.

Надмірне і незбалансоване харчування, споживання продуктів, отриманих із застосуванням хімічних та генних технологій, витіснення з ринку продовольчих продуктів сільськогосподарських виробників, агресивний маркетинг алкоголю, тютюну, кондитерських виробів, солодких газованих напоїв, лікарських речовин, висококалорійних і неякісних продуктів харчування, а також сучасна політика розвитку міст призвела до збільшення кількості дітей з порушенням метаболізму, що в подальшому сприяє розвитку ожиріння серед дитячого населення.

Актуальність проблеми надмірної маси тіла в дитячому й підлітковому віці зумовлена, насамперед, обмінними порушеннями, що є основою для виникнення й прогресування патологічних змін у всіх органах і системах ростучого організму.

Ожиріння є досить частою патологією і, як показали дослідження, проведені в різних країнах, від 3,8 до

20 % дітей страждають від надлишкової маси тіла [3, 4]. У структурі хвороб ендокринної системи серед дітей та підлітків України ожиріння становить 11,1 % [4]. Щорічно ожиріння фіксується у 18–20 тис. хворих віком від 0 до 17 років [4]. Так, у 2007 році цей показник становив 23,325 нових випадків (2,73 на 1000 населення відповідного віку). Захворюваність на ожиріння та його поширеність серед дитячого населення постійно зростають, а серед підлітків за останні 7 років ці показники вирости майже вдвічі [5].

Як відомо, гармонійність пропорцій тіла має пряме відношення до стану здоров'я людини: із диспропорціональності будови тіла можна судити про порушення процесів росту та розвитку дитини. Оскільки стоматологічне здоров'я є невід'ємною частиною загальносоматичного, то метаболічні порушення в організмі людини впливають, зокрема, і на стан органів та тканин порожнини рота, в тому числі й на тканини пародонта.

Метою дослідження стало встановлення частоти захворювань тканин пародонта та їх структури у дітей з надмірною масою тіла.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ми обстежили 29 осіб віком 15–18 років з надмірною масою тіла, з яких 15 – хлопців, 14 – дівчат та 20 осіб такого ж віку з нормальною масою тіла. За розробленою нами картою було проведено комплексне дослідження, яке включало збір анамнезу життя дитини, вид вигодовування, перебіг вагітності, визначення пропорцій тіла за відношенням довжини тулуба і ширини плечей до довжини тіла (індекси відносної довжини тулуба і відносної ширини плечей); рубрикацію індексів створювали за правилом сигмальних відхилень, значення яких визначали для кожної віко-статевої групи.

Пропорції між компонентами маси тіла та їх складові оцінювали за антропометричними даними за допомогою формул Я. Матейки і Брожека та ін. як один із найдоступніших та інформативних [6]. Для цього було застосовано метод капіляроскопії. Вивчення стоматологічного статусу включало індексну оцінку стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта та оцінку стану зубо-щелепної системи.

Оцінку гігієнічного стану порожнини рота здійснювали методами, які тією або іншою мірою відображають динаміку мікрофлори порожнини рота і стан тканин пародонта, а саме наявність запально-деструктивних змін в тканинах пародонта.

Для виявлення зубного нальоту, зубного каменя та оцінки гігієни порожнини рота, а також ефективності гігієнічних заходів поверхні досліджуваних зубів зафарбовували розчинами Люголя, метиленового синього, фуксину основного та обчислювали індекси, що відображають кількість і якість зубних відкладень.

Для оцінки гігієнічного стану ротової порожнини використовували індекси, які умовно можна поділити на 4 групи: перша – індекси, що оцінюють площу зубного нальоту; друга – індекси, що оцінюють товщину

зубного нальоту; третя – індекси, що оцінюють масу зубного нальоту; четверта – індекси, що оцінюють фізичні, хімічні, мікробіологічні параметри зубного нальоту [2, 7].

Для оцінки запального процесу тканин пародонта визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma [2]. Суму балів обчислювали шляхом додавання всіх найвищих показників кожного зуба, кількість зубів у обстежуваних нами дітей складала 30.

Пародонтальний індекс PI (Russel) [2] використовували для виявлення запальнодеструктивних змін у тканинах пародонта. При його визначенні оцінювали стан пародонта навколо кожного зуба; брали до уваги ступінь запалення, глибину ясенної кишені, рухомість зубів.

Індекс гінгівіту (ІГ) Silness-Loe [2] використовували для оцінки вираженості запального процесу ясен біля молярів, премолярів та різців на кожній щелепі. Обстежували ясна з усіх боків, оцінювали за чотирибальною системою шляхом ділення суми на 4 і знаходили індекс біля даного зуба. Товщину зубної бляшки у пришийковій ділянці визначали за допомогою зонда на 4-х поверхнях зуба: вестибулярній, язиковій та обох контактних без їх забарвлення (індекс Silness-Loe).

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексів: Green-Vermillion та OHJ-S. Для визначення спрощеного індексу гігієни ротової порожнини фарбували вестибулярні поверхні 11, 16, 26, 31 зубів і язикові поверхні 36 і 46 зубів розчином Шиллера–Писарева. На досліджуваних поверхнях спершу визначали зубний наліт – Debris-index (DI), а потім зубний камінь – Calculus-index (CI).

Індекс Ю. А. Федорова і В. В. Володкіної визначили за забарвленням губної поверхні нижніх шести фронтальних зубів розчином Шиллера–Писарева. Наявність зубного нальоту оцінювали на 16 зубах верхньої і нижньої щелепи. Суму балів, отриманих при обстеженні кожного зуба, ділили на кількість зубів [2]. Для виявлення деструктивних змін у тканинах пародонта проводили рентгенологічне дослідження (прицільні дентальні рентгензнімки фронтальних зубів нижньої щелепи).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Вивчення анамнезу життя дітей дозволило встановити порушення перебігу перинатального періоду 32,6 % випадках. Найчастіше виявлялися гестози І триместру вагітності (26,1 %), загроза переривання вагітності (19,6 %), передчасні пологи (17,3 %). Із анамнезу життя дитини виявлено, що на природному вигодовуванні в ранньому дитячому віці знаходилося

лише 12 (32,6 %) із 29 дітей, інші діти отримували адаптовані молочні суміші.

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що в осіб із надмірною масою тіла відмічають збільшення частоти ураження тканин пародонта порівняно з дітьми відповідного віку з нормальними показниками маси тіла. Так, у дівчат, жировий компонент маси тіла яких складав 21,3–23,7%, частота виявлення захворювань пародонта в 1,8 раза більша, ніж у обстежених з рекомендованою для даного віку масою тіла. В структурі захворювань пародонта цих обстежених переважав хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеня тяжкості (69,3 %). Що стосується хлопців вказаного віку, то слід зазначити, що при збільшенні жирового компонента маси тіла до 19,8–21,1% в структурі захворювань тканин пародонта домінували ураження запальнодистрофічного характеру. Так, у цій групі обстежених переважав хронічний катаральний гінгівіт тяжкого ступеня та пародонтит легкого ступеня, що підтверджувалось рентгенологічно, питома вага яких склала 55,4 і 11,7 % відповідно.

**ВИСНОВКИ** Отримані дані дають підстави вважати, що збільшення жирового компонента маси тіла у дітей, очевидно, приводять до метаболічних порушень, викликаючи, окрім іншого, запальнодистрофічні процеси в тканинах пародонта різного ступеня тяжкості. Виявлені порушення в тканинах пародонта потребують комплексного лікування як місцевого, так і загального за участю суміжних спеціалістів та проведення реабілітаційних заходів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболеваемость тканей пародонта и состояние гигиены полости рта у детей Одесской области / О. В. Деньга, И. А. Спичка, В. С. Иванов [и др.] // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 1–2. – С. 52–60.
2. Терапевтическая стоматология детского возраста / [Л. А. Хоменко, Ю. Б. Чайковский, А. В. Савичук и соавт.]. – Киев : Книга плюс, 2007. – 816 с.
3. Merchant A. T., Pitiphat W. Researching periodontitis: challenges and opportunities // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1007–1015.
4. Вишняк Г. Н. Генерализованные заболевания пародонта / Г. Н. Вишняк – Киев, 1999. – С. 216
5. Гударьян А. А. Частота и особенности клинического проявления генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома / А. А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
6. Радько М. М. Спортивна морфологія / М. М. Радько. – Чернівці : Книга - XXI, 2007. – 196 с.
7. Хоменко Л. А. Рентгеноденситометрична оцінка кісткової тканини альвеолярного відростка у дітей при хронічному катаральному гінгівіті / Л. А. Хоменко, О. І. Остапенко, О. О. Тимофеева // Новини стоматології. – 2008. – № 2. – С. 40–43.

Отримано 20.06.12

## СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВЕРХІВКОВОГО ПЕРІОДОНТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ НА ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДНІЙ ОСНОВІ “ДІОКСИЗОЛЬ”

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВЕРХІВКОВОГО ПЕРІОДОНТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ НА ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДНІЙ ОСНОВІ “ДІОКСИЗОЛЬ” – Представлено спосіб лікування хронічних верхівкових періодонтитів із застосуванням препарату на поліетиленоксидній основі “Діоксизоль”. У результаті досліджень виявлено його високі лікувальні ефекти, а саме: скорочення термінів лікування та запобігання ускладненням. Використання препарату “Діоксизоль” слід диференціювати залежно від форми хронічного верхівкового періодонтиту: при хронічному періодонтиті – у 2 відвідування, а при його загостренні – у 3 відвідування.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДНОЙ ОСНОВЕ “ДИОКСИЗОЛЬ” – Представлен способ лечения хронических верхушечных периодонтитов с применением препарата на полиетиленоксидной основе “Диоксизоль”. В результате исследований выявлены его высокие лечебные эффекты, а именно: сокращение сроков лечения и предотвращение осложнений. Использование препарата “Диоксизоль” следует дифференцировать в зависимости от формы хронического верхушечного периодонтита: при хроническом периодонтите – в 2 посещения, а при его обострении – в 3 посещения.

METHOD OF TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS USING THE PREPARATION ON THE BASIS OF POLIETILEN OXIDE “DIOKSIZOL” – A method of treatment of chronic apical periodontitis with the use of the drug on the basis of polyethylene oxide “Dioksizol” is presented. The studies revealed a high therapeutic effect of the drug “Dioksizol”, namely the reduction of the treatment and prevention of complications. The use of the drug “Dioksizol” should be differentiated depending on the form of chronic apical periodontitis: at chronic periodontitis in the second visit, and at it's worsening – in the third visit.

**Ключові слова:** хронічний верхівковий періодонтит, антимікробна дія, гіперосмолярна дія, препарат “Діоксизоль”.

**Ключевые слова:** хронический верхушечный периодонтит, антимикробное действие, гиперосмолярное действие, препарат “Диоксизоль”.

**Key words:** chronic apical periodontitis, antimicrobial action, hyperosmolar effect, Dioksizol.

**ВСТУП** Проблема ефективності лікування хронічних верхівкових періодонтитів є одним з важливих і не повністю вирішених завдань терапевтичної стоматології [1]. Це пов'язано зі значною розповсюдженістю даного захворювання, технічною складністю лікарських маніпуляцій, великим відсотком незадовільних результатів під час лікування [2].

Основними завданнями ендодонтичного лікування є максимальне знешкодження патогенної мікрофлори, усунення запального процесу та обтурація системи корневих каналів [3]. Відомі способи лікування хронічних верхівкових періодонтитів антибактеріальними препаратами [4, 5], але клінічний досвід використання цих методів лікування засвідчує суттєві негативні сторони даних медикаментозних препаратів: утворення стійких до дії антибіотиків форм мікроорганізмів, а також адаптацію мікрофлори до фармакологічних препаратів [6, 7].

Тому питання пошуку нових ефективних медикаментозних способів адекватної терапії хронічного верхівкового періодонтиту та вдосконалення існуючих способів залишається актуальним завданням терапевтичної стоматології.

Повноцінне відновлення функції зуба та репаративних процесів у періодонті не можливе без препаратів, які регулюють запальний процес шляхом бактерицидної дії на мікрофлору корневих каналів [8].

Метою дослідження стало підвищення ефективності лікування хронічних верхівкових періодонтитів за рахунок застосування препарату на поліетиленоксидній основі “Діоксизоль”.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для досягнення поставленої мети ми провели інструментальну та медикаментозну обробку корневих каналів, їх пломбування, а для медикаментозної обробки корневих каналів пролікували 20 хворих (10 – із загостреною формою хронічного верхівкового періодонтиту, 10 – із хронічними формами), яким призначили препарат “Діоксизоль”. До контрольної групи ввійшли 10 хворих з аналогічним діагнозом, у лікуванні яких було застосовано крезодент. Препарат “Діоксизоль” – прозора, в'язка рідина світло-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом; *склад:* 1 мл розчину містить діоксидину 0,012 г, лідокаїну гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину 0,06 г; допоміжні речовини: проксанол, 1,2 пропіленгліколь, вода. Він має високу протимікробну, протизапальну та знеболювальну дію, а також виражений гіперосмолярний ефект. Присутність одночасно декількох класів хімічних сполук сприяє потенціюванню фармакологічної дії кожної з груп, застосованих окремо. Препарат не токсичний, не викликає подразнювальної дії на тканини періодонта.

**Послідовність способу лікування.** Хворому на верхівковий періодонтит у перший сеанс лікування розкривають порожнину зуба, проводять евакуацію з корневих каналів гнильних мас та антисептичну обробку їх розчином “Діоксизоль”, після чого в корневих каналах залишають турунду з препаратом і зуб закривають герметичною пов'язкою. В наступне відвідування при відсутності скарг (ознак запалення, болю при накушуванні, запалення слизової оболонки в проекції верхівки кореня зуба) обробляють кореневі канали розчином “Діоксизоль”, пломбують звичайними методами і реставрують зуб. Курс лікування протягом 2-3 сеансів дозволяє забезпечити стійкий лікувальний ефект у найближчі та віддалені терміни спостережень. Контроль за лікуванням проводили рентгенологічно через 3, 6, 12 місяців.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Клінічні результати лікування хворих на хронічний верхівковий періодонтит наведено у вигляді витягів з амбулаторної карти стоматологічного хворого.

Приклад 1. Хворий М., 36 років, скаржиться на незначні больові відчуття при накушуванні на 12 зуб.

Об'єктивно: у 12 зубі глибока каріозна порожнина, сполучена з пульповою камерою, зондування безболісне. На слизовій оболонці в ділянці проекції кореня 12 зуба визначається нориця, перкусія 12 слабоболюча. На R<sup>o</sup>-грамі – вогнища деструкції кісткової тканини з нечіткими межами. Встановлено діагноз: хронічний гранулюючий періодонтит 12 зуба. Проведено лікування: трепанацію коронки 12 зуба, видалення гнилого розпаду з кореневого каналу, інструментальну обробку та медикаментозну обробку препаратом “Діоксизоль”, залишено турунду з препаратом під герметичною пов'язкою. Під час 2-го відвідування на 3 добу спостерігалось закриття нориці, скарги відсутні, перкусія 12 зуба безболісна. Проведено обробку кореневого каналу препаратом “Діоксизоль”, пломбування кореневого каналу і встановлено постійну пломбу. Контрольні рентгенограми через 3, 6, 12 місяців показали зворотний розвиток вогнища деструкції кісткової тканини та регенерацію періодонта.

Приклад 2. Хворий Ш., 38 років, скаржиться на постійний ниючий біль 36 зуба, що підсилюється при накушуванні. Об'єктивно: в 36 зубі глибока каріозна порожнина, що сполучається з пульповою камерою, зондування безболісне, перкусія різко болюча. Слизова оболонка в ділянці проекції кореня 36 зуба гіперемійована, набрякла, болюча при пальпації. Встановлено діагноз: загострення хронічного гранулюючого періодонтиту 36 зуба. Проведено лікування: трепанацію коронки 36 зуба, видалення гнилого розпаду з кореневого каналу, розкриття верхівки кореня зуба, промивання препаратом “Діоксизоль”, призначено полоскання антисептиками. Під час 2-го відвідування через добу спостерігалось зменшення явищ запалення. Було проведено інструментальну та медикаментозну обробку кореневих каналів, залишено турунду з препаратом “Діоксизоль” під герметичною пов'язкою. На 3 добу скарги відсутні, перкусія безболісна, слизова оболонка без патологічних змін. Проведено медикаментозну обробку кореневих каналів препаратом “Діоксизоль” їх пломбування та реставрацію. Рентгенологічний контроль через 3, 6, 12 місяців виявив зворотний розвиток вогнища деструкції кісткової тканини та регенерацію періодонта.

**ВИСНОВКИ** Отримані результати свідчать про високі лікувальні ефекти препарату “Діоксизоль”, а саме: скорочення термінів лікування та запобігання ускладненням.

Використання препарату “Діоксизоль” слід диференціювати залежно від форми хронічного верхівкового періодонтиту. Так, при хронічному гранулюючому періодонтиті лікування слід проводити у 2 відвідування і при відсутності явищ запалення пломбувати кореневий канал із встановленням постійної пломби. При загостренні хронічного періодонтиту та значній кількості ексудату лікування необхідно проводити у 3 відвідування.

Спосіб лікування хронічних верхівкових періодонтитів апробовано на кафедрі терапевтичної та ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету та в лікувальних закладах Чернівецької області, що дозволяє рекомендувати його для застосування в практичній роботі лікарів-стоматологів.

**Перспективи подальших досліджень** Подальші дослідження дозволять підвищити ефективність лікування хронічних верхівкових періодонтитів шляхом раціонального застосування для обробки кореневих каналів діоксизолью.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровский Е. В. Терапевтическая стоматология : учебник для студентов мед. Вузов / Е. В. Боровский. – М. : МИА, 2004. – С. 385–388.
2. Періодонтити / В. Г. Сай, С. П. Кузів, О. О. Пасько, Ю. М. Бунь. – Львів, 2004. – С. 17–18.
3. Беер Р. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии / Р. Беер, М. А. Бауман, А. М. Киельбаса ; под ред. Е. А. Волкова; пер. с нем. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – С. 34–36.
4. Внутриканальная медикаментозная терапия при хронических и обострившихся периодонтитах / А. П. Педореч, С. Максютенко, В. Шабанов [и др.] // Вісник стом. – 2002. – № 1. – С. 18–21.
5. Артюшкевич А. С., Клиническая периодонтология : Практическое пособие / А. С. Артюшкевич, Е. К. Трофимова, С. В. Латышева. – Минск : Ураджай, 2002. – С. 27–29.
6. Салманов А. Г. Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, Н. К. Хобзей // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 51–56.
7. Жорняк О. І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О. І. Жорняк, О. К. Стукан, В. В. Сухляк // Аннали Мечниковського інституту. – 2010. – № 4. – С. 53–57.
8. Ezzo P. J. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease / P. J. Ezzo, C. W. Cutler // Periodontal. – 2003. – Vol. 32. – P. 24–35.

Отримано 10.08.12

## УМОВНО-ЗНІМНИЙ ПРОТЕЗ НА ІМПЛАНТАТАХ ПРИ СКЛАДНІЙ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ

УМОВНО-ЗНІМНИЙ ПРОТЕЗ НА ІМПЛАНТАТАХ ПРИ СКЛАДНІЙ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ – Пропонується конструкція умовно-знімного протеза з фіксацією на імплантатах. Для виготовлення обтуруючої частини балки та каркаса умовно-знімного протеза використано новий матеріал Bio Dentaplast фірми "Bredent". Протягом останніх 5 років було доведено, що застосування запропонованої конструкції умовно-знімного протеза на імплантатах без вторинної металевої конструкції у тяжких клінічних випадках різної етіології, що входить у поняття складної щелепно-лицевої патології, забезпечує самоочищення запропонованої нами базисної балки за рахунок виключення ретенційних зон із підвищенням надійності, поліпшення фіксації та гігієнічності протезування. Час показав, що конструкція надзвичайно надійна в процесі експлуатації даного виду протезів з опорою на дентальні імплантати. Даний умовно-знімний протез на імплантатах захищено патентом України на корисну модель.

УСЛОВНО-СЪЕМНЫЙ ПРОТЕЗ НА ИМПЛАНТАТАХ ПРИ СЛОЖНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИИ – Предлагается конструкция условно-съёмного протеза с фиксацией на имплантатах. Для изготовления обтураторной части балки и каркаса условно-съёмного протеза использован новый материал Bio Dentaplast фирмы "Bredent". В течение последних 5 лет было доказано, что применение предложенной конструкции условно-съёмного протеза на имплантатах без вторичной металлической конструкции в тяжелых клинических случаях различной этиологии, что входит в понятие сложной челюстно-лицевой патологии, обеспечивает самоочищение предложенной нами базисной балки за счет исключения ретенционных зон с повышением надежности, улучшения фиксации и гигиеничности протезирования. Время показало, что конструкция чрезвычайно надежна в процессе эксплуатации данного вида протезов с опорой на дентальные имплантаты. Данный условно-съёмный протез на имплантатах защищен патентом Украины на полезную модель.

CONDITIONAL-DENTURE ON IMPLANTS COMPLEX MAXILLOFACIAL PATHOLOGY – It is proposed the construction of conditionally denture to implant fixation. For the manufacture of obturate beams and frame conventionally used a new denture material Bio Dentaplast Bredent firm. Over the past five years there was shown that the use of the proposed construction of conditionally denture on implants without secondary metal structures in severe clinical cases of various etiologies, that constitutes a complex oral and maxillofacial pathology, provides a self-cleaning of our proposed base beam due to the exclusion zones with retention increased reliability, improved fixation and prosthetic hygiene. Time showed that construction is extremely reliable in the operation of this type of prosthesis based on dental implants. This conventional dentures on implants is protected by a patent of Ukraine for useful model.

**Ключові слова:** умовно-знімний протез, балкова система фіксації, біодентопласт, самоочищення базисної балки, гігієнічність протезування.

**Ключевые слова:** условно-съёмный протез, балочная система фиксации, биодентопласт, самоочищение базисной балки, гигиеничность протезирования.

**Key words:** conditional-denture, girder fixing system, bidentoplast, self-cleaning base beams, hygiene prosthetics.

**ВСТУП** Відомі умовно-знімні протези з фіксацією на імплантатах балок, за які стандартними матрицями, металевими фіксаторами, муфтами фіксуються умовно-знімні протези. Балки поділяють за перерізом профілю на: балки Румпеля – круглий профіль; бал-

ки Дольдера – аркоподібний, краплеподібний профіль; балки Шредера – квадратний, прямокутний профіль; балки Аккермана – круглий профіль з кількома муфтами, балки, O-рінги і затискуючі скоби Гельмута Гадера в різних модифікаціях, запропоновані в 60-х роках минулого століття [1–5, 7, 8].

Балкові системи кріплення, які використовують у знімних протезах, виготовляють індивідуально або застосовують системи промислового виробництва. За допомогою перехресно-дугової стабілізації та шинування опорних зубів чи імплантатів балкові системи кріплення дозволяють базису протеза здійснювати вертикальні рухи та шарнірне обертання, навантажуючи опорні імплантати більш вертикально [10]. Також балкова система фіксації має такі позитивні сторони: наявність стандартних складових частин, довготривалий термін експлуатації протезів, можливість заміни матриць із повторною активацією, високу точність, вищі естетичні якості протеза, короткий період адаптації [1, 4, 8, 9].

Хоча й існують і негативні сторони: висока вартість, високі вимоги до якості технічної роботи, наявність необхідного місця для розміщення компонентів балкової системи, необхідність періодичної заміни матриць тощо. Балкові системи кріплення складаються з однієї або кількох муфт, матриць, O-рінгів, закріплених у протезі, які охоплюють балку, прикріплену до опорних зубів, коренів чи імплантатів. Вони інколи диктують умови постановки та косметики штучних зубів у протезі, враховуючи конфігурацію, висоту та профіль балки, зафіксованої на імплантатах. Також у процесі експлуатації відомих умовно-знімних протезів виникають певні труднощі, пов'язані з необхідністю періодичної заміни матриць у проміжках від 3 місяців до 1,5 року, непередбаченими випаданнями матриць, інколи їх безповоротною втратою, незабезпеченням належної гігієни в ділянці матриці та перепаду поверхні від розширеної до звуженої частини конфігураційної балки [5, 6, 8].

Умовно-знімний протез на імплантатах містить опорну частину у вигляді металевої балки й обтуруючу частину каркаса із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами. В конструкції металева балка закріплена на імплантатах фіксуючими гвинтами і являє собою балку Румпеля, сформовану з урахуванням анатомічних умов, що визначають тактику ведення і клініко-лабораторні етапи умовно-знімного протезування. Але каркас із фіксованими на ньому штучними яснами і зубами, стандартними матрицями виготовлений металевим і фіксується стандартними матрицями на балці (рис. 1).

Також при використанні цього відомого умовно-знімного протезу в лікувальній практиці виникають певні труднощі, пов'язані з недотриманням належної гігієни протезування. У ділянці перепаду поверхні від розширеної до звуженої частини конфігураційної балки утворюються ретенційні зони, в яких збираються залишки їжі та наліт, що призводить до зниження надійності протезування і скорочення термінів функціонування протезів (рис. 2).

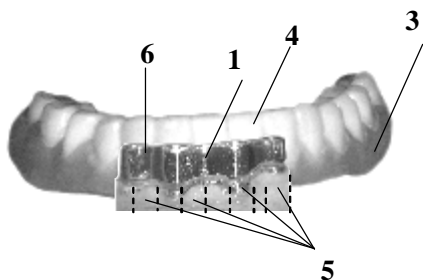


Рис. 1. Умовно-знімний протез на імплантатах.

Метою дослідження стало створити надійний і естетичний умовно-знімний протез на імплантатах шляхом конструктивного вдосконалення базисної балки і виготовлення обтуруючої частини умовно-знімного протеза з матеріалу Bio Dentaplast для забезпечення можливості протезування на імплантатах протезом без вторинної металеві конструкції з можливістю самоочищення базисної балки з підвищенням надійності та гігієнічності протезування.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** На рисунку 1 зображено умовно-знімний протез на імплантатах, на рисунку 2 – конструкцію металеві балки, на рисунку 3 – конструкцію каркаса з зафіксованими на ньому штучними

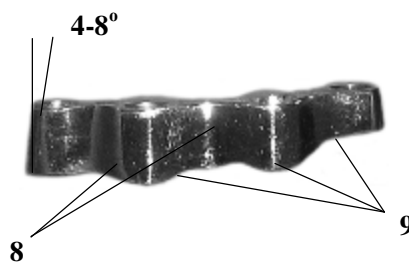


Рис. 2. Конструкція металеві балки.

яснами і зубами, вигляд зверху, на рисунку 4 – те ж, вигляд знизу, на рисунках 5 і 6 – конструкцію балки і каркаса за Румпелем, на рисунку 7 – наочний приклад використання запропонованого нами умовно-знімного протеза і на рисунку 8 – гігієнічний стан балки після 4-х років користування.

Умовно-знімний протез на імплантатах містить опорну частину у вигляді металеві балки 1 й обтуруючу частину у вигляді каркаса 2 із зафіксованими на ньому штучними яснами 3 і зубами 4. Металева балка закріплена на імплантатах 5 фіксуючими гвинтами 6. Каркас 2 виготовлено з матеріалу Bio Dentaplast, штучні ясна 3 – з базисної пластмаси.

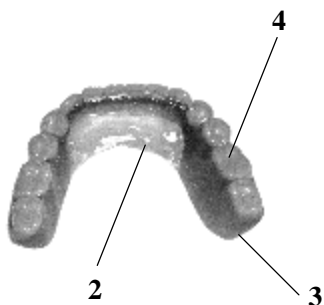


Рис. 3. Конструкція каркаса із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами, вигляд зверху.

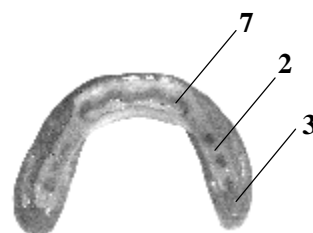


Рис. 4. Конструкція каркаса із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами, вигляд знизу.



Ретенційні зони, зубний наліт

Рис. 5. Конструкція балки за Румпелем.



Металевий каркас

Рис. 6. Конструкція вторинного металевого каркаса з протезом та фіксуючими матрицями.



Рис. 7. Наочний приклад використання умовно-знімного протеза.

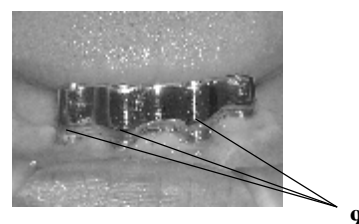


Рис. 8. Гігієнічний стан балки після 4-х років користування протезом.

Балку 1 виконано гладкою з властивістю самоочищення обтуруючої частини протеза, при цьому зовнішню поверхню балки виконано зі звуженням доверху під кутом 4–8° і забезпечено елементами фіксації у вигляді конструктивних хвилеподібних згинів 8, що утворюють заокруглений до середини фальц по периметру основи балки 1 розміром 1,0–1,5 мм, який індивідуально припарують до конфігурації ясен пацієнта. Каркас 2 з внутрішньої сторони споряджено фіксуючою впадиною 7, змодельованою за конфігурацією зовнішньої поверхні балки 1.

#### Спосіб використання.

Спочатку встановлюють 2–5 імплантатів, після чого знімають відбиток із застосуванням трансферів за традиційною методикою зняття відбитків та виготовлення робочої моделі в лабораторії.

Моделюють та відливають металеву балку запропонованої конструкції 1, наприклад із кобальтохромового сплаву, з гладким фрезуванням зовнішньої поверхні звуженням доверху під визначеним кутом у межах 4–8°, (рис. 2) (на відміну від перепаду товщини – рис. 5) та фіксуючих елементів (конструктивних згинів 8 – рис. 2) з утворенням заокругленого до середини фальца (по периметру основи балки 1 розміром 1,0–1,5 мм), враховуючи індивідуальне препарування до конфігурації ясен пацієнта. Виготовлену балку 1 приміряють на встановлених імплантатах з наступною фіксацією гвинтами.

Далі знімають відбитки і визначають центральну оклюзію.

Після приміряння балку 1 демонтують, виймають з ротової порожнини і передають у лабораторію для виготовлення каркаса 2 з матеріалу Bio Dentaplast (на відміну від металевого каркаса – рис. 6) з наступним закріпленням на ньому штучних ясен 3, виготовлених з базисної пластмаси, і зубів 4 у співвідношенні визначеної центральної оклюзії.

Після цього в клінічних умовах у ротовій порожнині пацієнта балку 1 фіксують гвинтами 6 до імплантатів 5, а умовно-знімний протез запропонованої конструкції за допомогою фіксаційної впадини 7 на каркасі 2 фіксують на балці, що локалізується в міжментальній ділянці на нижній щелепі або в міжантральній на верхній та на слизовій оболонці дистальних відділів щелеп.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Умовно-знімний протез на імплантатах містить опорну частину у вигляді запропонованої нами металеві балки й обтуруючу частину у вигляді каркаса з Bio Dentaplast із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами, а опорну частину у вигляді металеві балки виконано гладкою зі звуженням зовнішньої поверхні доверху під кутом 4–8° та фальцом в її основі [6]. Обтуруючу частину у вигляді каркаса із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами виготовлено з матеріалу Bio Dentaplast та базисної пластмаси, крім того, балку додатково забезпечено елементами фіксації у вигляді конструктивних хвилеподібних згинів 8, заокруглений до середини фальц 9 по периметру основи балки розміром 1,0–1,5 мм індивідуально відпрепаровано до конфігурації ясен пацієнта. Каркас протеза з внутрішньої сторони забезпечено фіксуючою впадиною, змодельованою та полі-

меризованою в термопресі за конфігурацією зовнішньої поверхні балки.

Саме виконання опорної частини у вигляді гладкої металеві балки зі звуженням зовнішньої поверхні доверху під кутом 4–8° надає балці властивість самоочищення за рахунок ліквідації ретенційних зон, а виготовлення обтуруючої частини у вигляді каркаса із зафіксованими на ньому штучними яснами і зубами з матеріалу Bio Dentaplast та базисної пластмаси надає можливість спростити конструкцію відсутністю вторинного металевого каркаса. Крім того, шляхом спорядження балки елементами фіксації у вигляді конструктивних хвилеподібних згинів, що утворюють заокруглений до середини фальц по периметру основи балки розміром 1,0–1,5 мм, який індивідуально відпрепаровано до конфігурації ясен пацієнта, і каркаса з внутрішньої сторони фіксуючою впадиною, змодельованою за конфігурацією зовнішньої поверхні балки, забезпечують простота і надійність фіксації каркаса на балці й у цілому підвищують надійність фіксації протеза, зручність і термін користування ним.

Таким чином досягається повне і комплексне досягнення поставленої мети, тобто можливість протезування на імплантатах протезом без вторинної металеві конструкції з властивістю самоочищення базисної балки і з підвищенням надійності та гігієнічності протезування.

Спочатку встановлюють 2–4 імплантати, після чого одержують відбиток за допомогою трансферів (аналогів імплантатів), використовуючи традиційну методику одержання відбитків та виготовлення робочої моделі в лабораторії.

Після відливання моделей моделюють із воску з подальшою заміною методом литва металеві балки запропонованої конструкції 1 з кобальтохромового сплаву з гладким фрезуванням зовнішньої поверхні звуженням доверху під визначеним кутом у межах 4–8°, (рис. 5) (на відміну від перепаду товщини балки за традиційними конструкціями – рис. 6) та фіксуючих елементів (конструктивних згинів) з утворенням заокругленого до середини фальца 5 по периметру основи балки 1 розміром 1,0–1,5 мм, враховуючи індивідуальне препарування зі збереженням конфігурації ясен пацієнта. Виготовлену балку 1 перевіряють на встановлених імплантатах з наступною фіксацією гвинтами.

Далі одержують відбитки і визначають центральну оклюзію.

Після перевірки балку 1 демонтують, виймають з ротової порожнини і передають у лабораторію для виготовлення каркаса 2 з матеріалу Bio Dentaplast німецької фірми “Bredent” (на відміну від металевого каркаса – рис. 6) з наступним закріпленням на ньому штучних ясен 3, виготовлених з базисної пластмаси, і зубів 4 у співвідношенні визначеної центральної оклюзії.

Після цього в клінічних умовах у ротовій порожнині пацієнта балку 1 фіксують гвинтами 6 до імплантатів 5, а умовно-знімний протез запропонованої конструкції за допомогою фіксаційної впадини 7 на каркасі 2 фіксують на балці.

Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка А. віком 64 роки. (історія хвороби № 3467). Встановлено

діагноз: беззуба нижня щелепа; II тип атрофії за Келером; піддатливість слизової оболонки, 2 клас за Супплі; втрата жувальної ефективності за Агаповим 100 %.

Було проведено протезування із встановленням умовно-знімного протеза на імплантатах запропонованої конструкції. Забезпечено відмінну гігієну опорної балки та фіксацію протеза з матеріалу Bio Dentaplast і базисної пластмаси. Спостереження за пацієнткою протягом 4 років скарг не виявило, про що свідчать результати протезування, наведені на рисунках 7, 8.

Результати протезування показали наочний приклад використання умовно-знімного протеза (рис. 7) і гігієнічний стан балки з властивістю самоочищення (рис. 8).

Умовно-знімний протез на імплантатах, згідно із запропонованою концепцією забезпечує можливість протезування протезом на імплантатах без вторинної металеві конструкції із самоочищенням базисної балки за рахунок відсутності ретенційних зон з підвищенням надійності та гігієнічності протезування.

**ВИСНОВКИ** За останні 7 років ми провели ортопедичне лікування 131 пацієнта з 100 % втратою жувальної ефективності на верхніх або нижній щелепах умовно-знімними протезами з опорами на природні зуби та імплантати різних модифікацій. Запропоновану методику використали у 3 випадках на верхній щелепі та у 51 – на нижній. Протягом останніх 3 років з опорою на імплантатах у тяжких клінічних випадках виготовляли виключно запропоновану конструкцію умовно-знімного протеза.

**Перспективи подальших досліджень** Для визначення функціонування конструкції умовно-знімного протеза на імплантатах планується вивчення біомеханічних аспектів функціонування імплантата за допомогою аналітичних методів та методу кінцевих

елементів, а також вивчення жувальної ефективності й гігієнічних характеристик самоочищення базисної балки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Застосування балкових систем кріплення при лікуванні хворих з дефектами зубних рядів покривними протезами / В. Ф. Макеев, Н. Р. Ключковська, П. В. Щерба [та ін.] // Современная стоматология. – 2008. – № 4. – С. 129–133.
2. Ортопедическая стоматология. Технология лечебных и профилактических аппаратов : учебник для медицинских вузов / В. Н. Трезубов, Л. М. Мишнев, Н. Ю. Незнанова [и др.]; под ред. В. Н. Трезубова. – СПб. : СпецЛит, 2001. – 351с.
3. Перекрывающие протезы – альтернативные варианты использования / В. Ф. Макеев, П. В. Щерба, Н. Р. Ключковская [и др.] // Зубное протезирование. – 2003. – № 1 (2). – С. 18–23.
4. Ключковська Н. Р. Особливості застосування балкової системи фіксації в ортопедичній стоматології / Н. Р. Ключковська, П. В. Щерба // Стоматологічні новини. – 2004. – 2005. – № 4–5. – С. 86–88.
5. Клочан С. Н. Клинические аспекты применения замковых креплений. Положительные свойства и осложнения при применении балочной системы фиксации протезов / С. Н. Клочан, В. И. Беда // Современная стоматология. – 2005. – № 2. – С. 133–138.
6. Пат. № 50105U Україна Умовно-знімний протез на імплантатах / Левандовський Р. А., Шановський А. М. – Від 25.10.10, Бюл. № 10.
7. Параскевич В. А. Дентальная имплантология / В. А. Параскевич. – М. : МИА, 2006. – С. 312–317.
8. Миш К. Е. Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты / Карл Е. Миш; пер.с англ. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 616 с.:ил.
9. Bambara G. E. The attachment-retained overdenture / G. E. Bambara // NY State Dent. J. – 2004. – Vol. 70 (9). – P. 30–33.
10. Nasedkin J. N. Management of the terminal dentition with a bar-supported overdenture and a fixed overdenture: a case report / J. N. Nasedkin // Dent. Today. – 2005. – Vol. 24 (11). – P. 102, 104–105.

Отримано 16.08.12



## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.146 – 007. 17: 616 – 006. 52

©Т. О. Лісяна, І. Г. Пономарьова, Л. І. Добровичська, Н. Д. Коблош  
ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”, м. Київ

## ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕКОЛОГІЇ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ЖІНОК З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕКОЛОГІЇ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У ЖІНОК З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ – У роботі наведено дані дослідження мікробіоценозу статевих шляхів 70 жінок з патологією шийки матки залежно від цитологічного стану шийки матки. Встановлено, що у жінок із запальним типом мазка та легкою дисплазією в складі біоценозу домінують збудники герпетичної або цитомегаловірусної інфекції на тлі збільшення показників вияву грампозитивної кокової мікрофлори та дефіциту захисної мікрофлори. В групі жінок з тяжкою дисплазією шийки матки зареєстровано високу частоту діагностики хламідіозу, гарднерельозу та значне зниження рівня лактобацил.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭКОЛОГИИ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – В работе приведены данные исследования микробиоценоза половых путей 70 женщин с патологией шейки матки в зависимости от цитологического состояния шейки матки. Установлено, что у женщин с воспалительным типом мазка и легкой дисплазией в составе биоценоза доминируют возбудители герпетической или цитомегаловирусной инфекции на фоне увеличения показателей выявления грамположительной кокковой микрофлоры и дефицита защитной микрофлоры. В группе женщин с тяжелой дисплазией шейки матки зарегистрировано существенное увеличение частоты диагностики хламидиоза, гарднереллеза и значительное снижение уровня лактобацилл.

FEATURES OF GENITAL TRACT MICROFLORA IN WOMEN WITH HPV INFECTION – There are presented the research data of microbiocenosis of genital tracts in 70 women with a pathology of cervix of the uterus depending on the cytological state of cervix of the uterus. It is was that for women with the inflammatory type of stroke and with easy dysplasia in composition of biocenosis the causative agents of HSV or CMV infection prevail on the background of the increase of indices of exposure of gram-positive coccal microflora and deficit of protective microflora. In the group of women with heavy dysplasia of cervix of the uterus the substantial increase of frequency of diagnostics of chlamydiosis diagnosing is registered, Gardnerella and considerable decline of level of Lactobacillus.

**Ключові слова:** мікробіоценоз статевих шляхів, папіломавірусна інфекція, дисплазія шийки матки.

**Ключевые слова:** микробиоценоз половых путей, папиломавирусная инфекция, дисплазия шейки матки.

**Key words:** microbiocenosis of genital tracts, HPV infection, dysplasia of cervix of the uterus.

**ВСТУП** Актуальною проблемою сучасної гінекології є зростання частоти реєстрації патології шийки матки у жінок репродуктивного віку [1]. Також протягом останніх років в Україні спостерігають несприятливу епідеміологічну ситуацію щодо захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Особливе місце в структурі хвороб, що передаються статевим шляхом, займає генітальна папіломавірусна інфекція, яка викликається вірусом папіломи людини (ВПЛ) [2, 3].

На сьогодні отримано переконливі докази того, що ВПЛ є однією з основних причин злоякісних транс-

формацій, які включають генітальний рак, у тому числі рак шийки матки [4–7].

Однак існує ряд інших чинників, які можуть провокувати прогресію цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) на рак шийки матки. Одним з них вважають порушення мікроекології статевих шляхів, в результаті якого знижується імунологічний потенціал епітелію і створюються реальні умови для канцерогенного ефекту вірусу папіломи людини [8–11].

Інфікування папіломавірусом супроводжується зниженням фертильності, розвитком хронічних запальних захворювань, безпліддям і виникненням необоротних порушень в органах репродуктивної системи. Вірус папіломи людини впливає на розвиток патології вагітності та призводить до високих перинатальних втрат [12–14].

На сучасному етапі запальні захворювання статевих шляхів у жінок характеризуються поліетіологічністю та варіабельною структурою асоціативних форм інфікування. Формування асоціацій створює та поліпшує умови для внутрішньоклітинного паразитування збудників та підвищує здатність кожного з компонентів даної асоціації до реалізації патогенних властивостей [15, 16].

Відомо, що характерною особливістю вірусінфікованих жінок є зміна імунореактивності організму. Такі збудники, як хламідії, мікоплазми, уреоплазми часто асоціюються з вірусами, які суттєво знижують стан імунітету. В свою чергу, такі інфекційні агенти, як хламідії, вражають циліндричний епітелій цервікального каналу, уретри, ендометрію, маткових труб. Негативний вплив хламідій на клітини хазяїна пов'язаний з їх токсичною активністю, зокрема з ендотоксиноподібним компонентом та токсичними субстанціями поверхневого типу [17–20].

Уреоплазми та мікоплазми здатні розкладати сечовину до аміаку, підвищення якого в крові сприяє внутрішньоклітинному паразитуванню збудників. Відомо, що патогенність у більшості випадків не є видовою ознакою мікроорганізмів, її експресія регулюється зовнішніми умовами існування, а також кількісними показниками мікробної популяції [21, 22].

Інфекційні ускладнення найчастіше пов'язані з активізацією грампозитивної кокової флори, яка здатна адаптуватись до несприятливих умов зовнішнього середовища, антисептиків, антибіотиків. Домінуючі позиції займають стафілококи, які мають великий спектр чинників агресії і власного захисту. Золотистий стафілокок синтезує летальний токсин, дермонекротоксин, лейкоцидин, гемолізін та ентеротоксин. До факторів патогенності стафілококів відносять їх здатність продукувати плазмокоагулазу, лецитиназу, викликати гемоліз еритроцитів [23, 24].

Серед ентеробактерій, як чинників інфекційних ускладнень, провідна роль належить ешерихіям. В їх структуру входить капсульний терmostабільний антиген K, який гальмує фагоцитоз та руйнує комплемент, що призводить до послаблення захисної спроможності організму. З високою частотою зі статевих шляхів жінок може виділятися клебсієла, яка синтезує ендотоксин, що є ліпополісахаридом клітинної стінки [25].

Поряд з бактеріями в формуванні запальних процесів беруть участь гриби роду *Candida*. Розвитку кандидозу сприяють гормональні порушення, вірусне інфікування, імунодефіцити, зміни обміну речовин, неадекватна терапія. Відомо, що гриби роду *Candida* виробляють глікотоксин, який пригнічує функціональну активність та життєздатність лейкоцитів [26, 27].

Мікроекосистема вагіни у жінок репродуктивного віку – це естрогензалежна система. Функція яєчників визначає циклічність дозрівання епітеліальних клітин піхви й утримування в них глікогену, котрий є субстратом для росту і розмноження домінуючого компонента мікрофлори піхви – лактобацил [28].

Найважливіше місце в піхві та шийці матки займають  $H_2O_2$ , продукуючи лактобактерії. Крім того, захисні властивості лактобактерій зумовлені їх участю в метаболізмі вуглеводів з продукцією молочної кислоти та підтримці низьких показників рН слизу піхви. У комплекс захисних механізмів лактобактерій входить їх здатність продукувати антибактеріальні субстанції, стимулювати місцевий імунітет [29, 30].

При дестабілізації екосистеми піхви внаслідок гормональних порушень відбувається зниження кількості лактобацил, збільшення рН секрету піхви більш ніж 4,5. За цих умов відбувається масивне розмноження таких мікроорганізмів, як гарднерелі, облигатно-анаеробні бактерії, зростання рівня умовно-патогенних мікроорганізмів. Доведено також, що продукти метаболізму деяких облигатних анаеробів є коферментами канцерогенезу та можуть бути однією з причин розвитку непласичних процесів цервікального епітелію [27, 31, 32].

Важливе значення для оцінки ступеня порушень мікроекології статевих шляхів, прогнозування перебігу захворювання, визначення ризиків формування ускладнень та для розробки диференційованих підходів до вибору терапії має врахування цитологічного стану слизової оболонки шийки матки.

У зв'язку з цим, метою роботи стало вивчення особливостей мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з папіломавірусною інфекцією залежно від цитологічного стану шийки матки.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** З метою оцінки стану мікроекології статевих шляхів у жінок з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) обстежено 70 хворих.

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень проводили з врахуванням характеру патологічних змін у слизовій оболонці шийки матки. Зокрема, обстежено 23 жінки із запальним типом порушень стану слизової оболонки (перша група), 25 жінок з легкою дисплазією епітелію (друга група) та 22 жінки з тяжкою дисплазією (третья група).

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з наказом № 535 МОЗ СРСР від 1985 року та наказом № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, "шоколадний" агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, середовище АГВ, середовище MRS для лактобацил.

Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обмінення та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до визначника бактерій Берджі. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їх культуральними та морфологічними ознаками.

Визначення кількості молочнокислих бактерій проводили через 24–48 год інкубації при температурі  $(37 \pm 1)^\circ C$ . У мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних паличок.

Для визначення стафілококів використовували жовточно-сольовий агар (ЖСА), на якому стафілококи виростили у вигляді жовтих або білих опуклих колоній. Для ідентифікації враховували пігментацію колоній та наявність лецитиназної активності. Колонії мікроскопіювали, пересівали на м'ясопептонний агар та ідентифікували за загальноприйнятими тестами з використанням класичних середовищ.

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з просівами інкубували в термостаті при температурі  $(37 \pm 1)^\circ C$  протягом трьох днів, потім характерні за морфологією колонії – щільні, непрозорі, молочного кольору мікроскопіювали в 40 % розчині їдкого натру. В мазках дріжджоподібні гриби мають вигляд великих овальних грампозитивних клітин, розташованих поодинокі, в скупченнях чи ланцюжками.

Діагностику герпесу, цитомегаловірусу, хламідіозу, уреоплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів "Герпес-Скан", "ЦМВ-Скан", "Хлами-Скан", "Уреа-Скан" та "Міко-Скан" (Москва). Папіломавірусну інфекцію виявляли методом ПЛР.

Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахуванням "ключових" клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Результати бактеріологічних досліджень підлягали статистичній обробці за методом Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Бактеріологічні дослідження, проведені у жінок з папіломавірусною інфекцією залежно від цитологічного стану шийки матки, вказують на суттєве обмінення геніталей умовно-патогенними мікроорганізмами.

Одержані дані свідчать, що у хворих з ПВІ та запальним типом мазка в спектрі виділеної із статевих шляхів умовно-патогенної мікрофлори переважали стафілококи з патогенними властивостями (стафілокок епідермальний з гемолізом – 20,4 % та золотистий стафілокок – 22,0 %), а також стрептокок піогенний (17,3 %) (табл.1).

Екзотоксини золотистого стафілокока (а – токсин), стрептолізин-О – синтезуються і виділяються в позаклітинний простір. Деякі з екзотоксинів, що відносяться до суперантигенів (стафілококовий ентеротоксин,

Таблиця 1. Якісні та кількісні показники біоценозу статевих шляхів у жінок з папіломавірусною інфекцією залежно від типу мазка

Мікроорганізми	Жінки з папіломавірусною інфекцією						Здорові жінки, n=25	
	жінки із запальним типом мазка, n= 23		жінки з легкою дисплазією, n=25		жінки із тяжкою дисплазією, n=22			
	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл
<i>S.saprothiticus</i>	21,7	3,4±0,02	23,4	4,3±0,04	20	3,6±0,03	8	3,6±0,03
<i>S.epidemidis</i>	26,0	3,9±0,03	25,5	4,4±0,04	20	3,4±0,03	19	3,8±0,03
<i>S.epidemidis</i> (гем.)	20,4	4,8±0,05*	23,4	4,2±0,04*	40	5,2±0,02*	5	2,3±0,02
<i>S.aureus</i>	22,0	4,6±0,05*	19,1	3,9±0,02*	20	5,0±0,04*	3	2,8±0,06
<i>S.viridans</i>	13,0	3,9±0,03	17,0	3,8±0,02	10	4,2±0,03	9	3,7±0,05
<i>S.faecalis</i>	20,0	4,7±0,04*	19,1	4,0±0,04	30	4,9±0,04*	5	3,6±0,03
<i>S.pyogenes</i>	17,3	4,3±0,03	17,0	4,2±0,05	20	4,7±0,04	–	–
<i>S.agalacticae</i>	13,0	4,6±0,03*	8,5	4,0±0,04	20	4,2±0,02	4	3,4±0,04
<i>E.coli</i>	17,3	4,3±0,04	19,1	4,4±0,06	30	4,6±0,04	7	4,1±0,06
<i>E.coli</i> (гем.)	8,6	4,2±0,04	17,0	4,0±0,04	20	4,4±0,04	–	–
<i>Klebsiella</i> spp.	13,0	4,0±0,03	12,7	4,1±0,04	20	4,2±0,04*	4	3,1±0,03
<i>Enterobacter</i> spp.	8,6	4,0±0,02	8,5	3,9±0,02	10	4,6±0,04*	3	3,8±0,08
<i>Proteus</i> spp.	4,3	3,9±0,03	4,2	3,8±0,02	10	4,2±0,02*	2	2,7±0,05
<i>Corynebacterium</i> spp.	17,3	4,4±0,04	10,6	4,1±0,04	20	4,0±0,04	6	4,0±0,04
Гриби роду <i>Candida</i>	26,0	4,7±0,04*	21,2	4,2±0,04*	40	5,6±0,06*	8	2,0±0,03
<i>Lactobacillus</i> spp.	72,5	3,9±0,03*	76,8	3,8±0,06*	56	3,2±0,02*	98	5,2±0,07
HSV	41,8		42,0		50		18	
CMV	29,1		29,7		20		14	
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	16,0		17,0		20		8	
<i>Mycoplasma hominis</i>	20,4		19,1		20		6	
<i>Chlamidia trachomatis</i>	17,3		21,2		30		4	
<i>Gardnerella</i>	23,0		27,7		40		6	

Примітка. \* – різниця статистично вірогідна порівняно зі здоровими жінками (p>0,05).

стрептококовий пірогенний екзотосин, TSST-1-токсин *St.aureus*), приводять до різкого росту числа активованих лімфоцитів як місцево, так і в периферичній крові.

Частота та кількісні показники висіву ентеробактерій у хворих з ПВІ та запальним типом мазка були меншими порівняно з показниками висіву грампозитивної кокової мікрофлори. Частота реєстрації кишкової палички складала 17,3 %. З меншою частотою шийку матки контамінували клебсієла, ентеробактер та протей. Кількісні показники висіву цих видів ентеробактерій знаходились в межах Ig 3,9 КУО/мл – Ig 4,3 КУО/мл.

При обстеженні жінок першої групи виявлено значну частоту інфікування шийки матки вірусом герпесу (41,8 %), цитомегаловірусом (29,1 %), а також уреоплазмою (16 %) та мікоплазмою (20,4 %). Частота діагностики хламідіозу та гарднерельозу була меншою та складала відповідно 17,3 та 23,0 %. У 26 % жінок з ПВІ та запальним типом мазка діагностовано кандидоз. Кількісний рівень висіву грибів роду *Candida* досягав показників Ig 4,7 КУО/мл.

Якісні та кількісні показники висіву захисної мікрофлори – лактобацил були зниженими порівняно з нормою. У 72,5 % обстежених жінок даної групи кількісний рівень висіву лактобацил мав тенденцію до зменшення, а у 16 % хворих лактобацили були відсутні.

Суттєве значення для оцінки стану мікроекології статевих шляхів має визначення частоти та складу асоціацій різних збудників, що інфікують слизову оболонку (табл. 2).

У пацієнтів із ПВІ та запальним типом мазка частота асоціативних форм інфікування шийки матки була значною та становила 70 %. Склад асоціацій у хворих цієї групи характеризувався значною питомою вагою сполучень вірусів з грибами роду *Candida*. У хворих даної групи виявлено збільшення в складі асоціацій стафілококів та стрептококів, що мають патогенні властивості.

Таким чином, у пацієнтів цієї групи виявлено зміни мікроекології, які полягали в підвищенні частоти реєстрації міксінфікування шийки матки умовно-патоген-

Таблиця 2. Структура та частота асоціацій інфекційних агентів, що контамінують шийку матки у жінок з папіломавірусною інфекцією

Інфекції	Запальний тип мазка, %	Легка дисплазія, %	Тяжка дисплазія, %
HPV+ вірусні інфекції (HSV, CMV) + гриби роду <i>Candida</i>	42	38	39
HPV + ЗПСШ (хламідії, мікоплазма, уреоплазма) + гриби роду <i>Candida</i>	27	29	45
HPV + гарднерельоз ( <i>Gardnerella</i> )	21	26	43
HPV + гриби роду <i>Candida</i>	38	29	36
HPV + сполучення вірусів з інфекційними агентами "нового покоління"	22	20	31

ними граммпозитивними коками в сполученні з вірусом, а також у тенденції до зниження рівня захисної мікрофлори.

У групі жінок з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки показники мікробіоценозу несуттєво відрізнялись від даних, одержаних у жінок із запальним типом мазка (табл. 1). У хворих з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки відзначалась тенденція до збільшення рівня висіву мікроорганізмів з патогенними властивостями. Так, частота обсіменіння шийки матки золотистим стафілококом складала 19,1 %, стафілококом епідермальним з гемолізом – 23,4 %, стрептококом піогенним – 17,0 %. Кількісний рівень висіву цих мікроорганізмів також перевищував норму.

Представники кишкової мікрофлори висівались в помірній кількості: кишкова паличка – 19,1 %, клібсієла – 12,7 %, ентеробактер – 8,5 %. Концентрація, в якій висівалась ця мікрофлора, несуттєво перевищувала діагностичний рівень – Ig 3,8 КУО/мл – Ig 4,4 КУО/мл. Показники контамінації шийки матки нормальною мікрофлорою були зниженими (Ig 3,8 КУО/мл).

У 42 % хворих даної групи діагностовано герпес, у 29,7 % – цитомегаловірус. У жінок цієї групи, порівняно з показниками першої групи, виявлено тенденцію до збільшення частоти діагностики інфекцій, таких як хламідіоз, мікоплазмоз, уреоплазмоз та гарднерельоз.

У цілому в більшості хворих з ПВІ та легкою дисплазією (68 %) бактеріальна флора знаходилась в асоціаціях з вірусами та інфекційними агентами “нового покоління”.

З метою порівняння ми обстежили жінок з ПВІ, які мали тяжку дисплазію шийки матки (табл. 1). У хворих цієї групи виявлено підвищення контамінації шийки матки не тільки граммпозитивними коками, але і ентеробактеріями. Так, зареєстровано високі показники висіву ешерихій (30 %) та клібсієли (20 %). Також збільшилась частота виділення та кількісні показники висіву ентерокока. Це може бути пов'язано з посиленням транслокації ентеробактерій з кишечника в слизову оболонку статевих шляхів за рахунок суттєвого порушення місцевого імунітету.

За фізіологічних умов, завдяки реалізації функцій місцевого та системного імунітету потенційно-патогенна мікрофлора кишечника не проникає в слизову оболонку статевих шляхів. При порушенні бар'єрної функції слизових оболонок на тлі запальної імуносупресії посилюється транслокація з кишечника не тільки ентеробактерій, але і їх токсинів.

Про зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки статевих шляхів у жінок з ПВІ та легкою дисплазією може свідчити значне статистично вірогідне зменшення кількісних показників висіву захисної мікрофлори (лактобацил) – Ig 3,2 КУО/мл. Лактобацили виявлено у 56 % хворих.

Порівняно з даними, що спостерігали у жінок з ПВІ та легкою дисплазією, у хворих із тяжкою дисплазією шийки матки виявлено підвищення частоти діагностики герпесу – 50 %. Частота діагностики хламідіозу та уреоплазмозу в жінок з ПВІ та легкою дисплазією перевищувала частоту, виявлену при обстеженні хворих з легкою дисплазією шийки матки.

У жінок з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки реєструють значну частоту гарднерельозу – 40 %.

Реєстрація у виділеннях з шийки матки хворих з легкою дисплазією таких представників анаеробної мікрофлори, зокрема гарднерели та мобілюнкусу, може свідчити про порушення у даного контингенту хворих гормонального гомеостазу. Відомо, що рівень анаеробної мікрофлори, який контамінує статеві шляхи, залежить від змін гормонального стану хворих.

Встановлено, що гарднерели продукують сукцинат, необхідний для розмноження анаеробів. Використання вуглеводів умовно-патогенними бактеріями в гетеротрофному харчуванні призводить до зменшення субстрату для лактобацил, зниження продукції молочної кислоти та перекису водню.

У хворих з папіломавірусною інфекцією та легкою дисплазією шийки матки виявлено найсуттєвіше зниження кількісних показників висіву лактобацил.

При обстеженні жінок з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки виявлено підвищення частоти реєстрації асоціативних форм інфікування (85 %). Показники вияву вірусно-бактеріальних асоціацій у жінок з ПВІ та легкою дисплазією перебільшували дані, одержані у хворих з ПВІ та легкою дисплазією шийки матки (табл. 2).

Дані, представлені в таблиці 2, свідчать про значну питому вагу серед різних варіантів асоціацій вірусу папіломи людини зі збудниками “нового покоління” та гарднерелами.

Підсумовуючи одержані результати, можна прийти до висновку, що стан мікроекології статевих органів у хворих з ПВІ та легкою дисплазією характеризуються підвищенням рівня вірусного інфікування, збільшенням питомої ваги в загальному спектрі виділеної мікрофлори анаеробних бактерій, ентеробактерій та в суттєвому зниженні концентрації захисної мікрофлори.

Таким чином, проведені бактеріологічні дослідження дозволили виявити широкий спектр інфекційних збудників, які контамінують слизову оболонку статевих шляхів та залежність стану мікроекології від цитологічних показників шийки матки.

**ВИСНОВКИ** 1. Результати бактеріологічних досліджень свідчать, що у хворих з папіломавірусною інфекцією реєструють дисбаланс між представниками умовно-патогенної та захисної мікрофлори, а також формується патологічна контамінація слизової оболонки вірусами та збудниками інфекцій “нового покоління”.

2. Встановлено залежність показників мікроекології статевих шляхів від цитологічного стану шийки матки. В групах жінок із запальним типом мазка та з легкою дисплазією у складі біоценозу переважають збудники герпетичної або цитомегаловірусної інфекції на тлі збільшення показників вияву граммпозитивної кокової мікрофлори та дефіциту лактобацил. У групі жінок з легкою дисплазією шийки матки зареєстровано суттєве підвищення частоти діагностики хламідіозу, збільшення частоти виявлення в спектрі виділеної мікрофлори анаеробних бактерій (гарднерела) та значне зниження рівня захисної мікрофлори.

3. Виявлено відмінності частоти та складу асоціацій збудників інфекційних захворювань від стану епітелію слизової оболонки шийки матки. Найбільшу частоту асоціативних форм контамінації шийки матки (85 %) зареєстровано у жінок з папіломавірусною інфекцією та легкою дисплазією шийки матки. Частотою

та виявлення асоціації кількох патогенів у жінок з ПВІ та запальним типом мазка складала 70 %, у жінок з легкою дисплазією шийки матки – 68 %.

4. Одержані дані свідчать про необхідність бактеріологічного обстеження жінок з метою своєчасної діагностики інфікування, оцінки ступеня порушень мікробіоценозу та ризику виникнення ускладнень. Встановлення особливостей спектра збудників залежно від цитологічного стану епітелію шийки матки свідчать про доцільність розробки диференційованих підходів до вибору адекватних методів профілактики та терапії даної патології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитриев Г. А. Папилломавирусная инфекция / Г. А. Дмитриев, О. А. Биткина. – М. : Медицинская книга, 2008. – 76 с.
2. Физико-биологические свойства цервикальной слизи и особенности строения цервикального эпителия у женщин с папилломавирусной инфекцией / С. В. Мураков, Р. А. Алексеев, Д. А. Пустовалов, Ю. А. Иванова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 25.
3. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / N. Munoz, F. X. Bosch, M. Diaz [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 111. – P. 278–285.
4. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С. И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
5. Андосова Л. Д. Генодиагностика папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска / Л. Д. Андосова, К. Н. Контришкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 13–17.
6. Efficacy of a human papillomavirus (HPV)-16/18 L1 virus-like particle (VLP) AS04 vaccine: a phase III randomized, controlled trial in young women / J. Pavonen, D. Jenkins, X. Bosch [et al.] // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 2161–2170.
7. Schwarz T. Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 Virus-Like Particle (VLP) Cervical Cancer Vaccine is Immunogenic and Well-Tolerated 18 Months After Vaccination in Women up to Age 55 Years. Presented at ASCO Annual Clinical Meeting / T. Schwarz, G. Dubin / 1-5. June. – 2007.
8. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) // *Метод. рекомендации*. – Запорожье, 2007. – 36 с.
9. Rombo L. Long-term safety and immunogenicity of a cervical cancer candidate vaccine in 10-14-year-old adolescent girls. Presented at the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting / L. Rombo, G. Dubin / on 2-5. May 2007.
10. Федорич П. В. Бактериальный вагиноз. Обзор литературных джерел / П. В. Федорич, А. О. Корнієнко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2008. – № 3. – С. 102–105.
11. Наумкина Е. В. Изучение вагинального микробиоценоза в комплексной диагностике инфекций влагалища : метод. рекомендации для врачей / Е. В. Наумкина. – Омск, 2006. – 23 с.
12. Сучасні підходи, щодо діагностики, профілактики та лікування папіломавірусної інфекції / В. К. Чайка, А. В. Чайка, О. М. Носенко [та ін.] // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 126–132.
13. Семенов Д. М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика) / Д. М. Семенов, С. Н. Занько, Т. И. Дмитраченко. – Беларусь : Витебский гос. мед. Университет, 2008. – 84 с.
14. Хаца І. І. Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики папіломавірусної інфекції у жінок / І. І. Хаца, Ю. В. Андрашко // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2009. – № 1. – С. 26–31.
15. Степаненко Р. Л. Генітальна папіломавірусна інфекція : сучасний стан проблеми та перспективи її розв'язання / Р. Л. Степаненко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2009. – № 2. – С. 88–105.
16. Геряк С. М. Папіломавірусна інфекція як хвороба XXI століття: сучасні підходи до ведення пацієнтів / С. М. Геряк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2011. – № 5. – С. 45–50.
17. Давидян О. В. Репродуктивное здоровье женского населения как медико-социальная проблема / О. В. Давидян, К. В. Давидян // *Молодой ученый*. – 2011. – Т.2, № 2. – С. 152–153.
18. Мелехова Н. Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции: монография / Н. Ю. Мелехова. – Смоленск, 2008. – 46 с.
19. Коротич С. Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С. Є. Коротич // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 4. – С. 28.
20. Дудченко А. А. Вплив TORCH-інфекцій на репродуктивну функцію жінок / А. А. Дудченко, М. О. Дудченко // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2006. – № 4. – С. 119–120.
21. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice / WHO, 2010.
22. Certain type of chronic lung disease of newborns is associated with *Ureaplasma urealyticum* infection in utero / Y. Honma, Y. Yada, N. Takahashi [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2007. – Vol. 49(4). – P. 479–484.
23. Волков Т. А. Мікрофлора піхви у жінок репродуктивного віку в нормі і при різній патології (огляд літератури / Т. А. Волков, Г. М. Большакова // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2009. – № 1 ([www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm)). – 23 с.
24. Туркевич О. Ю. Комплексне лікування жінок з бактеріальним вагінозом на тлі герпесвірусної та папіломавірусної інфекції з урахуванням стану піхвового мікробіоценозу та імунологічного статусу хворих / О. Ю. Туркевич // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2011. – № 1 (40). – С. 89–96.
25. Супоницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии / М. В. Супоницкий. – М, 2005. – С. 376.
26. Шелковая Н. Г. Микробиологические аспекты вагинального кандидоза / Н. Г. Шелковая // *Здоров'я України*. – 2007. – № 22. – С. 53–56.
27. Горяева Я. С. Микробиоценоз влагалища у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией : матер. Международной научно-практической конференции “Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее”. – М., 2008. – С. 29–30.
28. Никоненко А. Г. Слизистые оболочки – важный участок защитного барьера организма / А. Г. Никоненко // *Здоров'я України*. – 2006. – № 5(114). – С. 36–37.
29. Adherence of *Lactobacillus rispensis* to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection / L. Kwok, A. E. Stapleton, W. E. Stamm [et al.] // *J.Urol.* – 2006. – № 176(5). – P. 2050–2054.
30. Бондарюк Н. Д. Нормальна мікрофлора порожнини піхви та її зміни в жінок в різні вікові періоди / Н.Д. Бондарюк // *Буковинський медичний вісник*. – 2007. – № 4(11). – С. 128–131.
31. Engberts M. K. Symptomatic candidiasis: Using self sampled vaginal smears to establish the presence of *Candida*, *Lactobacilli* and *Gardnerella vaginalis* / M. K. Engberts, M. E. Boon // *Diagn Cytopathol.* – 2008. Vol. 35 (10). – P. 635–639.
32. Bacterial Vaginosis Among Pregnant Women / F. Kirakoya-Samadoulougou, N. Nagot, M.-C. Defer [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2008. – № 35 (12). – P. 985–989.

Отримано 12.04.12

Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

## ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СИРОВАТКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПІДГОТОВКИ ДО ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН-ЦИТРАТОМ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ

ДИНАМІКА ГОРМОНІВ СИРОВАТКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗАЛЕЖНО ВІД СХЕМИ ПІДГОТОВКИ ДО ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН-ЦИТРАТОМ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ГІПЕРАНДРОГЕННОЮ АНОВУЛЯЦІЄЮ – У статті наведено результати вивчення динаміки гормонів сироватки периферичної крові залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією. Зроблено висновок, що у пацієнок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією є доцільним застосування флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу, а в пацієнок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією – флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу і 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу один раз на добу.

ДИНАМІКА ГОРМОНОВ СЫВОРОТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ПОДГОТОВКИ К ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ КЛОМИФЕН-ЦИТРАТОМ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАНДРОГЕННОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ – В статье приведены результаты изучения динамики гормонов сыворотки периферической крови в зависимости от схемы подготовки к овариальной стимуляции кломифен-цитратом у женщин с хронической гиперандрогенной ановуляцией. Сделан вывод, что у пациенток с нормогонадотропной гиперандрогенной ановуляцией целесообразно применение флютафарма в дозе 0,25 г трижды в день, а у пациенток с гипергонадотропной гиперандрогенной ановуляцией – флютафарма в дозе 0,25 г трижды в день и 2 мг ципротерона ацетата+35 мкг этинилэстрадиола один раз в сутки.

DYNAMICS OF HORMONES IN THE BLOOD SERUM DEPENDING ON CIRCUIT TRAINING TO OVARIAN STIMULATION CLOMIPHENE CITRATE IN WOMEN WITH CHRONIC HYPERANDROGENIC ANOVULATION – The article adduces the results of study of the dynamics of hormones in the blood serum, depending on training schemes to ovarian stimulation clomiphene citrate in women with hyperandrogenic chronic anovulation. It is concluded that in patients with normahonadotrophic hyperandrogenic anovulation is appropriate application of flyutafarm in a dose of 0,25 g three times a day, and in patients with hyperhonadotrophic hyperandrogenic anovulation – use of flyutafarm in a dose of 0,25 g three times a day and 2 mg cyproterone acetate+35 ethynilestradiol mg once a day.

**Ключові слова:** хронічна гіперандрогенна ановуляція, оваріальна стимуляція, гонадотропіни, андрогени, флютафарм, ципротерону ацетат+ етинилестрадіол.

**Ключевые слова:** хроническая гиперандрогенная ановуляция, овариальная стимуляция, гонадотропины, андрогены, флютафарм, ципротерона ацетат+этинилэстрадиол.

**Key words:** chronic hyperandrogenic anovulation, ovarian stimulation, gonadotropins, androgens, flyutafarm, cyproterone acetate + ethynilestradiol.

**ВСТУП** Функціональна гіперандрогенія досить широко поширена в жіночій популяції і призводить до низки патологічних змін – від косметичних вад (гірсутизм, андрогенна алопеція, себорея) до синдрому полікістозних яєчників із притаманними йому ускладненнями, зокрема порушенням менструальних циклів, ановуляторним безпліддям, метаболічним синдромом тощо [3–5, 8, 10–12].

Для реалізації жіночої репродуктивної функції застосовують хірургічні втручання (кліноподібна резекція та дринінг) або стимуляцію кломіфеном, інгібіторами ароматази, препаратами гонадотропних гормонів, при невдачах призначають допоміжні репродуктивні технології [1, 6, 7, 13].

Хронічна гіперандрогенна ановуляція (ХГА) зменшує ймовірність успіху контрольованої оваріальної стимуляції. Тому продовжуються пошуки шляхів її вдосконалення. У комплексному лікуванні хронічної гіперандрогенної ановуляції застосовують, зокрема, комбіновані оральні контрацептиви, особливо такі, до складу яких входять синтетичні прогестини з антиандрогенними властивостями – ципротерону ацетат, дієногест. У відділі ендокринології репродукції та адаптації ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України” під керівництвом чл.-кор. НАН і НАМН України, проф. О. Г. Резнікова було експериментально обґрунтовано доцільність використання нестероїдного антиандрогенного засобу флютаміду (флютафарму) для подолання андрогенної блокади яєчників [2, 9]. Після проведення клінічних випробувань під керівництвом професорів Т. Ф. Татарчук (ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ”) і В. Я. Голоти (Національний медичний університет імені О. О. Богомольця) розширено терапевтичні показання до застосування флютафарму, а саме для нормалізації менструальної функції у жінок з ХГА. Ми припустили, що подолання андрогенної блокади овуляції за допомогою нестероїдних антиандрогенів, наприклад флютаміду, якому не притаманна супутня гормональна дія, дасть можливість підвищити ефективність контрольованої оваріальної стимуляції при ановуляторному безплідді гіперандрогенного походження.

Метою дослідження стало вивчення динаміки гормонів сироватки периферичної крові залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 565 безплідних жінок із хронічною гіперандрогенною ановуляцією (група ХГА), які були рандомізовані у дві групи: група Г (“гіпергонадотропна”) – 354 жінки з рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) понад референсну межу – 11,6 мМО/л, група Н (“нормогонадотропна”) – 211 жінок з рівнем ЛГ менше 11,6 мМО/л. У групах Н і Г виділені групи Н1, Н2, Н3 і Г1, Г2, Г3. Перед стимуляцією кломіфен-цитратом жінки групи Н1 отримували 3 місяці флютафарм по 0,25 г тричі на добу; групи Г1 – флютафарм по 0,25 г тричі на добу в поєднанні з 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу 1 раз на добу; груп Г2 і Н2 – 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинилестрадіолу 1 раз на добу; Г3 і Н3 – отримувалися дієти й не одержували антиандрогенів.

Контрольну групу К склали 50 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок з рівнями гонадотропних гормонів і тестостерону в межах референсних значень, без наявності гірсутизму.

Кров для визначення гормонів забирали на 2–3 день менструального циклу, центрифугували при 3000 обертів. Сироватку крові заморожували та зберігали при -20 °С. Гормони сироватки крові визначали методом імуноферментного твердофазного аналізу за допомогою стандартних наборів “DRG Diagnostics” і “Bioserv” (Німеччина).

Одержані результати обробляли на EOM типу IBM PC з застосуванням електронної таблиці “Microsoft Excel” і методів аналітичної статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Усі пацієнтки груп із хронічною гіперандрогенною ановуляцією були обстежені через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (табл. 1–3).

Як видно з таблиці 1, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ЛГ зни-

звився, хоча й невірогідно: у групі Н1 – в 1,10 раза ( $p_d > 0,05$ ,  $p_{H1-K} < 0,0001$ ), Н2 – у 1,31 ( $p_d > 0,05$ ,  $p_{H2-K} < 0,0001$ ), Н3 – в 1,04 ( $p_d > 0,05$ ,  $p_{H3-K} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ЛГ у пацієнок групи Н2 був меншим за такий у групі Н1 в 1,17 ( $p_{H1H2} < 0,009$ ) і за такий у групі Н3 – в 1,30 раза ( $p_{H2H3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,11 ( $p_{H1H3} < 0,02$ ). Серед жінок з гіперогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ЛГ у групі Г1 знизився в 2,21 раза ( $p_r < 0,0001$ ,  $p_{G1-K} < 0,0001$ ), Г2 – у 1,28 ( $p_r < 0,0001$ ,  $p_{G2-K} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,01 ( $p_d > 0,05$ ,  $p_{G3-K} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ЛГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 у 1,67 ( $p_{G1G2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – у 2,28 раза ( $p_{G1G3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3 – в 1,30 ( $p_{G2G3} < 0,0001$ ).

Вірогідного зростання рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) серед жінок з нормогонадотроп-

**Таблиця 1. Динаміка рівнів сироваткових гонадотропнів у обстежених пацієнок на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (M ± m)**

Група	Час обстеження відносно лікування	ЛГ, мМО/л	ФСГ, мМО/л	ЛГ/ФСГ
Н1, n=72	до	8,24±0,23 <sup>к,Г1</sup>	3,84±0,16 <sup>Г1</sup>	2,59±0,21 <sup>к</sup>
	після	7,52±0,30 <sup>к,Н2,Н3,Г1</sup>	4,05±0,12 <sup>Н2,Г1</sup>	1,96±0,09 <sup>к,Н2,Н3,Г1,д</sup>
Н2, n=72	до	8,43±0,06 <sup>к,Г2</sup>	3,61±0,11 <sup>Г2</sup>	2,51±0,08 <sup>к</sup>
	після	6,44±0,26 <sup>к,Н1,Н3,Г2</sup>	4,92±0,18 <sup>к,Н1,Н3</sup>	1,44±0,09 <sup>Н3,Г2,д</sup>
Н3, n=67	до	8,70±0,17 <sup>к,Г3</sup>	3,71±0,14 <sup>Г3</sup>	2,62±0,13 <sup>к</sup>
	після	8,38±0,14 <sup>к,Н1,Н2,Г3</sup>	3,81±0,11 <sup>Н2,Г3</sup>	2,32±0,08 <sup>к,Н1,Н2,Г3,д</sup>
Г1, n=120	до	13,57±0,17 <sup>к,Н1</sup>	4,68±0,14 <sup>к,Н1</sup>	3,22±0,10 <sup>к</sup>
	після	6,14±0,28 <sup>к,Г2,Г3,Н1,д</sup>	5,91±0,17 <sup>к,Г2,Г3,Н1,д</sup>	1,13±0,06 <sup>к,Г2,Г3,Н1,д</sup>
Г2, n=124	до	13,76±0,10 <sup>к,Г1,Г3,Н2</sup>	4,52±0,08 <sup>к,Н2</sup>	3,19±0,07 <sup>к</sup>
	після	10,77±0,22 <sup>к,Н2,д</sup>	4,92±0,14 <sup>к,Г1,д</sup>	2,44±0,09 <sup>к,Г1,Г3,Н2,д</sup>
Г3, n=110	до	14,08±0,28 <sup>к,Н3</sup>	4,57±0,13 <sup>к,Н3</sup>	3,20±0,09 <sup>к</sup>
	після	13,99±0,33 <sup>к,Г1,Г2,Н3</sup>	4,84±0,12 <sup>к,Г1,Г2,Н3</sup>	3,04±0,09 <sup>к,Г1,Г2,Н3</sup>
К, n=50		4,84±0,15	3,70±0,15	1,47±0,03

Примітки: 1. н, н1, н2, н3, г, г1, г2, г3, к – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ( $p < 0,05$ );  
2. д – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2. Рівні сироваткових андрогенів на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом (M ± m)**

Група	Час обстеження відносно лікування	T <sub>заг</sub> , нмоль/л	T <sub>в</sub> , пмоль/л	АС, нмоль/л	ДГТ, нмоль/л
Н1, n=72	до	2,75±0,22 <sup>к</sup>	14,79±0,70 <sup>к</sup>	11,60±0,63 <sup>к,Г1</sup>	1,40±0,08 <sup>к,Г1</sup>
	після	2,07±0,16 <sup>к,Н3,д</sup>	8,88±0,70 <sup>к,Н3,д</sup>	8,97±0,37 <sup>Н3,д</sup>	0,73±0,04 <sup>к,Н2,Н3,д</sup>
Н2, n=72	до	2,81±0,11 <sup>к</sup>	14,97±0,46 <sup>к,Н3</sup>	11,48±0,67 <sup>к,Г2</sup>	1,38±0,08 <sup>к,Г2</sup>
	після	2,03±0,15 <sup>к,Н3</sup>	8,66±0,46 <sup>к</sup>	7,87±0,34 <sup>Н3</sup>	1,06±0,06 <sup>к,Н1,Н3,Г2</sup>
Н3, n=67	до	2,93±0,11 <sup>к</sup>	14,30±0,62 <sup>к,Н1,Н2</sup>	11,31±0,57 <sup>к,Г3</sup>	1,36±0,07 <sup>к,Г</sup>
	після	2,88±0,11 <sup>к,Н1,Н2</sup>	13,62±0,62 <sup>к</sup>	12,51±0,57 <sup>к,Н1,Н2,Г3</sup>	1,41±0,07 <sup>к,Н2,Г3</sup>
Г1, n=120	до	3,25±0,27 <sup>к</sup>	15,63±0,83 <sup>к</sup>	14,58±0,69 <sup>к,Н1</sup>	1,76±0,081 <sup>к,Н</sup>
	після	1,82±0,08 <sup>Г2,Г3,д</sup>	8,31±0,83 <sup>Г3,д</sup>	7,93±0,28 <sup>Г3,д</sup>	0,82±0,04 <sup>к,Г2,Г3,д</sup>
Г2, n=124	до	3,23±0,17 <sup>к</sup>	15,62±0,46 <sup>к</sup>	13,19±0,49 <sup>к,Н2,д</sup>	1,62±0,062 <sup>к,Н2</sup>
	після	2,32±0,11 <sup>к,Г1,Г3,д</sup>	9,50±0,46 <sup>к,Г3,д</sup>	8,60±0,24 <sup>Г3</sup>	1,29±0,05 <sup>к,Г1,Г3,Н2,д</sup>
Г3, n=110	до	3,22±0,18 <sup>к</sup>	15,37±0,52 <sup>к</sup>	13,25±0,21 <sup>к,Н3,д</sup>	1,68±0,04 <sup>к,Н3</sup>
	після	3,18±0,18 <sup>к,Г1,Г2</sup>	14,35±0,52 <sup>к,Г1,Г2</sup>	14,30±0,21 <sup>к,Г1,Г2,Н3</sup>	1,64±0,04 <sup>к,Г1,Г2,Н3</sup>
К, n=50		1,53±0,10	6,57±0,44	7,98±0,49	0,43±0,02

Примітки: 1. н, н1, н2, н3, г, г1, г2, г3, к – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ( $p < 0,05$ );  
2. д – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3. Рівні сироваткових андрогенів та стероїдзв'язувального протеїну на 2–3 день менструального циклу залежно від схеми підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом ( $M \pm m$ )**

Група	Час обстеження відносно лікування	3 $\alpha$ -ДГАС, мкг/л	ДГЕАС, мкмоль/л	СЗП, нмоль/л
Н1, n=72	до	4,90 $\pm$ 0,20 <sup>к,Г1</sup>	8,54 $\pm$ 0,43 <sup>к,Г1</sup>	30,13 $\pm$ 0,74 <sup>к</sup>
	після	2,66 $\pm$ 0,11 <sup>н2,н3,Г1,д</sup>	4,74 $\pm$ 0,24 <sup>к,н3,Г1,д</sup>	33,63 $\pm$ 0,74 <sup>к,н2,н3,Г1,д</sup>
Н2, n=72	до	4,58 $\pm$ 0,18 <sup>к,Г2</sup>	9,07 $\pm$ 0,50 <sup>к,Г2</sup>	30,95 $\pm$ 0,78 <sup>к</sup>
	після	3,47 $\pm$ 0,13 <sup>к,н1,н3</sup>	5,30 $\pm$ 0,29 <sup>к,н3,Г2</sup>	76,55 $\pm$ 2,44
Н3, n=67	до	4,60 $\pm$ 0,19 <sup>к,Г3</sup>	8,44 $\pm$ 0,49 <sup>к,Г3</sup>	29,55 $\pm$ 0,75 <sup>к,Г2</sup>
	після	4,63 $\pm$ 0,19 <sup>к,н1,н2</sup>	7,64 $\pm$ 0,49 <sup>к,н1,н2,Г3</sup>	29,70 $\pm$ 0,75 <sup>к,н1,н2</sup>
Г1, n=120	до	3,87 $\pm$ 0,24 <sup>к,н</sup>	7,22 $\pm$ 0,27 <sup>к,н1</sup>	30,34 $\pm$ 0,55 <sup>к</sup>
	після	1,82 $\pm$ 0,11 <sup>к,Г2,н1,д</sup>	3,61 $\pm$ 0,14 <sup>к,Г3,н1,д</sup>	78,61 $\pm$ 1,78 <sup>Г2,Г3,н1,д</sup>
Г2, n=124	до	4,07 $\pm$ 0,17 <sup>к,н2</sup>	7,35 $\pm$ 0,27 <sup>к,н2</sup>	29,67 $\pm$ 0,46 <sup>к</sup>
	після	3,15 $\pm$ 3,15 <sup>Г1,д</sup>	4,08 $\pm$ 0,15 <sup>к,Г3,н2,д</sup>	69,30 $\pm$ 1,39 <sup>к,Г1,Г2,н2,д</sup>
Г3, n=110	до	4,11 $\pm$ 0,20 <sup>к,н3</sup>	7,27 $\pm$ 0,283 <sup>к,н3</sup>	29,62 $\pm$ 0,52 <sup>к</sup>
	після	4,16 $\pm$ 0,20 <sup>к,Г1,Г2</sup>	6,17 $\pm$ 0,28 <sup>Г1,Г2,н3</sup>	29,74 $\pm$ 0,52 <sup>к,Г1,Г3</sup>
К, n=50		2,91 $\pm$ 0,07	6,26 $\pm$ 0,30	85,50 $\pm$ 5,82

Примітки: 1.<sup>к, н, н1, н2, н3, Г, Г1, Г2, Г3, к</sup> – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н, Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3, К ( $p < 0,05$ );  
2.<sup>д</sup> – вірогідна статистична різниця з показниками груп Н1, Н2, Н3, Г1, Г2, Г3 до лікування ( $p < 0,05$ ).

ною гіперандрогенною ановуляцією через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом не відбулося, але вміст ФСГ у пацієнток групи Н2 перевищував такий у групі Н1 у 1,21 раза ( $p_{н1-н2} < 0,0001$ ) й у групі Н3 – у 1,29 раза ( $p_{н2-н3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,06 ( $p_{н1-н3} > 0,05$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ФСГ у групі Г1 зріс в 1,26 раза ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г1-к} < 0,0001$ ), Г2 – в 1,09 ( $p_{д} < 0,02$ ,  $p_{Г2-к} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,03 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{Г3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ФСГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був більшим за такий у групі Г2 в 1,20 ( $p_{Г1-Г2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – в 1,22 раза ( $p_{Г1-Г3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – не відрізнявся ( $p_{Г2-Г3} > 0,05$ ).

Проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією призвело до зниження коефіцієнта ЛГ/ФСГ у групі Н1 в 1,32 раза ( $p_{д} < 0,007$ ,  $p_{н1-к} < 0,0006$ ), Н2 – в 1,74 ( $p_{д} < 0,05$ ,  $p_{н2-к} < 0,05$ ), Н3 – коефіцієнт ЛГ/ФСГ не змінився ( $p_{д} < 0,05$ ,  $p_{н3-к} < 0,0001$ ), тобто був найменшим у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ у пацієнток групи Н2 був нижчим за такий у групі Н1 в 1,36 ( $p_{н1-н2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Н3 – в 1,61 раза ( $p_{н2-н3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,21 ( $p_{н1-н3} < 0,003$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією коефіцієнт ЛГ/ФСГ у групі Г1 зменшився в 2,85 раза ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г1-к} < 0,007$ ), Г2 – в 1,31 ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г2-к} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,05 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{Г3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був нижчим за такий у групі Г2 у 2,16 ( $p_{Г1-Г2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – у 2,69 раза ( $p_{Г1-Г3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,25 ( $p_{Г1-Г3} < 0,0001$ ).

Як видно з таблиці 2, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень загального тестостерону ( $T_{заг}$ ) знизився у групі Н1 в 1,33 раза ( $p_{д} < 0,02$ ,  $p_{н1-к} < 0,006$ ), Н2 – в 1,38 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{н2-к} < 0,008$ ), Н3 – в 1,02 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{н3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст  $T_{заг}$  у пацієнток групи Н2 не відрізнявся від такого у групі Н1 ( $p_{н1-н2} > 0,05$ ) і був меншим за такий у групі Н3 – в 1,30 раза ( $p_{н2-н3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – меншим в 1,39 ( $p_{н1-н3} < 0,0001$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень  $T_{заг}$  у групі Г1 знизився в 1,79 раза ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г1-к} < 0,03$ ), Г2 – в 1,39 ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г2-к} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,01 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{Г3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст  $T_{заг}$  через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,27 ( $p_{Г1-Г2} < 0,0003$ ) і за такий у групі Г3 – в 1,75 раза ( $p_{Г1-Г3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,37 ( $p_{Г1-Г3} < 0,0001$ ).

Рівень вільного тестостерону ( $T_{в}$ ) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,67 раза ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{н1-к} < 0,005$ ), Н2 – в 1,73 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{н2-к} < 0,0007$ ), Н3 – в 1,05 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{н3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу.

Вміст  $T_{в}$  у пацієнток групи Н2 не відрізнявся від такого у групі Н1 ( $p_{н1-н2} > 0,05$ ) і був меншим за такий у групі Н3 в 1,57 раза ( $p_{н2-н3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,53 ( $p_{н1-н3} < 0,02$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень  $T_{в}$  у групі Г1 знизився в 1,88 раза ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г1-к} > 0,05$ ), Г2 – в 1,64 ( $p_{д} < 0,0001$ ,  $p_{Г2-к} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,07 ( $p_{д} > 0,05$ ,  $p_{Г3-к} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнток, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст  $T_{в}$  через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнток групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,14 ( $p_{Г1-Г2} > 0,05$ ) і за



такий у групі Г3 – в 1,73 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,51 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

Рівень андростендіону (АС) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,29 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0005$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Н2 – в 1,46 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), у групі Н3 – підвищився в 1,11 раза ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто найбільше зменшився у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст АС у пацієнок групи Н2 був нижчим за такий у групі Н1 в 1,14 ( $p_{r1-r2} < 0,04$ ) і за такий в групі Н3 – у 1,59 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,39 ( $p_{r1-r3} < 0,02$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень АС у групі Г1 знизився в 1,84 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Г2 – в 1,53 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), у групі Г3 – підвищився в 1,08 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0006$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто був найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст АС через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був нижчим за такий у групі Г2 в 1,14 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ) і за такий у групі Г3 – в 1,80 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,66 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

Рівень дигідротестостерону (ДГТ) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,92 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Н2 – в 1,30 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Н3 – в 1,04 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм. Вміст ДГТ у пацієнок групи Н1 був меншим за такий у групі Н2 в 1,45 ( $p_{r1-r2} < 0,009$ ) і за такий у групі Н3 – в 1,93 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,33 ( $p_{r1-r3} < 0,0003$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ДГТ у групі Г1 знизився у 2,15 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Г2 – в 1,26 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,02 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ДГТ через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,57 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – у 2,00 рази ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,27 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

Як видно з таблиці 3, серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень  $3\alpha$ -діол глюкороніду андростендіолу ( $3\alpha$ -ДГАС) знизився у групі Н1 в 2,32 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Н2 – в 1,32 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0004$ ), у групі Н3 – не змінився ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто був найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм. Вміст  $3\alpha$ -ДГАС у пацієнок групи Н1 був нижчим за такий у групі Н2 в 1,30 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Н3 – в 1,74 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,33 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень  $3\alpha$ -ДГАС у групі Г1 знизився у 2,13 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Г2 – в 1,29 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Г3 – не змінився ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто був мінімальним у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст  $3\alpha$ -ДГАС через 3

місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,73 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – у 2,29 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,32 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

Рівень дегідроепіандростерону (ДГЕАС) серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією знизився у групі Н1 в 1,80 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Н2 – в 1,71 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,03$ ), Н3 – не змінився ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,02$ ), тобто став найменшим у пацієнок, які отримували флютафарм.

Вміст ДГЕАС у пацієнок групи Н1 був меншим за такий у групі Н2 в 1,12 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ) і за такий у групі Н3 – в 1,61 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Н2, порівняно з Н3, – в 1,44 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень ДГЕАС у групі Г1 знизився у 2,00 рази ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Г2 – в 1,80 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Г3 – в 1,18 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), тобто найбільше у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст ДГЕАС через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був меншим за такий у групі Г2 в 1,13 ( $p_{r1-r2} < 0,03$ ) і за такий у групі Г3 – в 1,71 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – в 1,51 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

Рівень СЗП серед жінок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією підвищився у групі Н1 в 1,12 раза ( $p_{r1-r2} < 0,002$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), Н2 – у 2,47 ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Н3 – не змінився ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто був найбільшим у пацієнок, які отримували 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст СЗП у пацієнок групи Н2 був більшим за такий у групі Н1 у 2,28 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Н3 – у 2,58 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Н1, порівняно з Н3, – в 1,11 ( $p_{r1-r3} < 0,0003$ ). Серед жінок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією рівень СЗП у групі Г1 став вищим у 2,59 раза ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} > 0,05$ ), Г2 – у 2,34 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ,  $p_{r1-r3} < 0,007$ ), Г3 – не змінився ( $p_{r1-r2} > 0,05$ ,  $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), тобто став найбільшим у пацієнок, які отримували флютафарм+2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу. Вміст СЗП через 3 місяці від початку проведення підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок групи Г1 був вищим за такий у групі Г2 в 1,13 ( $p_{r1-r2} < 0,0001$ ) і за такий у групі Г3 – у 2,64 раза ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ), у групі Г2, порівняно з Г3, – у 2,33 ( $p_{r1-r3} < 0,0001$ ).

**ВИСНОВКИ** Проведенні підготовки до оваріальної стимуляції кломіфен-цитратом у пацієнок з нормогонадотропною гіперандрогенною ановуляцією є доцільним застосування флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу, яке призводить до зниження коефіцієнта ЛГ/ФСГ в 1,32 раза ( $p < 0,007$ ),  $T_{зар}$  – в 1,33 ( $p < 0,02$ ),  $T_b$  – в 1,67 ( $p < 0,0001$ ), АС – в 1,29 ( $p < 0,0005$ ), ДГТ – в 1,92 ( $p < 0,0001$ ),  $3\beta$ -ДГАС – у 2,32 ( $p < 0,0001$ ), ДГЕАС – в 1,80 ( $p < 0,0001$ ), підвищення рівня СЗП в 1,12 раза ( $p < 0,002$ ), а в пацієнок з гіпергонадотропною гіперандрогенною ановуляцією – флютафарму в дозі 0,25 г тричі на добу і 2 мг ципротерону ацетату+35 мкг етинілестрадіолу один раз на добу, яке призводить до зниження рівня ЛГ у 2,21 раза ( $p < 0,0001$ ),

підвищення вмісту ФСГ у 1,26 ( $p < 0,0001$ ), зменшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ у 2,85 ( $p < 0,0001$ ), концентрації  $T_{\text{заг}}$  – в 1,79 ( $p < 0,0001$ ),  $T_{\text{в}}$  – в 1,88 ( $p < 0,0001$ ), АС – в 1,84 ( $p < 0,0001$ ), ДГТ – у 2,15 ( $p < 0,0001$ ), ЗБ-ДГАС – у 2,13 ( $p < 0,0001$ ), ДГЕАС – в 2,00 ( $p < 0,0001$ ), підвищення вмісту СЗПу у 2,59 разів ( $p < 0,0001$ ).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 (39). – С. 219.
2. Експериментальна терапія порушень статеві циклічності у щурів з гіперандрогенією / [Тарасенко Л. В., Носенко Н. Д., Сініцин П. В., Резніков О. Г.] // Клін. експ. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 140–142.
3. Калугина Л. В. Опыт лечения СПКЯ / Л. В. Калугина, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 74–78.
4. Козуб М. І. Вплив супутньої гінекологічної патології на ефективність лапароскопічного лікування пацієнок з СПКЯ / М. І. Козуб, М. П. Сокол, М. М. Козуб // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 58.
5. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины / [Татарчук Т. Ф., Ганжий И. Ю., Березовская Е. И., Шевчук Т. В.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6. – С. 147–151.
6. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения / [Резніков А. Г., Сініцин П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. І.] // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 50–53.
7. Носенко О. М. Оцінка ефективності відновлення репродуктивної функції при призначенні кломіфен-цитрату після хірургічної стимуляції овуляції у пацієнок з кломіфен-резистентною формою СПКЯ / О. М. Носенко, Г. М. Яковець // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 24–32.
8. Пищулин А. А. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза [Текст] / А. А. Пищулин, А. В. Бутов, О. В. Удовиченко // Гинеколог : Научно-практический журнал. – 2005. – № 5. – С. 17–27.
9. Пат. 29025 А, А61К31/165 Спосіб лікування ендокринного безпліддя / Резніков О. Г., Сініцин П. В.; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, UA). – 16.10.00.
10. Alterations of folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome / V. A. Sander, M. B. Hapon, L. Sncaro [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2011. – № 124 (1-2). – P. 58–64.
11. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome / O. Gluszk, U. Stopinska-Gluszk, P. Glinicki [et al.] // ISRN Endocrinol. – 2012. – 2012. – P. 569–862.
12. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up / M. Hudcová, J. Holte, M. Olovsson [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1271–1274.
13. Women with oligo-/amenorrhoea and polycystic ovaries have identical responses to GnRH stimulation regardless of their androgen status: comparison of the Rotterdam and Androgen Excess Society diagnostic criteria / K. C. Lewandowski, A. Cajdler-Luba, M. Bienkiewicz, A. Lewinski // Neuro Endocrinol. Lett. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 847–856.

Отримано 07.08.12

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.127-007.17:577.175.5-06:616.314.17-008.1]-092.9

©І. Р. Мисула, І. О. Суховолець

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАРОДОНТИТУ В ТВАРИН З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАРОДОНТИТУ В ТВАРИН З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ – У роботі розглянуто перебіг запальної реакції в тканинах пародонта тварин при одночасному її перебігу з адреналіновою кардіоміопатією. Вивчено зміни загального та біохімічного аналізу крові, визначення показників антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та місцевого імунітету. Отримані результати свідчать, що перебіг пародонтиту на тлі адреналінової міокардіодистрофії характеризується прогресивним наростанням змін активності біохімічних процесів у всі терміни експерименту і на 7 добу ці зміни залишаються значними.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ ПАРОДОНТИТА У ЖИВОТНЫХ З АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ – В работе рассмотрено течение воспалительной реакции в тканях пародонта животных при одновременном ее сочетании с адреналиновой кардиомиопатией. Изучено изменения общего и биохимического анализа крови, определение показателей антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и местного иммунитета. Результаты показывают, что течение пародонтита на фоне кардиомиопатии характеризуется прогрессирующим нарастанием изменений активности биохимических процессов во все сроки эксперимента и на 7 сутки эти изменения остаются значительными.

FEATURES OF PARODONTITIS COURSE IN ANIMALS WITH ADRENALINE CARIOMYOPATHY – In this work the course of inflammation reaction in parodontium tissues in combination with adrenaline cardiomyopathy was examined. There were studied the changes in general and biochemical blood analysis, endogenous intoxication and local immunity. The results showed us that the course of parodontitis in combination with adrenaline cardiomyopathy characterized by progressive increase of variations of biochemical process activity at the all stages of experiment, and this changes stay considerable at the seventh day of the study.

**Ключові слова:** експериментальний пародонтит, адреналінова кардіоміопатія, ендогенна інтоксикація, імунна система.

**Ключевые слова:** экспериментальный пародонтит, адреналиновая кардиомиопатия, эндогенная интоксикация, иммунная система.

**Key words:** experimental parodontitis, adrenaline cardiomyopathy, endogenous intoxication, immunity.

**ВСТУП** Захворювання пародонта є актуальною проблемою сучасної медицини. З огляду статистики, частота цих захворювань у людей 40 років становить 60 %, а в старших 40 років – 100 %. За даними інших авторів, у середньому по Україні захворюваність тканин пародонта у віці 15–35 років складає 74 %. М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко зазначають, що втрату зубів при пародонтиті спостерігають в 4–6 рази частіше, ніж при карієсі та його ускладненнях, а за даними ВООЗ (Женева, 2003 р.), поширеність захворювань пародонта є високою серед усіх груп населення, а основний приріст показника захворюваності спостерігають у віці 25–44 роки [4, 11].

Відомо, що у 90–100 % випадків пародонтит поєднується з іншими захворюваннями, що, у свою чергу, формує три моделі взаємовпливу: прояви патологічних змін з боку пародонта при захворюваннях інших органів і систем, одночасний і об'єднаний перебіг, а також клінічні зміни інших систем, що виникли внаслідок захворювань пародонта. Особливо важливо дослідити взаємовплив пародонтиту і захворювань органів кровообігу.

Із статистичних даних видно, що за частотою виникнення перше місце в Україні займають хвороби кровообігу, які становлять 25,9 % і є однією з основних причин смертності. Фактично в кожного четвертого пацієнта в Україні діагностують серцево-судинну патологію (М. І. Лугай та ін., 2002 р.). Детальне вивчення поєднання цих патологій та основних патофізіологічних змін в організмі при їх поєднаному перебігу є важливим для вчасної діагностики та формування нових, сучасних та більш ефективних підходів до їх лікування [3, 6, 9].

Однією з моделей пошкодження міокарда є адреналінова міокардіодистрофія. Цю модель ми використали у нашій роботі.

Метою даного дослідження стало виявити на основі біохімічних показників крові особливості перебігу пародонтиту в тварин з адреналіновою міокардіодистрофією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на 28 білих щурах різної статі масою 170–200 г, яких утримували в звичайних умовах та на стандартному раціоні віварію і в подальшому використовували в експерименті відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними (Ю. М. Кожем'якін та співавт., 2002 р.) та положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [5]. Тварин поділили на дві групи – контрольну й основну. Основну групу поділено ще на три підгрупи залежно від термінів виведення з експерименту.

Для проведення експерименту тварин відсаджували на 1 добу, виключивши будь-яку їжу і залишивши тільки воду. Під наркозом у тварин скальпелем порушували зубоясенне з'єднання в ділянці нижніх зубів з розсіканням ясенного сосочка на оральну і вестибулярну частини та відшаровували їх гладилкою. Потім шовковою лігатурою восьмиподібно охоплювали шийки зубів на рівні ясен. Для більш надійної фіксації лігатуру підшивали до ясен в двох місцях (з вестибулярної і лінгвальної поверхонь). На 7 добу лігатуру

видаляли (А. І. Воложин, С. І. Виноградова, 1991 р.) [2].

Адреналінове пошкодження міокарда моделювали на 7 добу експерименту шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла (О. О. Маркова, 1998 р.) [10].

Тварин виводили з експерименту через 1 год після моделювання адреналінової кардіоміопатії, на 3 та на 7 доби. Матеріалами досліджень були плазма крові, сироватка крові, цільна кров, слизова оболонка ротової порожнини.

Для характеристики стану тканин пародонта брали до уваги колір, щільність слизової, наявність/відсутність кровоточивості при зондуванні, наявність назубних відкладень, патологічних пародонтальних кишень.

Лабораторні методи включали вивчення змін загального та біохімічного аналізу крові, визначення

показників антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та місцевого імунітету [1, 7, 8, 12, 13].

Статистичну обробку проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Розрахунки проведені з використанням програми statistica-8.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Обстеження піддослідних тварин, у яких пародонтит розвивався на тлі адреналінової міокардіодистрофії виявило виражені ознаки запалення тканин пародонта: значну гіперемію та набряк слизової оболонки в ділянці накладання швів, кровоточивість, наявність твердих та м'яких назубних відкладень, пародонтальні кишень. Зазначені ознаки запалення мали різну вираженість у досліджувальні терміни, значно збільшувались на 3 добу і досягали свого максимуму на 7 добу після введення адреналіну.

Лабораторні дослідження крові тварин, які наведені у таблиці, збіглися з даними обстеження слизової.



Рис. 1. Слизова оболонка тварини з контрольної групи.



Рис. 2. Слизова оболонка тварини з основної групи з вираженими ознаками запалення, 7 доба експерименту.

**Таблиця. Біохімічні зміни в крові тварин з пародонтитом у різні терміни розвитку адреналінової міокардіодистрофії**

Показник	Контроль	Термін дослідження (після введення адреналіну)		
		1 год	3 доба	7 доба
АлАТ, од./л	80,1±1,63	94,4±0,53*	105,5±1,59*	120,9±9,83*
АсАТ, од./л	98,2±0,98	105,5±3,51	201,7±0,72*	247,4±19,60*
МДА, мкмоль/кг	1,43±0,012	4,18±0,018*	4,98±0,015*	5,08±0,021*
ДК, ум.од./г	1,06±0,009	1,34±0,005*	1,53±0,006*	1,67±0,025*
ТК, ум.од./г	1,08±0,006	1,36±0,005*	1,55±0,008*	1,69±0,0258
СОД, ум.од./мг	0,75±0,005	0,21±0,009*	0,47±0,031*	0,65±0,028*
КТ, мккат/кг	0,82±0,007	0,90±0,063	1,91±0,077*	1,26±0,077*
ЦП, мг/л	10,54±0,150	21,52±0,477*	22,57±1,556*	10,33±0,287
IgA, г/л	0,75±0,003	0,93±0,008*	0,92±0,003*	0,94±0,008*
IgM, г/л	0,99±0,001	1,28±0,015*	1,31±0,002*	1,33±0,004*
IgG, г/л	1,74±0,002	2,41±0,256*	2,45±0,041*	2,43±0,007*
Глюкоза, ммоль/л	4,15±0,066	5,23±0,025*	4,58±0,176*	5,38±0,033*

Примітка. – результати достовірні порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ).

Як свідчать дані з таблиці, в експериментальних тварин, у яких пародонтит розвивався на тлі адреналінової міокардіодистрофії прогресивно наростає активність АлАТ і АсАТ. Зокрема, активність АлАТ на 1 год експерименту зросла на 17,9 %, на 3 добу – на 31,7 %, на 7 добу – на 50,9 % порівняно з контролем.

Відповідно, активність АсАТ на 1 год експерименту зросла на 7,4 %, на 3 добу – на 105,3 %, на 7 добу – на 151,9 % порівняно з контролем.

На тлі зростання активності АлАТ і АсАТ відмічають паралельне підвищення активності перекисного окиснення ліпідів у крові. Зокрема, рівень малонового

діальдегіду на 1 год експерименту зріс у 2,9 раза, на 3 добу – в 3,5 раза, на 7 добу – в 3,6 раза порівняно з контролем. Рівень ДК і ТК теж підвищився практично на однакову величину і на 1 год експерименту зріс у 1,3 раза, на 3 добу – в 1,4 раза, на 7 добу – в 1,6 раза порівняно з контролем.

Показники антиоксидантної системи змінювалися різноспрямовано, зокрема активність СОД зменшувалася, тоді як активність каталази та вміст церулоплазміну зростали і ці зміни носили хвилеподібний характер.

Отримані дані свідчать, що в експериментальних тварин на тлі активації ПОЛ відмічають дисбаланс в активності системи антиоксидантів, який є ознакою порушення її діяльності. Врешті антиоксидантна система не справляється з високою активністю перекисного окиснення ліпідів і це призводить до пошкодження клітин, про що свідчить зростання активності АлАТ і АсАТ.

Враховуючи вищезазначене, ми вивчили зміни рівня імуноглобулінів у крові, які тонко реагують на появу пошкоджених клітин. Було виявлено, що рівні IgA, IgM та IgG під час експерименту прогресивно зростали в межах 23–40 %, досягаючи найбільших величин на 7 добу.

Рівень глюкози у крові теж зростав вже з першої години дослідження, досягав максимуму на 7 добу і відрізнявся від контролю у 1,3 раза, що може свідчити про порушення біохімічних процесів, пов'язаних з енергетичним забезпеченням клітин, зокрема аеробного чи анаеробного гліколізу.

Таким чином, отримані результати свідчать, що перебіг пародонтиту на тлі адреналінової міокардіодистрофії характеризується прогресивним наростанням змін активності біохімічних процесів у всі терміни експерименту й на 7 добу ці зміни залишаються значними.

**ВИСНОВКИ** 1. Розвиток пародонтиту на тлі адреналінової міокардіодистрофії супроводжується наростанням в крові ознак пошкодження клітин – зростанням активності перекисного окиснення ліпідів, збільшенням рівнів АлАТ, АсАТ, імуноглобулінів.

2. Активність антиоксидантної системи в експериментальних груп тварин змінюється різноспрямовано, що свідчить про дисбаланс її активності.

3. Максимальні зміни в крові й пародонті експериментальних тварин відмічаються значною мірою на 7 добу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Мир, 1972. – 252 с.
2. Воложин А. І. Патогенез експериментального пародонтиту в кроликів / А. І. Воложин, С. І. Виноградова // Стоматологія. – 1991. – № 4. – С. 10–12.
3. Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 2. – С. 62–63.
4. Захворювання пародонта / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун [та ін.]. – Київ : Медицина, 2008.
5. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей. – Страсбург, 1986.
6. Заболотний Т. Д. Особливості клінічного протікання, комплексне лікування і профілактика захворювань пародонта при серцево-судинній патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук : 14.00.21 / Т. Д. Данилевський. – Київ. мед. ін-т ім. А. А. Богомольця. – К., 1992. – 48 с.
7. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
8. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
9. Лугай М. І. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні / М. І. Лугай, А. П. Дорогий // Нова Медицина. – 2002. – С. 18–21.
10. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль, 1998. – 150 с.
11. Мюллер Х. П. Пародонтологія / Х. П. Мюллер // Пер.с нем. – Львов : ГалДент, 2004. – 256 с.
12. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
13. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Колосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.
14. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д. В. Шмидт, К. В. Шмагель, П. А. Мозговая, О. В. Беляева // Стоматология. – 2008. – Т.87, № 4. – С. 33–38.

Отримано 31.05.12

УДК 616.61:577.1

©А. Я. Велика, В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, І. В. Мацьопа  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

### ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТІОБАРБИТУРАТ-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ ТА ПРОДУКТІВ ОКИСНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ТЛІ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТІОБАРБИТУРАТ-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ ТА ПРОДУКТІВ ОКИСНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ТЛІ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ – На білих нелінійних щурах-самцях було досліджено процеси пероксидного окиснення макромолекул у нирках щурів за умов сольового навантаження при сулемовій нефропатії. З'ясовано зміни вмісту тіобарбітурат-реакційних продуктів та продуктів окисно-модифікованих білків нирок щурів за умов сольового навантаження на тлі сулемової нефропатії. Ми відмітили, що сольове навантаження незалежно чи 3, чи 0,75 % призводить до зростання вмісту ТБК-РП порівняно з водним навантаженням у різних шарах нирок. А дія 0,1 % розчину сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини викликала зростання показників продуктів вільнорадикального окиснення як ліпідів, так і білків при обох видах сольового навантаження відносно контролю.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИОБАРБИТУРАТ-РЕАКЦИОННЫХ ПРОДУКТОВ И ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ НА ФОНЕ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ – На белых нелінійных крысах-самцах было изучено процессы пероксидного окисления макромолекул в почках крыс при солевой нагрузке на фоне сулемовой нефропатии. Исследовано изменения содержания тиобарбитурат-реакционных продуктов и продуктов окислительно-модифицированных белков почек крыс при солевой нагрузке на фоне сулемовой нефропатии. Мы отметили, что солевая нагрузка независимо или 3, или 0,75 % приводит к увеличению содержания ТБК-РП в сравнении с водной нагрузкой в разных слоях почек. А влияние 0,1 % раствора сулеми в дозе 5 мг/кг массы тела животного вызвала увеличение показателей продуктов свободнорадикального окисления как липидов, так и белков при обоих видах солевой нагрузки в сравнении с контролем.

INDEX CHANGES OF THIOBARBITURATE ACID ACTIVE PRODUCTS AND OXI-MODIFIED PROTEINS IN RATS' KIDNEYS IN CASE OF SALT LOADING ON SULEMA NEPHROPATHY BACKGROUND – The processes of molecules peroxide oxidation in rats kidneys in case of sulema (mercurius corrosivus) nephropathy with salt loading were investigated on white male rats'. The content changes of thiobarbiturate acid products and oxi-modified proteins in rats' kidneys in case of salt loading on sulema nephropathy background were found out. It was registered that salt loading of 3 % or 0,75 % led to content increase of TBA-RP in comparison with water loading in different kidneys layers. And effect of 0,1 % sulema (mercurius corrosivus) solution in dose of 5 mg/kg of the body weight of animals caused increased indexes of free radical oxidation products, both lipids and proteins, under both types of salt loading relatively to control.

**Ключові слова:** сольове навантаження, сулема, тіобарбітурат-реакційні продукти, окисно-модифіковані білки, нирки.

**Ключевые слова:** солевая нагрузка, сулема, тиобарбитурат-реакционные продукты, окислительно-модифицированные белки, почки.

**Key words:** salt loading, sulema (mercurius corrosivus), thiobarbiturate acid products, oxi-modified proteins, kidneys.

**ВСТУП** Вільнорадикальне окиснення ліпідів, яке в незначній кількості відбувається в організмі, є життєво

важливою ланкою в регуляції ліпідного складу біомембран і мембранасоційованих ферментів, бере участь у регуляції проникності й транспорті речовин через мембрану, в синтезі простагландинів, лейкотриєнів, тромбоксанів, простациклінів, стероїдних гормонів, метаболізм катехоламінів [1]. За фізіологічних умов рівень пероксидного окиснення ліпідів підтримується завдяки рівновазі про- і антиоксидантів, а вони, у свою чергу, є важливими складовими гомеостазу організму [2]. Вплив на організм ксенобіотиків, токсичних речовин, лікарських препаратів призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення біомембран. Активація ПОЛ викликає значні зміни в клітинному обміні й функції біомембран, є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань, у тому числі й нирок [3, 4]. Відомо, що рання поліуретична стадія сулемової нефропатії супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців і порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію [5, 6]. Дія токсичних речовин різної природи призводить до порушення цілісності клітинної мембрани нирок та активації процесів вільнорадикального окиснення макромолекул [7, 8]. Тому досить цікавим було дослідити процеси пероксидного окиснення макромолекул в нирках щурів за умов сольового навантаження при сулемовій нефропатії.

Метою дослідження стало з'ясувати зміни вмісту тіобарбітурат-реакційних продуктів та продуктів окисно-модифікованих білків нирок щурів за умов сольового навантаження на тлі сулемової нефропатії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою (180±10) г. Тварини перебували в умовах віварію зі сталим температурним та світловим режимом, яких поділили на групи: перша група (n=6) – контрольна (тварини, які не отримували сольового навантаження); друга група (n=6) – тварини, які отримували 3 % сольове навантаження (з розрахунку 3 мл 0,45 % розчину NaCl на 100 г тіла тварини); третя група (n=6) – тварини, яким проводилось 0,75 % сольове навантаження (з розрахунку 0,75 мл 0,45 % розчину NaCl на 100 г тіла тварини); четверта група (n=6) тварин, яким підшкірно вводили 0,1 % розчин сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини [5], через 72 год після інтоксикації отримувала 3 % сольове навантаження; п'ята група (n=6) тварин, яким підшкірно вводили 0,1% розчин сулеми, через 72 год після інтоксикації отримувала 0,75 % сольове навантаження. Сольове навантаження проводили за 2 год до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Через 2 год після навантаження проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609 ЄЄС). Після декапітації тварини швидко виймали нирки, ретельно висушували фільтрувальним папером та розділяли на шари:

кірковий, мозковий і сосочок. Готували 5 % супернатант нирок щурів на 50 мМ тріс-НСІ буфері (рН 7,4), що містив 0,1% розчину ЕДТА, та центрифугували протягом 10 хв при 900 г. Всі операції проводили при температурі не вище +4 °С. У пост'ядерних супернатантах частин нирок щурів визначали стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків за вмістом ТБК-реакційних продуктів (ТБК-РП) [10] й продуктів окисно-модифікованих білків (ПОМБ) [11].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Сольове навантаження призводить до зміни показників процесів вільнорадикального окиснення макромолекул у різних шарах нирок.

Ми встановили, що при моделюванні 3 % сольового навантаження в нирках щурів виявили зростання вмісту ТБК-РП у кірковому шарі нирок на 66,4 %, у сосочку – на 42,5 % та у мозковому шарі – на 24 % порівняно з контролем. За цих же умов 0,75 % сольове навантаження спричиняє зростання показників вмісту ТБК-РП, порівняно з контролем, на 58,4 % у сосочку, на 55 % – у кірковому шарі та на 45,7 % – у мозковому шарі нирок відповідно до контролю.

Дослідження вмісту продуктів окисної модифікації білків при довжині хвилі 370 та 430 нм у різних шарах нирок за умов 3 і 0,75 % сольового навантаження не призвело до достовірних змін (табл.).

**Таблиця. Показники вільнорадикального окиснення макромолекул (M±m, n=6)**

Група	Показник		
	ТБК-РП, мкмоль/г тк.	ОМБ (370), о.о.г/г тк.	ОМБ (430), о.о.г/г тк.
Контроль			
Кірковий шар нирки	43,3±4,26	10,9±0,46	20,2±1,55
Мозковий шар нирки	60,8±4,51	13,3±1,95	20,1±0,60
Сосочок нирки	57,0±1,15	10,3±0,45	18,5±1,25
Сольове навантаження, 3 %			
Кірковий шар нирки	73,7±2,86*	11,8±0,30	19,9±0,56
Мозковий шар нирки	75,4±2,09*	10,9±0,10	18,7±0,45
Сосочок нирки	81,1±3,59*	10,1±0,36	17,7±1,20
Сольове навантаження, 0,75 %			
Кірковий шар нирки	68,8±4,00*	11,9±0,85	18,5±0,21
Мозковий шар нирки	88,6±9,88*	11,7±0,55	16,9±0,85
Сосочок нирки	90,3±3,99*	10,5±0,7	17,9±1,58
Сольове навантаження, 3 % + сулема			
Кірковий шар нирки	90,7±3,10* #	21,4±1,70* #	34,4±2,64* #
Мозковий шар нирки	70,2±5,15* #	20,83±1,56* ##	11,6±1,18* #
Сосочок нирки	105,6±9,97* #	30,7±2,55* #	13,1±0,96* #
Сольове навантаження, 0,75 % + сулема			
Кірковий шар нирки	77,2±6,13* #	17,9±1,24* #	26,8±1,73* #
Мозковий шар нирки	109,4±7,63* #	28,9±1,21* #	10,3±1,5* #
Сосочок нирки	114,8±11,81* #	28,4±1,06* #	6,1±0,36* #

Примітки: 1. \* – порівняно з контролем, відповідно до шару нирок, p≤0,05;

2. # – порівняно зі значенням при навантаженні відповідно до шару нирок, p≤0,05.

Інтоксикація тварин 0,1 % розчином сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини призвела до зміни показників продуктів вільнорадикального окиснення як ліпідів, так і білків (табл.).

Так, ми встановили, що 3 % сольове навантаження на тлі сулемової нефропатії в нирках щурів призводить до зростання вмісту ТБК-РП у кірковому шарі нирок вдвічі, у мозковому шарі – на 15 %, у сосочку – на 84 % порівняно з контролем. За цих же умов інтоксикації 0,75 % сольове навантаження спричиняє зростання показників вмісту ТБК-РП, порівняно з контролем, на 74 % у кірковому шарі, на 80 % – у мозковому шарі та в 2,5 рази – у сосочку нирок відповідно до контролю.

Разом з тим 3 % сольове навантаження при сулемовій нефропатії в нирках щурів призводить до зростання вмісту продуктів окисної модифікації білків (при довжині хвилі 370 нм) у кірковому шарі нирок на 95 %, у мозковому шарі – 57 % та втричі – у сосочку нирок порівняно з контролем.

Відмічено зростання вмісту продуктів окисної модифікації білків (при довжині хвилі 370 нм) і при 0,75 %

сольовому навантаженні на тлі ураження сулемою в нирках щурів: у кірковому шарі – на 63 %, у мозковому шарі – в 2 рази та у сосочку – в 2,7 рази порівняно з контролем.

Вимірювання вмісту продуктів окисної модифікації білків при сулемовій нефропатії та різному сольовому навантаженні проводили і при довжині хвилі 430 нм. У кірковому шарі нирок за умов інтоксикації та при 3 і 0,75 % сольовому навантаженні спостерігали зростання ПОМБ в середньому на 31 %, а у мозковому – на 45 % порівняно зі значенням контролю. Показник ПОМБ у сосочку при дії сулеми та 3 % сольовому навантаженні зріс на 30 %, а при 0,75 % сольовому навантаженні – в 3 рази.

**ВИСНОВОК** Ми відмітили, що сольове навантаження незалежно чи 3, чи 0,75 % призводить до зростання вмісту ТБК-РП приблизно на 25 % порівняно з водним навантаженням в різних шарах нирок за цих же умов експерименту. А дія 0,1% розчину сулеми у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини призвела до зміни показників продуктів вільнорадикального окиснення як ліпідів, так і білків при 3 та 0,75 % сольовому навантаженні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Stubb J. Controlling radical reactions / J. Stubb // *Monthly Nature*. – 1994. – Vol. 2, № 8. – P. 33.
2. Гиріна О. Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця / О. Гиріна, А. Глущенко // *Ліки України*. – 2003. – № 4. – С. 13–19.
3. Гончарюк Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є. Г. Гончарюк, М. М. Коршун // *Ж. Акад. Мед. Наук України*. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131–150.
4. Гоженко А. И. Функциональное состояние почек в условиях водной и солевой загрузок при беременности у крыс на фоне сулемовой нефропатии / А. И. Гоженко, А. Н. Слученко // *Нефрология*. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 72–76.
5. Гоженко А. И. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А. И. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // *Одеський медичний журнал*. – 2001. – № 5 (67). – С. 16–19.
6. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.
7. Мецишен І. Ф. Стан про- та антиоксидантної системи нирок щурів за умов токсичного гепатиту та дії мелатоніну при різній тривалості світлового періоду / І. Ф. Мецишен, І. В. Мацьопа // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 65–69.
8. Горошко О. М. Антиоксидантні властивості препарату “Ліпофлавін” при експериментальній гострій нирковій недостатності / О. М. Горошко, І. І. Заморський // *Медична хімія*. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 83–87.
9. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.
10. Мецишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мецишен // *Буковинський медичний вісник*. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.

Отримано 31.05.12



### МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ – У статті наведено результати власних досліджень морфоструктури сірої та білої речовини головного мозку, мозкової оболонки, лімбічної системи, мозочка, підкіркових структур та довгастого мозку через 5 діб після закритої черепно-мозкової травми, відтвореної в експерименті на 22 білих щурах. Встановлено, що у головному мозку щурів виявляються морфологічні зміни вторинного характеру – дрібні діapedезні крововиливи із неповними перифокальними некрозами та вторинною дезінтеграцією клітинних елементів з переважанням проліферативних змін. Зберігаються виражені розлади кровообігу – дистонія судин, повнокров'я, стаз із подальшим розвитком перивазального та перичелюлярного набряку.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ – В статье приведены результаты собственных исследований морфоструктуры серого и белого вещества головного мозга, мозговой оболочки, лимбической системы, мозжечка, подкорковых структур и продолговатого мозга через пять суток после закрытой черепно-мозговой травмы, воспроизведенной в эксперименте на 22 белых крысах. Установлено, что в головном мозге крыс обнаруживаются морфологические изменения вторичного характера – мелкие диapedезные кровоизлияния с неполными перифокальными некрозами и вторичной дезинтеграцией клеточных элементов с преобладанием пролиферативных изменений. Сохраняются выраженные расстройства кровообращения – дистония сосудов, полнокровие, стаз с последующим развитием перивазального и перичелюлярного отека.

MORPHOLOGICAL VIOLATIONS IN BRAIN STRUCTURES ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL INJURY – The article presents the results of own researches of morphostructures of gray and white matter of the brain, brain membrane, limbic system, cerebellum, and subcortical structures of the medulla oblongata in five days after closed craniocerebral injury on 22 white rats. There was found that in rat's brain there are revealed morphological changes of the secondary character – small diapedetic hemorrhages with perifocal incomplete necrosis and secondary disintegration of cellular elements with a predominance of proliferative changes. There are still significant disorders of blood circulation – vascular dystonia, plethora, stasis with further development perivascular and pericellular edema.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, сіра речовина, біла речовина, мозкова оболонка, лімбічна система, мозочок, підкіркові структури, довгастий мозок, морфологія.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, серое вещество, белое вещество, мозговая оболочка, лимбическая система, мозжечок, подкорковые структуры, продолговатый мозг, морфология.

**Key words:** craniocerebral injury, gray matter, white matter, meninges, the limbic system, cerebellum, subcortical structures, medulla oblongata, morphology.

**ВСТУП** Проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ) привертає увагу дослідників впродовж багатьох років і складає близько 30–50 % від загальної структури травматизму. Серед причин ЧМТ у країнах СНД переважають побутові фактори (50–78 %), друге місце належить транспортному (автотодорожньому) травматизму (10–30 %)

і третє (12–15 %) – виробничому. Гігантські масштаби сучасного травматизму зробили її не тільки медичною, але й гострою соціальною проблемою [1–3].

ЧМТ здійснює генералізований вплив на організм, викликаючи ряд патофізіологічних, біохімічних і морфофункціональних змін не тільки в зоні безпосереднього механічного пошкодження, але й у нервовій, ендокринній, серцево-судинній та інших системах. Розвивається складний фізіологічний комплекс реакцій, який включає порушення функцій травмованого мозку, зміни активності адаптивних систем та виникнення вісцеральної патології [4–7].

Морфологічні зміни мозку при ЧМТ відрізняються великою різноманітністю внаслідок відмінностей фізичних умов її виникнення і складності топографії внутрішньочерепних структур [8, 9]. Експериментальна ЧМТ дає можливість деталізувати динаміку розвитку морфологічних змін у зоні безпосереднього механічного впливу. Важливою в експериментальній ЧМТ є стандартизація дозованого механічного впливу. З цією метою нами розроблений спеціальний пристрій, здатний наносити удар по черепу тварини у широкому діапазоні енергетичного впливу.

Метою нашої роботи стало дослідити патоморфологічні зміни структур головного мозку щурів через 5 днів після закритої черепно-мозкової травми після застосування дозованого удару спеціально розробленим пристроєм.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на 22 статевозрілих безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. Контролем слугували 8 інтактних тварин. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію на повноцінному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Роботу виконували відповідно до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes – Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та Загальних принципів експериментів на тваринах, ухвалених І Національним конгресом з біоетики [10]. Закрити черепно-мозкову травму моделювали за допомогою відомої методики [11]. Через 5 діб після нанесеної ЧМТ тварин виводили з експерименту в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. Для гістологічних досліджень брали тканини головного мозку. Отримані шматочки органів фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і фіксаторі Ліллі з наступною заливкою у парафін.

Отримані на санному мікромомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Характер та глибину морфологічних змін визначали за допомогою мікроскопа ЛОМО Биолам ІІ і системи виводу зображень гістологічних препаратів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** На 5-й день експерименту при мікроскопічному

дослідженні препаратів головного мозку щурів, забарвлених гематоксилином та еозином, в мікроциркуляторному руслі сірої та білої речовини, а також мозковій оболонці спостерігали виражені розлади кровообігу. Більшість судин була дилатована, переповнена кров'ю, причому формені елементи відсепарувалися від плазми. Подекуди мали місце лейкостази. Стінки судин потовщувалися за рахунок просякання плазмою. Перивасальні простори розширювалися.

В окремих випадках виявлялися поодинокі дрібні осередки геморагічної інфільтрації. Еритроцити зберігали контури, але спостерігалася їх тенденція до злипання та втрати пігменту. Такі ж скупчення еритроцитів знаходилися у м'якій мозковій оболонці та субарахноїдальному просторі. Слід відмітити, що крововиливи частіше локалізувалися в борознах. Серед еритроцитів знаходилися макрофаги та лейкоцити у невеликій кількості (рис. 1). Що стосується підоболонкових крововиливів у вигляді пластинчастих

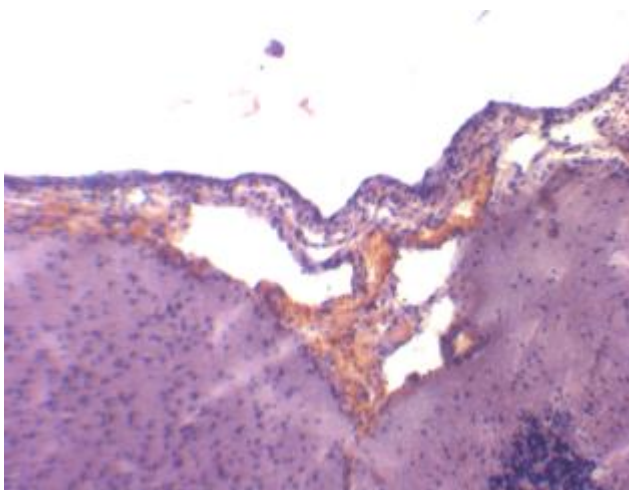


Рис. 1. Фрагмент головного мозку щура через 5 днів експерименту. Дрібноосередковий субарахноїдальний крововилив у борозні з макрофагально-лейкоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

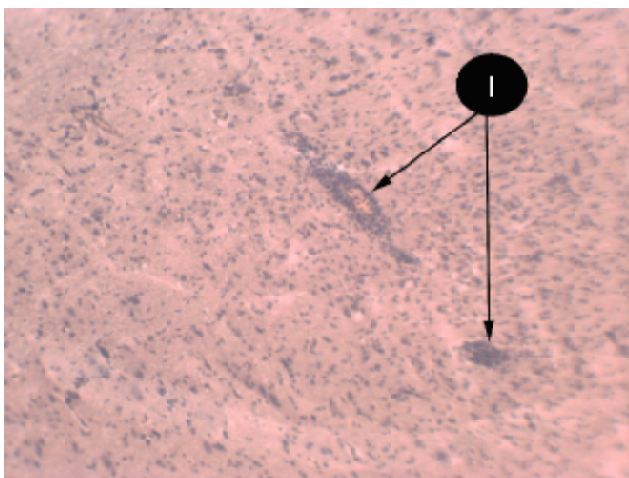


Рис. 2. Фрагмент кори головного мозку щура (внутрішня зерниста пластинка) через 5 днів експерименту. Лімфоцитарна інфільтрація стінок дрібних судин та перичелюлярних просторів. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

гематом, то, на нашу думку, вони утворюються при затіканні крові з порожнини черепа.

Гемодинамічні розлади поєднувалися з явищами васкуліту та ревазулярною проліферацією мікроглії (рис. 2).

Структура мозкової тканини в зоні крововиливів була нечіткою. Перифокально виявлялися зони неповних некрозів, представлені розрихленою слабоструктурованою глією з блідозабарвленими гліальними клітинами та поодинокими нейронами у вигляді тіней. Гангліозні клітини знаходилися в стані повного або часткового хроматолізу (рис. 3). Виникала активна гіперплазія мікроглії, особливо в молекулярному шарі кори. Зростала кількість периваскулярних гліоцитів та прогресувало формування гліальних вузликів у білій речовині. Перичелюлярні простори в більшості випадків були розширеними.

Тканина мозку була в стані нерівномірно вираженого набряку, клітини деформовані з погано вираженою структурою. Тіла деяких клітин гіперхромні. Відростки, як правило, відсутні чи мають вигляд коротких шпор. В місцях найбільшого набряку видно розрідження клітинної маси з осередками її спустошення. Такий периваскулярний та перичелюлярний набряк з поширенням на глію зумовлювався тривалими розладами кровообігу в системі мікроциркуляції, перш за все стазом крові у паретично розширених венах та наступним виходом плазми за межі судинних стінок. Вазомоторні розлади і місцева тканнна гіпоксія, що виникають у зв'язку з пошкодженням судин оболонки і кори, призводять до розвитку описаних вторинних некрозів і периваскулярних крововиливів.

Продуктивна реакція олігодендроглії проявлялася її гіперплазією. Поява зернистих (жирових) куль свідчила про процеси "прибирання" продуктів розпаду мозкової тканини та крові.

Гістологічні зміни лімбічної системи головного мозку – гіпокампа – поряд із описаними розладами гемодинаміки проявлялися виразним пошкодженням нейронів в усіх його полях. На тлі розрихленої та глибокоподібної глії нервові клітини вигля-

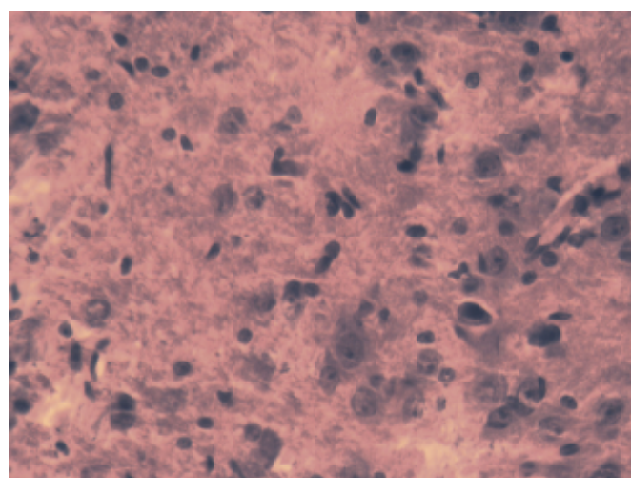


Рис. 3. Фрагмент головного мозку щура (пластинка багатомірних клітин) через 5 днів експерименту. Глія розрихлена, нерівномірне розміщення клітин із зонами спустошення, множинні клітини-тіні. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

дали блідими, з розмитими контурами. Ядра у багатьох клітинах слабо візуалізуються, в інших – пікнотичні. Аксони не розрізняються. В цитоплазмі спостерігали розсіювання, зменшення або тотальне зникнення базофільної речовини (хроматоліз), що можна розцінювати як прояв ішемічного пошкодження нейронів (рис. 4). Найсуттєвіші зміни ми спостерігали в полі САЗ.

Такі зміни ми вважаємо інформативними у функціональному аспекті, зважаючи на те, що поле САЗ займає особливе місце в структурно-функціональній організації гіпокампа. Так, саме на нейрони цієї ділянки поступають основні потоки інформації від вищих асоціативних зон кори, а також від стовбурових і підкіркових структур мозку.

Результат дослідження мозочка піддослідних тварин показав найбільші структурні зміни у гангліозних клітинах кори. Втрата ядра уподібнювала їх до тіней. Дендрити лізувалися. Багато клітин набували химер-

них обрисів. У молекулярному шарі та білій речовині спостерігали набряк (рис. 5).

В підкіркових структурах та довгастому мозку зберігалися тенденції до описаних вище структурних змін, які відображали гемодинамічні зрушення – дистонію судин, їх нерівномірне кровонаповнення, вазопаралітичну венозну гіперемію, стаз крові. Зміни клітин ставали відгуком на такі дисгемічні пертурбації, зумовлені травмою, і проявлялися внутрішньоклітинним набряком, хроматолізом, пікнозом і рексисом ядра, а подекуди його повним лізисом. Нейроцити ставали округлими та втрачали відростки. Глія також розрихлювалася набряком (рис. 6, 7).

Внаслідок закритої ЧМТ у паренхімі головного мозку виникають молекулярні зміни білків нейронів і нейрональної мембрани, дистрофічні порушення нервових клітин і волокон, венозний стаз, діapedез, петехіальні крововиливи у мозкову речовину, набряк тканини мозку, що підтверджується результатами досліджень

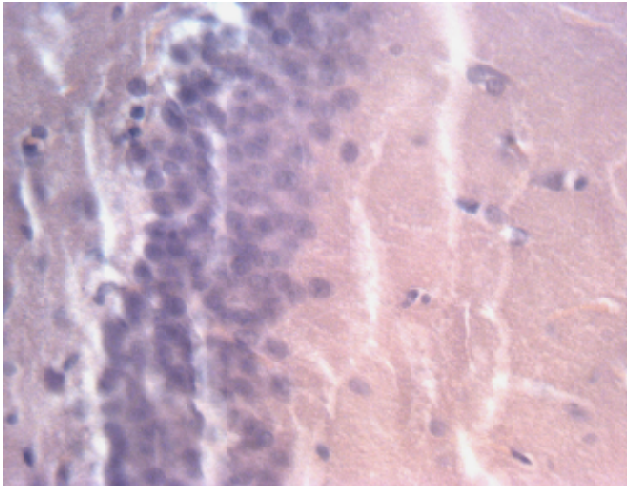


Рис. 4. Фрагмент гіпокампа щура через 5 днів експерименту. Набухання нейронів із "розмиванням" контурів. Частковий і повний хроматоліз. Глія розрихлена, глибокоподібна. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

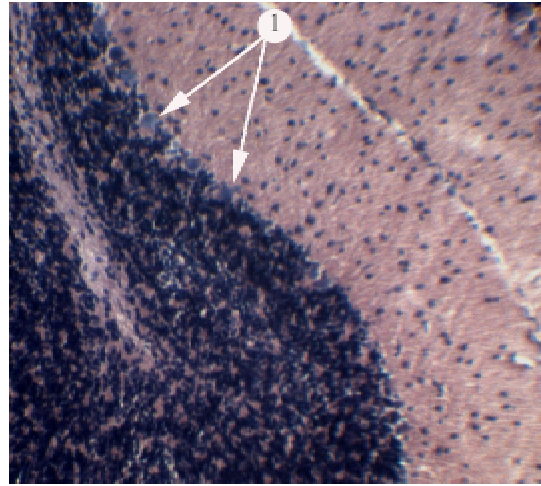


Рис. 5. Фрагмент тканини мозочка щура через 5 днів експерименту. Набряк молекулярного шару кори, дистрофічні зміни гангліозних клітин, деструкція дендритів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

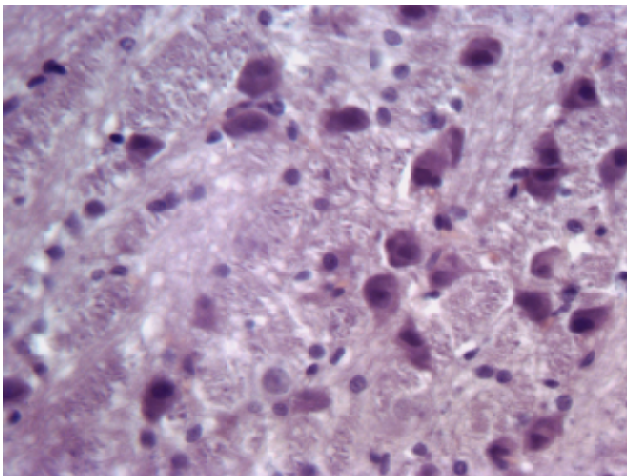


Рис. 6. Фрагмент довгастого мозку щура через 5 днів експерименту. Набряк глії. Пікноз ядер нейроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

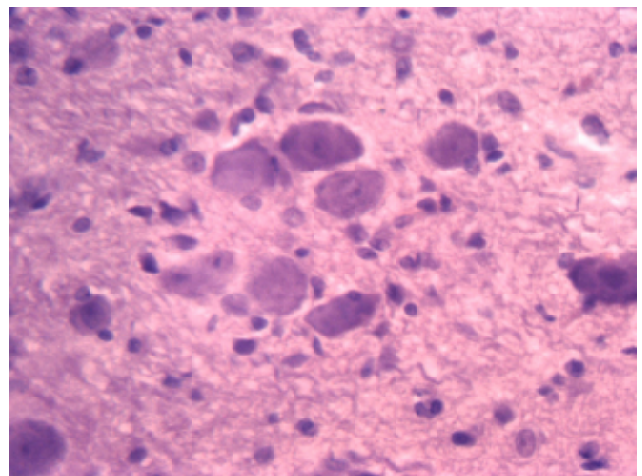


Рис. 7. Фрагмент підкоркової ділянки головного мозку щура через 5 днів експерименту. Інтрацелюлярний набряк нейронів, розпад та лізис ядер, втрата відростків. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

інших авторів [4, 8, 11] і вказує на коректність розробленого нами пристрою для моделювання ЧМТ.

**ВИСНОВОК** Підсумовуючи результат дослідження, можна зробити такі висновки: на 5-й день після закритої черепно-мозкової травми у відділах головного мозку щурів виявляються морфологічні зміни вторинного характеру – дрібні діapedезні крововиливи із неповними перифокальними некрозами та вторинною дезінтеграцією клітинних елементів з переважанням проліферативних змін. Зберігаються виражені розлади кровообігу – дистонія судин, вазопаралітичне венозне повнокров'я, стаз із подальшим розвитком перивазального, інтра-, перичелюлярного набряку та набряку глії. Така дисгемія поглиблює гіпоксію тканини, викликаючи прогредієнтну ішемічну дегенерацію спеціалізованих клітин мозку – нейронів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. – М. : Медицина, 2000. – 568 с.
2. Bruns J. Jr. The epidemiology of traumatic brain injury: a review / J. Jr. Bruns, W. A. Hauser // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, № 10. – P. 2–10.
3. Кондратьев А. Н. Неотложная нейротравматология / А. Н. Кондратьев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 192 с.
4. Roth P. Pathophysiology of traumatic brain injury / P. Roth, K. Farls // *Crit. Care Nurs. Q.* – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 14–25.
5. Шагинян Г. Г. Черепно-мозговая травма / Г. Г. Шагинян, О. Н. Древаль, О. С. Зайцев. – СПб. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 298 с.
6. Коновалов А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – Москва : АНТИДОР, 1998. – Т. 1. – 550 с.
7. Korsakov S. Biomechanics of craniocerebral trauma / S. Korsakov // 16th Meeting of the International Association of Forensic Sciences, September, 2-7, 2002. / [Monduzzi Editore]. – Montpellier (France), 2002. – P. 141–145.
8. Клименко В. Е. Морфофункциональная характеристика капилляров головного мозга при черепно-мозговой травме : автореф. дис. на соискание научн. степени кандидата мед. наук : спец. 03.03.04 "Клеточная биология, цитология, гистология" / В. Е. Клименко. – Владивосток, 2011. – 116 с.
9. The 3<sup>rd</sup> edition of the Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury / *Journal of Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, Suppl. 1. – 47 p.
10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
11. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
12. Provenzale J. M. Imaging of traumatic brain injury: a review of the recent medical literature / J. M. Provenzale // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194. – P. 16–19.

Отримано 07.05.12

## НЕГАТИВНІ ХРОНОТРОПНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ НА ЕНДОГЕННИЙ І ЕКЗОГЕННИЙ АЦЕТИЛХОЛІН У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ

НЕГАТИВНІ ХРОНОТРОПНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ НА ЕНДОГЕННИЙ І ЕКЗОГЕННИЙ АЦЕТИЛХОЛІН У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ – у статті детально описано методики визначення чутливості серця щурів до екзо- та ендogenous ацетилхоліну на основі узагальнення наукових даних і власного досвіду, набутого при експериментальних дослідженнях холінореактивності серця в умовах моделювання серцевої патології. В експериментах на щурах різної статі вивчали здатність серця реагувати на холінергічні стимули у ранньому періоді при моделюванні дифузного кардіосклерозу.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ХРОНОТРОПНЫЕ РЕАКЦИИ СЕРДЦА НА ЭНДОГЕННЫЙ И ЭКЗОГЕННЫЙ АЦЕТИЛХОЛИН В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИФУЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА – В статье подробно описано методики определения чувствительности сердца крыс к экзо- и эндогенному ацетилхолину на основании обобщения научных данных и собственного опыта, приобретенного при экспериментальных исследованиях холинореактивности сердца в условиях моделирования сердечной патологии. В экспериментах на крысах обоего пола изучали способность сердца реагировать на холинэргические стимулы в раннем периоде при моделировании диффузного кардиосклероза.

THE NEGATIVE CHRONOTROPIC REACTIONS OF THE HEART COURSED BY ENDOGENOUS AND EXOGENOUS ACETYLCHOLINE IN THE EARLY PERIOD OF DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS – The article detailed methodology for determining the sensitivity of the rats' hearts to exogenous and endogenous acetylcholine on the basis of scientific data and personal experience, which was acquired in experimental studies of anticholinergic reactivity of the heart in cardiac modeling. In experiments on rats of both sexes the heart's ability to respond to cholinergic stimuli was studied in the early period of the diffuse cardiosclerosis.

**Ключові слова:** серце, ацетилхолін, холінорецептори, дифузний кардіосклероз.

**Ключевые слова:** сердце, ацетилхолин, холинорецепторы, диффузный кардиосклероз.

**Key words:** heart, acetylcholine, cholinergic receptors, diffuse cardiosclerosis.

**ВСТУП** Патологія серцево-судинної системи є пріоритетним напрямком досліджень для науковців нашої країни і зарубіжжя, адже протягом останніх десятиліть продовжує спостерігатись тенденція до зростання частки некрозогенних захворювань у структурі смертності, тривалості втрати працездатності та інвалідизації. В урбанізованому суспільстві все більш помітними стають наслідки руйнівної дії хронічного стресу і зриву адаптаційних механізмів [1, 2], які маніфестують у дифузний кардіосклероз із розвитком серцевої недостатності та значним зниженням якості життя хворих. Для вирішення цієї проблеми перспективним є більш глибоке дослідження саме тих ланок препаратів, що змінюють активність регуляторних впливів з боку автономної нервової системи, зокрема парасимпатичної її ланки, як надзвичайно важливої стрес-лімітувальної системи організму.

Вплив холінергічної ланки автономної регуляції суттєво залежить від статі тварини, що підтверджувалося нашими попередніми дослідженнями [2, 3]. Зокрема досліджено, що інтенсивніший парасимпатичний контроль діяльності серця притаманний тваринам-самкам в умовах некротичних змін у міокарді [3]. Однак при дифузних склеротичних змінах у міокарді, які часто, спочатку перебігаючи безсимптомно, непомітно для хворого, в наступному ведуть до тяжких необоротних змін у серці й супроводжуються розвитком серцевої недостатності, аритмій або призводять до раптової серцевої смерті, роль та особливості функціонування холінергічної ланки вегетативної нервової системи ще не вивчалися. Залишається також нерозкритою проблема ролі холінергічної регуляції серця при дифузному кардіосклерозі залежно від статі. При дослідженні цієї патології слід враховувати, що за патологічних умов може змінюватися не тільки ацетилхолінсинтезуюча здатність міокарда та інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну (АХ), а й локальна чутливість міокардіальних холінорецепторів, яку можна дослідити за допомогою методик із внутрішньовенним введенням нейротрансмітера парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи АХ та шляхом електричної стимуляції блукаючого нерва. Тому метою дослідження стало вивчення чутливості міокарда щурів різної статі до екзо- та ендogenous ацетилхоліну в ранньому періоді при моделюванні дифузного кардіосклерозу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди провели на 38 статевозрілих білих нелінійних щурах різної статі масою 190–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Визначення чутливості серця щурів до екзогенного АХ здійснювали за наступною методикою. Тваринам інтраперитонеально вводили розчин натрію тіопенталу в дозі 40 мг/кг (загальний тіопенталовий наркоз), налагоджували запис ЕКГ, реєстрували вихідні дані. Внутрішньовенно струминно у напрямку до серця вводили розчин ацетилхоліну хлориду (“Мосмед-препараты”, Росія), приготовлений на основі 0,9 % розчину натрію хлориду з розрахунку 50 мкг/кг маси в об'ємі не більше 0,5 мл, попередньо здійснивши доступ до зовнішньої яремної вени хірургічним шляхом. Проводили запис ЕКГ з моменту введення АХ і продовжували реєстрацію до зникнення негативного хронотропного ефекту (відновлення серцевого ритму на ЕКГ). Негативний хронотропний ефект оцінювали за показниками інтенсивності та тривалості брадикардії. Інтенсивність брадикардії ( $IB_{AX}$ ) обчислювали за формулою:  $IB_{AX} = R - R_{max} / R - R_{вих}$ , де  $R - R_{вих}$  – середнє значення інтервалу R-R на ЕКГ до введення АХ,  $R - R_{max}$  – максимальне значення R-R після введення АХ. Тривалість брадикардії ( $TB_{AX}$ ) дорівнювала часовому відрізьку (в секундах) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту.

Для вивчення чутливості серця до ендogenous АХ проводили електричну стимуляцію правого блукаючого нерва і оцінювали показник інтенсивності брадикардії ( $IB_{n,v}$ ). Методика вивчення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну полягає в аналізі змін частоти серцевих скорочень у відповідь на електричне подразнення периферичного відрізка правого блукаючого нерва. Після використання загального тіопенталового наркозу (як вказано вище) тварину фіксували в станку спиною донизу. Робили розріз по середній лінії шиї і виділяли правий блукаючий нерв (маніпуляцію слід проводити дуже обережно, щоб не пошкодити артерію), перерізували його на рівні нижнього хряща гортані. Вибір правого блукаючого нерва аргументований тим, що у щурів він здійснює переважну іннервацію правого передсердя і синоатріального вузла та справляє більш виражений вплив на автоматизм серця, ніж лівий нерв [4]. Периферичний кінець нерва фіксували шовковою ниткою і поміщали на мідні електроди (міжполюсна відстань 4 мм). Електричну стимуляцію проводили приладом ЭСЛ-2 протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 5 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримка імпульсів 0,1 с. Ефективним вважали подразнення, що зменшувало частоту серцевих скорочень не менше ніж на 20 ударів за 1 хвилину. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ( $IB_{n,v}$ ), величину якої обчислювали за формулою:  $IB_{n,v} = L_1/L_0$ , де  $L_0$  – середнє значення

величини R-R на ЕКГ до електричного подразнення нерва,  $L_1$  – максимальне значення R-R, що реєструвалося при стимуляції нерва.

Використовуючи дані методики, провели дослідження реакції серця щурів на екзо- та ендogenous АХ у ранньому періоді при моделюванні ДКС [5]. Спостереження проводили на 1 та 24 год після останньої ін'єкції препаратів для моделювання ДКС.

Всі експерименти та евтаназію тварин проводили з дотриманням "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) [6]. Результати оброблено параметричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При моделюванні дифузного кардіосклерозу аналіз отриманих даних показав, що у ранньому періоді розвитку патології у групі самців  $IB_{Ax}$ , що виникала при внутрішньовенному введенні АХ, зазнавала незначних коливань і достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у контрольних тварин на обох етапах спостереження (рис. 1). У самок на 1 год ДКС спостерігали зменшення  $IB_{Ax}$  у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) та подальше зростання до величини інтактних особин на 24 год ДКС.  $TB_{Ax}$  у самців на 1 год ДКС зменшилася на 31,6 % ( $p < 0,05$ ), а на 24 год ДКС достовірно не відрізнялася від показника інтактних самців (рис. 2). У самок

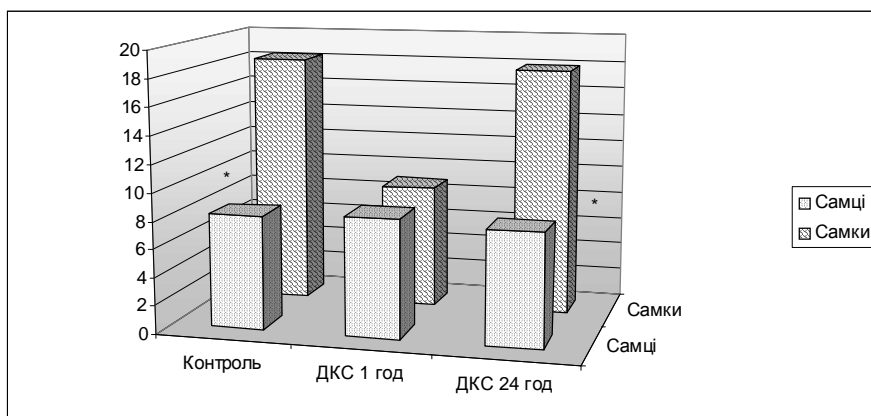


Рис. 1. Інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну в самців і самок щурів в умовах розвитку дифузного кардіосклерозу. Примітка. \* – достовірна відмінність показників порівнюваних груп тварин.

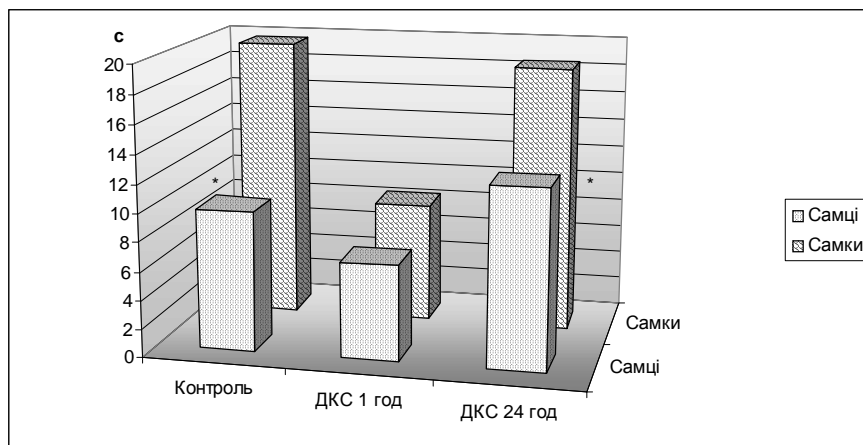


Рис. 2. Тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну в самців і самок щурів в умовах розвитку дифузного кардіосклерозу. Примітка. \* – достовірна відмінність показників порівнюваних груп тварин.

спостерігали аналогічну, але більш інтенсивну динаміку  $TБ_{AX}$ . Зокрема, на 1 год ДКС зменшення  $TБ_{AX}$  становило 2,3 рази ( $p < 0,001$ ), а на 24 год експерименту відбулося відновлення до величини вихідного показника.

Порівнюючи інтенсивність реакцій між тваринами різної статі, виявлено, що  $ІБ_{AX}$  у контрольних щурів-самок була більшою у 2,2 рази ( $p < 0,01$ ), ніж у самців (рис. 1), а  $TБ_{AX}$  переважала аналогічний показник самців у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Це вказує на більшу холінореактивність серця самок, а саме – більшу чутливість холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмеркерів синусового вузла у щурів-самок.

Вивчення реакції серця піддослідних тварин на електричну стимуляцію блукаючого нерва показало (табл. 1), що у групі контрольних самок ступінь брадикардії був на 57 % більший, ніж у самців. Це могло бути наслідком більших запасів медіатора в пресинаптичному відділі та більшої чутливості холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмеркерів синусового вузла.

**Таблиця 1. Чутливість серця щурів різної статі до ендогенного ацетилхоліну в ранньому періоді моделювання дифузного кардіосклерозу ( $M \pm m$ )**

Показник		Контроль	ДКС 1 год	ДКС 24 год
$ІБ_{n,v}$	самці	n=6 9,1±0,8 <sub>1</sub>	n=6 9,5±1,1 <sub>2</sub>	n=7 4,3±0,7 <sub>3</sub>
	самки	n=6 14,5±1,4 <sub>4</sub>	n=6 18,1±2,2 <sub>5</sub>	n=7 11,3±3,1 <sub>6</sub>

Примітка.  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{1-4} < 0,01$ ;  $p_{2-5} < 0,001$ ;  $p_{3-6} < 0,05$ ;  $p_{4-5} < 0,05$ .

У ранньому періоді моделювання ДКС у самців виявили наступні зміни досліджуваних показників. На 1 год розвитку кардіосклеротичного процесу показник  $ІБ_{n,v}$  у самців не змінився, але на 24 год зменшився відносно контролю в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ). У самок даний показник зріс у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) на 1 год ДКС та повернувся до вихідного рівня на 24 год розвитку модельованої патології.

Зважаючи на отримані результати, можна узагальнити, що моделювання кардіосклеротичного процесу в ранньому періоді супроводжується активною перебудовою функціональної здатності холінорецепторів серця. Виявлена статеві відмінності негативно-хронотропних реакцій на введення АХ та електричну стимуляцію блукаючого нерва могла бути зумовлена більшою чутливістю холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмеркерів синусового вузла у щурів-самок. При інтерпретації результатів, отриманих за вказаними методиками, не слід забувати, що на показники  $ІБ$  і  $TБ$  опосередковано впливає активність холінестерази в міокарді [2, 7]. Тому для глибшого аналізу чутливості постсинаптичних холінорецепторів доцільно використовувати поєднання

даної методики з визначенням холінестеразної активності міокарда.

**ВИСНОВКИ** 1. Наведено точні та інформативні методи визначення чутливості серця щурів до екзо- та ендогенного ацетилхоліну.

2. При моделюванні дифузного кардіосклерозу в ранньому періоді виявлено статеву відмінність негативно-хронотропних реакцій на введення ацетилхоліну та електричну стимуляцію блукаючого нерва, яка зумовлена більшою чутливістю холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмеркерів синусового вузла у статевозрілих щурів-самок.

3. Дослідження холінергічних процесів за описаними методиками створює можливість для кількісної оцінки особливостей холінергічного контролю серцевої діяльності та чутливості міокардіальних холінорецепторів при вивченні серцевої патології.

**Перспективи подальших досліджень** Зважаючи на результати, отримані за методиками визначення чутливості серця щурів до екзо- та ендогенного ацетилхоліну при моделюванні дифузного кардіосклерозу, необхідно продовжувати подальші дослідження холінореактивності міокарда у самців і самок щурів в умовах даної патології, доповнюючи дослідження холінореактивності іншими методиками. Це дозволить створити цілісне уявлення про патогенез дифузного кардіосклерозу. В подальшому також доцільно визначити холінестеразну активність міокарда на різних етапах моделювання дифузного кардіосклерозу, адже на показники інтенсивності та тривалості брадикардії опосередковано впливає активність холінестерази у міокарді.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Хара М. Р. Роль опіоїдної системи в реалізації адаптаційних механізмів при кардіоваскулярній патології / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 14–18.
- Сатурська Г. С. Особливості холінергічної регуляції серця тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда за застосування модуляторів опіатних рецепторів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Г. С. Сатурська. – Тернопіль, 2009. – 20 с.
- Хара М. Р. Холінергічні реакції серця, їх статеві диференціація, роль у механізмах пошкодження міокарда / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, Р. С. Усинський // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 20–25.
- Ганонг В. Ф. Фізіологія людини / Вільям Ф. Ганонг [пер. з англ. наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська]. – Львів : БаК, 2002. – 784 с.
- Пат. 66297 Україна, МПК G 09 В 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пелих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. університет ім. І. Я. Горбачевського. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
- Duysen E. G. Induction of plasma acetylcholinesterase activity in mice challenged with organophosphorus poisons / E. G. Duysen, O. Lockridge // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – Vol. 255, № 2. – P. 214–220.

Отримано 20.06.12

### МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБУДОВИ СУДИН ТОНКОЇ КИШКИ І СЕЛЕЗИНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБУДОВИ СУДИН ТОНКОЇ КИШКИ І СЕЛЕЗИНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ТОНКОКИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ – В експерименті на щурах із застосуванням гістологічних і морфометричних методик встановлено особливості динаміки та асинхронність судинних реакцій тонкої кишки і селезінки при моделюванні гострої низької тонкокишкової непрохідності.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЙКИ СОСУДОВ ТОНКОЙ КИШКИ И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – В эксперименте на крысах с использованием гистологических и морфометрических методик установлено особенности динамики и асинхронность сосудистых реакций тонкой кишки и селезенки при моделировании острой низкой тонкокишечной непроходимости.

THE MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF REBUILDING OF VESSELS OF SMALL BOWEL AND SPLEEN IN MODELING OF ACUTE ENTERIC OBSTRUCTION IN THE EXPERIMENT – In the experiment on rats using the histological and morphometric techniques there were estimated the peculiarities of dynamics and asynchronism of vascular reactions of the small intestine and spleen in modeling of acute low enteric obstruction.

**Ключові слова:** тонка кишка, селезінка, вазоконстрикція, кишкова непрохідність.

**Ключевые слова:** тонкая кишка, селезенка, вазоконстрикция, кишечная непроходимость.

**Key words:** intestine, spleen, vasoconstriction, enteric obstruction.

**ВСТУП** Основними патогенетичними механізмами, які приводять до поліорганної недостатності при тонкокишкової непрохідності, як відомо, вважають синдром ендогенної інтоксикації [5, 7], а також значні порушення центральної гемодинаміки, які виникають внаслідок гіповолемії, що розвивається в результаті втрати організмом значних об'ємів рідини при блюванні.

Крім того, при комплексному підході до вивчення патогенезу кишкової непрохідності останнім часом було виділено синдром ентеральної недостатності, який і є головною причиною ендогенної інтоксикації, абдомінального сепсису і поліорганної недостатності. Розвиток критичних порушень водно-електролітного балансу, циркуляторна гіпоксія кишкової стінки, дисбактеріоз, значне порушення антиоксидантного захисту, місцевого імунітету і бар'єрної функції слизової оболонки – ось лише частина із основних змін, що характеризують цей симптомокомплекс [2, 4, 14]. Безпосередню участь кишечника у патогенезі септичних ускладнень та розвитку поліорганної недостатності пояснюють значним підвищенням проникності його стінки, транслокацією мікроорганізмів з його просвіту, активацією нейтрофільних гранулоцитів та продукцією біологічно активних речовин, насамперед цитокінів. Ступінь підвищення проникності стінки кишечника вважають прогностичним показником розвитку поліорганної недостатності [9, 12, 13].

Все перераховане виникає в умовах гіповолемії, порушення центральної і регіонарної гемодинаміки, мікроциркуляції і реологічних властивостей крові при гострій кишковій непрохідності [4, 6, 10]. Разом з тим на сьогодні дані наукових джерел, що висвітлюють особливості кровопостачання тонкої кишки при її непрохідності, торкаються або безпосередньо місця ураження, або наближених до нього ділянок, у той час, як в процес поступово втягується вся кишка. Тому вивчення морфофункціональних змін у віддалених від місця непрохідності ділянках, особливо тих, що піддаються підвищеному як зовнішньому, так і внутрішньому тиску, може мати важливе значення для розуміння морфогенезу синдрому ентеральної недостатності.

Метою дослідження стало встановити особливості динаміки ремоделювання судин тонкої кишки за умов її експериментальної непрохідності та дати порівняльну морфометричну характеристику із судинами селезінки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на 30 безпородних білих лабораторних щурах-самцях, яким моделювали гостру низьку странгуляційну кишкову непрохідність шляхом перев'язування тонкої кишки шовковою лігатурою на 5 см вище від її впадання у сліпу. Для цього під внутрішньом'язовим загальним кетаміновим знеболюванням проводили серединну лапаротомію, виводили в рану петлю кишки і через отвір у брижі між аркадами останнього порядку і стінкою кишки проводили лігатуру, якою обходили кишку і перев'язували її до повного перекриття просвіту. Лапаротомну рану пошарово зашивали. Після операції тварин перебували без їжі з достатнім забезпеченням водою. Шість тварин склали контрольну групу. З експерименту щурів виводили шляхом внутрішньоплеврального введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію. Для гістологічного дослідження через 12; 24; 48 і 72 год від початку експерименту вирізали шматочки із різних відділів тонкої кишки і селезінки. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за Вейгертом та за Ван Гізон. Всі експерименти проводили з дотриманням “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”.

Морфометричному аналізу підлягали кінцеві екстраорганні гілки брижових артерій і їх відгалуження наступного порядку в підслизовому шарі тонкої кишки. В селезінці їм за калібром відповідали артерії воріт та їх інтраорганні гілки наступного порядку. Морфометричну оцінку здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15х шляхом визначення величини зовнішнього (d) і внутрішнього (d<sub>1</sub>) діаметрів.

Товщину м'язового шару (ТМ) розраховували за формулою:

$$TM = \frac{d - d_1}{2} \quad (1)$$



Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вираховання ІВ – індекса Вогенворта [1], тобто відношення площі середнього шару артерій до площі їх просвіту:

$$IB = (SM / SPr) 100 \%, \quad (2)$$

де SM – площа медії, а SPr – площа просвіту судини.

Використання обчислення кількісних показників ґрунтується на тому, що саме кількісні дані є головним доказом, який дає можливість отримання об'єктивних стандартизованих морфологічних параметрів, на підставі яких може бути створена база даних для оцінки не тільки окремих елементів органів і систем організму, але і стану біологічної системи в цілому [8].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel". Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведення кількісного аналізу морфофункціонального стану артерій тонкої кишки і селезінки дозволило виявити суттєві відмінності між ними в нормі при зіставленні однакових за калібром судин. Як кінцеві екстраорганні гілки брижових артерій, так і артерії воріт селезінки за своєю будовою належать до м'язово-еластичних судин, про що свідчить наявність в їх стінках еластичних волокон. Проте, якщо в кінцевих екстраорганних гілках брижових артерій добре виражена як внутрішня, так і зовнішня еластична мембрана, то в селезінковій артерії зовнішню

еластичну мембрану як таку ідентифікувати не вдавалося, а внутрішня була значно менш вираженою і нерідко навіть фрагментованою. В інтраорганних артеріях обох органів також не вдавалося чітко зафіксувати наявність еластичних мембран, тобто вони мали типову будову артерій опору м'язового типу з добре вираженою м'язовою оболонкою. Якраз за товщиною медії і була встановлена основна відмінність між артеріями тонкої кишки і селезінки. При зіставленні кінцевих екстраорганних гілок брижових артерій і артерій воріт селезінки товщина гладком'язової оболонки в останніх була майже в 2 рази більшою, ніж у перших, а індекс Вогенворта у селезінковій артерії при цьому в 8,5 рази перевищував аналогічний показник кінцевих екстраорганних гілок брижових (табл. 1, 2). При порівнянні внутрішньоорганних артерій товщина медії селезінкових судин також була майже у 2 рази більшою, ніж у тонкокишкових, а от ІВ у них переважав уже майже в 10 разів. Така відмінність у показниках може бути свідченням різного гемодинамічного навантаження в судинах різних органів і, як результат цього, – різна їх функціональна активність.

При моделюванні гострої низької тонкокишкової непрохідності реакції судин як тонкої кишки, так і селезінки за своїм характером були подібними, але дещо відрізнялися за динамікою. Так, через 12 год від початку експериментального спостереження відмічали зниження тонузу із відповідним збільшенням пропускної здатності артерій тонкої кишки, в яких як у кінцевих екстраорганних, так і у внутрішньоорганних гілках ІВ знижувався на 9 і 5 % відповідно.

**Таблиця 1. Морфометричні показники кінцевих гілок брижових судин і судин підслизового шару стінки кишки щура в нормі й при моделюванні гострої низької тонкокишкової непрохідності (M±m)**

Тривалість спостереження		Параметри							
		Індекс Вогенворта							
		кінцеві екстраорганні гілки брижових артерій				артерії підслизового шару			
		Дз	Дв	ТМ	ІВ	Дз	Дв	ТМ	ІВ
Контроль		72,83± 2,95	46,65± 1,97	13,09± 0,50	143,86± 1,60	38,00± 1,32	22,97± 0,73	7,52± 0,29	173,64± 1,81
Гостра кишкова непрохідність	12 год	74,17± 2,14	48,77± 1,29	12,70± 0,48	131,28± 3,27*	34,50± 0,71	20,98± 0,42	6,67± 0,14	165,79± 2,18*
	24 год	76,17± 1,43	49,78± 0,92	13,19± 0,33	134,12± 3,10*	38,50± 1,45	23,15± 0,88	7,67± 0,29	176,64± 2,78
	48 год	70,33± 2,21	45,28± 1,56	12,52± 0,37	141,43± 3,59	36,67± 0,70	21,75± 0,42	7,46± 0,15	184,23± 2,30*
	72 год	70,83± 1,80	44,82± 1,06	13,01± 0,38	149,77± 2,01	40,33± 1,53	23,60± 0,85	8,37± 0,35	191,97± 1,93**

**Таблиця 2. Морфометричні показники кінцевих гілок селезінкової артерії щура в нормі й при моделюванні гострої низької тонкокишкової непрохідності (M±m)**

Тривалість спостереження		Параметри							
		Індекс Вогенворта							
		артерії воріт селезінки				інтраорганні артерії селезінки			
		Дз	Дв	ТМ	ІВ	Дз	Дв	ТМ	ІВ
Контроль		71,33± 1,92	19,83± 1,06	25,67± 0,39	1221,53± 74,99	38,50± 1,08	9,17± 0,23	14,67± 0,43	1689,23± 71,16
Гостра кишкова непрохідність	12 год	71,50± 1,92	21,50± 0,61	25,00± 0,68	1006,82± 21,08	40,50± 1,40	10,50± 0,32	15,00± 0,55	1387,18± 24,61*
	24 год	69,83± 1,91	18,17± 0,43	25,83± 0,74	1376,79± 19,48	38,50± 1,99	8,67± 0,47	14,92± 0,76	1875,11± 26,12
	48 год	71,17± 0,67	17,17± 0,24	27,00± 0,26*	1619,68± 29,98**	40,17± 0,67	8,83± 0,24	15,67± 0,24	1972,13± 59,26*
	72 год	71,50± 1,02	17,67± 0,47	26,92± 0,38	1543,13± 63,88*	37,83± 0,99	8,17± 0,23	14,83± 0,39	2048,49± 54,16*

Таку ж динаміку спостерігали і в артеріях воріт та внутрішньоорганних артеріях селезінки із зниженням в них ІВ на 17,5–18 %.

Однак, вже через 24 год експериментального спостереження тонус внутрішньоорганних артерій тонкої кишки практично відновлювався, хоча кінцеві екстраорганні гілки брижових судин продовжували залишатися дещо розширеними. Щодо гілок селезінкової артерії, то тонус їх судинних стінок на даний термін спостереження наростав у обох досліджуваних порядках і не тільки повертався до вихідного рівня, але навіть перевищував його на 11–12 % за показником ІВ.

У 48-годинний термін відновлювався тонус кінцевих екстраорганних гілок брижових артерій, а тонус інтраорганних гілок починав наростати, перевершуючи вихідний рівень за ІВ на 6 %. В гілках досліджуваних порядків селезінкової артерії приріст ІВ був суттєвим і переважав над контрольним рівнем вже на 33 % для артерії воріт селезінки і на 17 % для інтраорганних артерій.

У завершальній стадії експерименту, тобто через 72 год від його початку, констрикторні реакції артерій тонкої кишки продовжували прогресувати, перевершуючи контрольний рівень за ІВ в кінцевих екстраорганних брижових гілках на 4 % і в інтраорганних артеріях – на 11 %. Щодо галузень селезінкової артерії, то їх морфофункціональний стан на цей час дещо стабілізувався.

Таким чином, підводячи підсумки, можна констатувати, що результати проведеного дослідження дозволили встановити певні морфофункціональні відмінності між артеріями тонкої кишки і селезінки. Більш товстостінними і функціонально активними є артерії селезінки. Такий стан їх судинних стінок може бути зумовлений гемодинамічною функцією органа в плані депонування крові та її викиду у кровоносне русло при гіповолемії. Подібні функціональні прояви можуть виникати як при патологічних станах, так і при певних фізіологічних умовах в нормі. Тобто кровоносне русло селезінки з його порто-венозним дренажем може відігравати роль своєрідного аорто-кавального шунта в регулюванні центральної гемодинаміки [3].

Посилення перфузії через артеріальне русло тонкої кишки в ранні терміни моделювання кишкової непрохідності може бути проявом рефлекторної реакції внаслідок наповнення її просвіту вмістом і відповідного збільшення навантаження на кишкову стінку. Тимчасове посилення перфузії селезінки при цьому може виникати як прояв її імунної функції.

Щодо подальших констрикторних реакцій артерій обох органів, то вони цілком узгоджуються з сучасними уявленнями про те, що одним із ключових механізмів у патогенезі поліорганної недостатності є виражена системна вазодилатація в поєднанні з вазоконстрикцією спланхнічної ділянки із наступною гіпоксією тканин [11]. Причому максимальна вазоконстрикція артерій селезінки настає вже через 48 год від початку створення кишкової непрохідності, яка може розглядатися як захисна реакція, що спрямована на розвантаження порто-печінкового кровотоку.

**ВИСНОВКИ** 1. Морфофункціональною відмінністю артерій тонкої кишки і селезінки щура є різна товщина м'язової оболонки рівних за калібром судин: більша у галузнях селезінкової артерії і менша у галузнях артерій тонкої кишки, що зумовлено їх різним ге-

модинамічним навантаженням і відповідно різною функціональною активністю та відображається величиною індексу Вогенворта.

2. На ранніх стадіях моделювання тонкокишкової непрохідності судини обох органів реагують частковим зниженням опірності й збільшенням пропускної здатності, як прояв рефлекторної відповіді на посилення наповнення тонкої кишки.

3. У віддалені терміни опірність судин посилюється, а їх пропускна спроможність зменшується в результаті вазоконстрикції, яка характерна для спланхнічної ділянки за таких умов із наступною гіпоксією тканин.

4. Кровоносна система селезінки разом із портопечінковим руслом здатна виконувати роль аорто-кавального шунта і тим самим в поєднанні з депонувальною функцією селезінки регуляторно впливати на стан центральної гемодинаміки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.
2. Андрущенко В. П. Синдром энтеральной недостаточности в хирургии острой кишечной непроходимости и перитонита / В. П. Андрущенко, С. Т. Федоренко // *Материалы съезда хирургов Украины : сборник научных статей.* – Харьков, 2006. – С. 113–114.
3. Герасимюк І. Є. Вплив експериментального стенозу нижнього відділу черевної аорти на морфофункціональний стан судин та тканин органів травного тракту у щурів / І. Є. Герасимюк, Л. О. Островська, Я. І. Федонюк // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2011. – Т. 2. – Вип. 3. – С. 37–41.
4. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии / [А. С. Ермолов, Т. С. Попова, Г. В. Пахомова и др.]. – М. : Мед. Экспресс. Пресс., 2005. – 460 с.
5. Іфтодій А. Г. Особливості патогенезу гострої кишкової недостатності при гострій тонкокишкової непрохідності / А. Г. Іфтодій, В. І. Гребенюк, О. М. Коломоець // *Шпитальна хірургія.* – 2011. – № 1. – С. 45–48.
6. Макарова Е. Е. Роль ультразвукового исследования в диагностике острой тонкокишечной непроходимости : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Е. Е. Макарова. – Москва, 2005. – 25 с.
7. Саєнко В. Ф. Синдром энтеральной недостаточности при гострой непроходимости кишечника и шляхи його корекції / В. Ф. Саєнко, І. І. Кобза, Ю. Б. Куцик, А. С. Лаврик // *Клін. хірургія.* – 2001. – С. 5–10.
8. Слуква Б. А. Закономерности системной организации легких / Б. А. Слуква // *Морфология (архив АГЭ).* – 2002. – Т. 121, № 2–3. – С. 145.
9. Теплий В. В. Роль кишечника у розвитку поліорганної недостатності при гострій хірургічній патології / В. В. Теплий // *Український медичний часопис.* – 2004. – № 5 (43). – С. 84–92.
10. Тотиков В. З. Лечебно-диагностическая программа при острой спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости / В. З. Тотиков, М. В. Калицова, В. М. Амерханов // *Хирургия.* – 2006. – № 2. – С. 38–43.
11. Усенко Л. В. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / под ред. чл.-корр. НАН и АМН Украины, проф. Л. В. Усенко. – Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 160 с.
12. Alterations in intestinal barrier function do not predispose to translocation of enteric bacteria in gastroenterologic patients / C. J. O'Boyle, J. MacFie, K. Dave [et al.] // *Nutrition.* – 1998. – Vol. 14, № 4. – P. 358 – 362.
13. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years / J. MacFie, B. S. Reddy, M. Gatt [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 111 – 117.
14. Grotz M. R. Intestinal cytokine response after gut ischemia; role of gut barrier failure / M. R. Grotz // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 4. – P. 478–486.

Отримано 19.07.12

УДК 611.136.7-092.9

©О. Я. Галицька-Хархаліс, І. Є. Герасимюк, Н. В. Флекей

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ТА СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРІЙ НИРОК У ЩУРА В НОРМІ**

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ТА СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРІЙ НИРОК У ЩУРА В НОРМІ – Вивчено анатомічні, морфометричні, структурно-просторові особливості будови артеріальних судин нирок щурів у нормі. Вказано на їх значення при моделюванні центральної та органної гемодинаміки в експерименті.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И СТРУКТУРНО-ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИЙ ПОЧЕК У КРЫСЫ В НОРМЕ – Изучено анатомические, морфометрические, структурно-пространственные особенности строения артериальных сосудов почек крыс в норме. Указано их значение при моделировании центральной и органной гемодинамики в эксперименте.

MORPHOFUNCTIONAL, STRUCTURAL AND SPATIAL CHARACTERISTICS OF RAT'S KIDNEYS ARTERIES IN CONDITION OF NORM – Anatomical, morphometric, structural and spatial features of the structure of arterial vessels in rat's kidney were studied at condition of norm. Their value at modeling of the central and organ hemodynamics were displayed in the experiment.

**Ключові слова:** нирки, стеноз артерії, симетрія, звивистість, маса.

**Ключевые слова:** почки, стеноз артерии, симметрия, извилистость, масса.

**Key words:** kidneys, stenosis of artery, symmetry, tortuous, weight.

**ВСТУП** Протягом багатьох десятиків років численні науковці широко використовують тварин в якості об'єкта для моделювання різноманітних патологічних процесів. Така практика ґрунтується на подібності морфологічної будови їх органів та тканин до структури внутрішніх органів людини [3, 7]. Це торкається також відтворення патології щодо порушення центральної та органної гемодинаміки. Тому експериментальне моделювання різноманітних захворювань належить до найпоширеніших та доступних методик вивчення закономірностей перебігу тої чи іншої патології [2, 4, 5]. Сутність моделювання полягає в тому, щоб у процесі дослідження отримати необхідні знання про модельований об'єкт і за аналогією спрогнозувати особливості розвитку патологічного процесу та можливі наслідки у людини [6].

Зокрема, що стосується анатомії та кровопостачання нирок щурів, то вони є близькими до таких у людей. Це робить тварин цього виду доцільними для використання у науково-дослідній практиці як моделей патологічних процесів. Однак для кращого розуміння та інтерпретації досліджуваної патології, обґрунтування методів корекції модельованих захворювань, що стосуються розладів центральної та органної гемодинаміки, необхідно мати чітке уявлення про норму будови ниркових артерій у щурів з врахуванням особливостей та відмінностей, також знати вихідні величини їх структурних і морфометричних особливостей.

Тому метою нашого дослідження було встановлення характерних відмінностей кровопостачання нирок щурів у нормі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на 12 білих безпородних щурах масою 180–200 г. Після внутрішньочеревного введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію і виведення тварин із експерименту проводили забір морфологічного матеріалу. Серед макроморфометричних показників визначали масу, довжину, ширину, товщину та об'єм нирки. Отримані шматочки правої та лівої нирки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, 96° спиртї. Парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозинном, пікрофуксинном за Ван-Гізона. Морфометричну оцінку інтраорганних судин здійснювали за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-154, обчислюючи зовнішній та внутрішній діаметр судин, товщину м'язового шару. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування індексу Вогенворта (ІВ), тобто відношення площі середньої оболонки судини до площі її просвіту [1]. Оцінку просторової організації артерій нирок проводили на посмертних контрастних рентгенангіограмах згідно із запропонованою методикою [8].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Нирки у щура – це парний орган бобоподібної форми темно-коричневого кольору, що розміщується в позаочеревинному просторі по обидва боки від поперекового відділу хребта між III–V хребцями. Паренхіма нирки вкрита фіброзною капсулою, яка, у свою чергу, оточена жировою тканиною, що більшою мірою зосереджена біля воріт нирки та навколо судинної ніжки. Нирка та жирова капсула укладені в ренальну фасцію, що оточує їх з обох сторін таким чином: з фронтальної сторони вона переходить на протилежну нирку, а задній листок фасції прикріплюється до поперекового відділу хребта. На медіальному краї органа розміщені ворота з нирковою ніжкою (вена, артерія, сечовід та нерви), яка є прототипом такої ж у людей. Отже, як зазначено вище, багато спільного мають нирки людини та лабораторних щурів. Хоча, слід зауважити деякі відмінності, які знаходимо в розміщенні та внутрішній будові нирок. У щурів права нирка зазвичай розміщується на 1 см вище, ніж ліва, розширений проксимальний кінець сечовода всередині ниркової пазухи є нирковою мискою, куди відкривається один нирковий сосочок з отворами дрібних сечових каналців.

У нормі в щурів маса лівої нирки становить (709,5±68,54) мг, правої – (699,33±71,81) мг. Коefіцієнт співвідношення між ними дорівнює 1,01±0,95. Відповідно, і розміри нирки зліва у щурів масою 180–200 г дещо більші: 1,40×0,87×0,70 см, правої – 1,36×0,82×0,69 см. Кровопостачання їх здійснюється за рахунок ниркових артерій, які відходять безпосередньо від аорти та у воротах нирки діляться на передню та задню гілку. Лише права артерія є дещо довшою, відходить від черевної аорти завжди краніальніше на 0,3–0,5 см і часто над верхньою брижовою

артерією. Також для обох ниркових судин характерне відходження нижньої діафрагмальної та верхньої над-нирковозалоозних артерій.

Гістологічно в правій та лівій нирці артеріальний відділ судинного русла послідовно представлений м'язово-еластичними міжчастковими артеріями (МЧА), м'язовими дуговими (ДА) і міжчасточковими артеріями (МЧТА). В МЧА добре виражена внутрішня (ВЕМ) та дещо тонша зовнішня еластична мембрана (ЗЕМ), що мають вигляд хвилястих стрічок (рис. 1, 2). Інтима вистелена шаром плоских полігональних, витягнутих у довжину ендотеліоцитів, середня оболонка представлена циркулярно розташованими гладкими міоцитами та еластичними волокнами у приблизному співвідношенні 1:1 у МЧА. Зі зменшенням калібру артерій змінюється будова їх стінки. Саме в ДА та МЧТА зменшується товщина всіх оболонок, звужується ВЕМ та зникає ЗЕМ. Основні зміни при цьому стосуються

середньої оболонки – зменшується вміст еластичних і зростає вміст гладком'язових волокон.

Безумовно, топографія ниркових артерій пояснює особливості морфометричних параметрів цього органа, які відображають функціональний стан судинного русла кожної з нирок. Було встановлено, що в нормі ІВ внутрішньоорганних судин нирок шурів зліва дещо вищий, ніж справа, хоча різниця не є достовірною (табл. 1). Це може бути зумовлено ближчим розташуванням лівої нирки до аорти і, відповідно, дещо вищим тиском в лівій нирковій артерії, ніж в правій. Крім того, в МЧА, порівняно з ДА і МЧТА, рівень ІВ відносно низький, що разом з добре вираженими ЗЕМ і ВЕМ дозволяє віднести їх до судин розподілу. В ДА і МЧТА, навпаки, добре виражений гладком'язовий шар, майже відсутня ЗЕМ і слабо виражена ВЕМ, що разом з високим рівнем ІВ дозволяє віднести їх до судин опору.

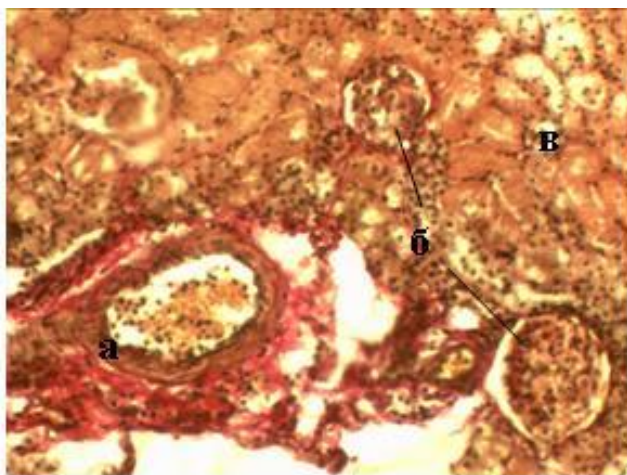


Рис. 1. Ниркова тканина щура в нормі: а – артерія м'язово-еластичного типу; б – клубочки нефрона; в – нирковий каналіць. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 40.

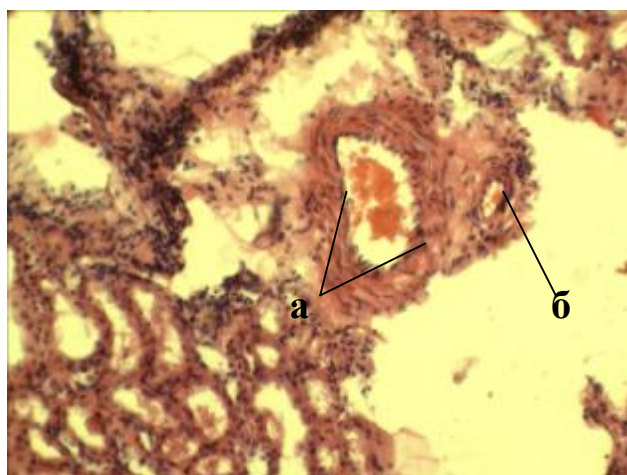


Рис. 2. Ниркова тканина щура в нормі: а – артерія м'язово-еластичного типу; б – артерія м'язового типу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 40.

Таблиця 1. Показники індексу Вогенворта ниркових артерій щура в нормі (M±m)

Термін спостереження	Міжчасткові судини		Дугові судини	Міжчасточкові судини
		ІВ	ІВ	ІВ
контроль	права	149,79±7,19	204,58±6,41	211,78±8,15
	ліва	151,62±7,78	207,63±3,47	213,80±8,97

Такий поділ судин за функціональним станом співзвучний з комплексним аналізом стереометричних показників контрастних рентгеноангіограм (рис. 3), що дозволив встановити поступове звуження провіту ниркових артерій та їх гілок за ходом галузень II–III порядків. Про одночасне прогресивне наростання судинного опору по мірі галузнення судин свідчило поступове збільшення рівня їх симетрії за показником  $H_2$  та ростом коефіцієнта галузнення  $k$  (табл. 2). Збільшення сумарного кута біфуркацій та його складових по ходу галузнення також підтверджувало поступове посилення опірності судинних русел обох нирок та мало найвищі цифри в судинах III порядку. Водночас, при проведенні порівняльної характеристики судинних русел обох нирок, справа було встановлено дещо більший діаметр судин усіх рівнів галузнення та одночасно нижчий рівень коефіцієнта  $k$ ,

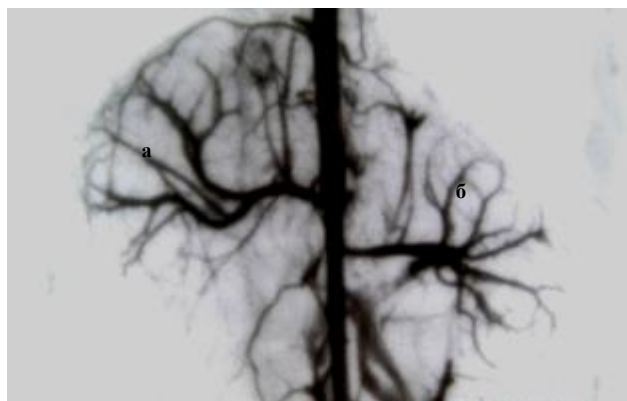


Рис. 3. Рентгеноангіограма нирок щура в нормі: а – права нирка; б – ліва нирка.

Таблиця 2. Характеристика структурно-просторової організації судинного русла нирки щура в нормі ( $M \pm m$ )

Порядок трійника		$N_2$	k	$\Sigma \alpha_{град}$	t
I	права	27,616±1,217	72,926±2,543	43,667±1,430	4,086±1,065
	ліва	28,993±2,031	74,634±2,505	44,167±1,327	3,525±0,672
II	права	31,606±2,564	79,029±2,809	60,167±1,352	3,778±0,671
	ліва	33,410±2,780	81,418±3,837	62,167±1,167	2,993±0,439
III	права	39,566±2,317	67,111±5,070	72,333±0,882	3,475±0,260
	ліва	41,193±2,533	64,128±3,486	73,667±0,882	4,188±0,604

що може вказувати на більшу ємність басейну правої ниркової артерії. Щодо симетричності галузень, то за рівнем  $N_2$  зліва зафіксовано вищий її рівень, ніж з протилежного боку з різницею в 4 %. Одночасно, більша величина кутів галузень з лівого боку може підтверджувати дещо вищу резистентну здатність судин лівої нирки. Важливим фактором формування судинного опору при цьому також може бути ступінь звивистості судин. Однак при розрахунку коефіцієнта звивистості  $\Delta t$  принципових відмінностей не було встановлено. Хоча справа він був дещо вищий у перших та других трійниках, а зліва, навпаки, переважав на III рівні галузень на 20 % над контралатеральним органом. Разом з тим, абсолютні довжини гілок ниркових артерій як крупного, так і дрібного калібру справа переважали. Тому довжинно-діаметральний коефіцієнт ( $L_{відн.}$ ) також на цьому боці мав вищі цифри.

**ВИСНОВКИ** 1. Кровоносне русло нирок щурів має загальну будову, яка характерна для організації судинного русла інших ссавців, включаючи людину, що дає можливість моделювати та вивчати закономірності морфофункціональних змін в судинних стінках за різних умов порушення гемодинаміки в експерименті.

2. До особливостей нирок щура слід віднести відмінність в топографічному розташуванні та наявності одного сосочка, що відкривається у ниркову миску.

3. Отримані морфометричні дані можуть бути ориєнтовним об'єктивним контрольним матеріалом для

порівняння виявлених структурно-просторових змін при моделюванні патологічних процесів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 236 с.
2. Бурих М. П. Анатомія чашково-мискового комплексу нирки людини в постнатальному онтогенезі / М. П. Бурих // Морфологія. – 2000. – № 3 – С. 51–53.
3. Коломеец Н. Ю. Результаты морфометрических исследований тканей почек экспериментальных животных / Н. Ю. Коломеец, Н. И. Аверьянова, Н. Ю. Зарницына, П. В. Косарева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11 – С. 9–12.
4. Костиленко Ю. П. Основные формы организации артериального русла / Ю. П. Костиленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 3. – С. 16–18.
5. Новиков Ю. В. Регуляторные структуры головного мозга и почек при экспериментальной гипер- и гипотензии / Ю. В. Новиков, А. В. Яльцев // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002. – Т. 133, Вип. 2. – С. 219–221.
6. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. – 432 с.
7. Соколов В. В. Морфофункциональная характеристика внутриорганных артериальных сосудов почек в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях / В. В. Соколов, О. А. Каплунова // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 4. – С. 84–87.
8. Шошенко К. А. Архитектоника кровеносного русла / К. А. Шошенко, А. С. Голуб, В. И. Брод. – Новосибирск : Наука, 1982. – 123 с.

Отримано 04.07.12

**ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ПЕЧІНЦІ**

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ПЕЧІНЦІ – Вивчали вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на процеси детоксикації у печінці здорових тварин, а також за умов гострого токсичного гепатиту та внутрішньопечінкового холестаза. Встановлено, що попередники синтезу оксиду азоту не змінюють, а блокатори пригнічують N-деметилазу і р-гідроксилазу активність мікросом печінки. При гострому токсичному гепатиті введення L-аргініну та L-аргініну-L-глутамату, на відміну від блокаторів синтезу оксиду азоту, частково відновлює активність CYP3A та CYP2E1. Як попередники синтезу оксиду азоту – L-аргінін та L-аргініну-L-глутамат, так і селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин сприяють активації вказаних ізоформ цитохрому P-450, а повне блокування синтезу NO L-NAME не усуває зниження активності ферментів мікросомального окиснення, яке виникало за умов внутрішньопечінкового холестаза.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПЕЧЕНИ – Изучали влияние модуляторов синтеза оксида азота на процессы детоксикации в печени здоровых животных, а также в условиях острого токсического гепатита и внутрипеченочного холестаза. Установлено, что предшественники синтеза оксида азота не меняют, а блокаторы подавляют N-деметилазную и р-гидроксилазную активность микросом печени. При остром токсическом гепатите введение L-аргинина и L-аргинина-L-глутамата, в отличие от блокаторов синтеза оксида азота, частично восстанавливает активность CYP3A и CYP2E1. Как предшественники синтеза оксида азота – L-аргинин и L-аргинина-L-глутамат, так и селективный ингибитор iNOS – аминугуанидин способствуют активации CYP3A и CYP2E1 в печени, а полное блокирование синтеза NO L-NAME не устраняет снижения активности ферментов микросомального окисления, которое возникло в условиях внутрипеченочного холестаза.

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE MODULATORS ON THE DETOXIFICATION PROCESS IN THE LIVER – We studied the effects of modulators of nitric oxide synthesis on detoxification processes in the liver of healthy animals and on models of acute toxic hepatitis and intrahepatic cholestasis. It was found that precursors of nitric oxide synthesis have no influence on N-demethylation and p-hydroxylation activity of liver microsomes, and NO-blockers inhibit them. In case of acute toxic hepatitis L-arginine and L-arginine-L-glutamate applying partially restored the activity of CYP3A and CYP2E1 in contrast to the blockers of nitric oxide synthesis. Precursors of nitric oxide synthesis L-arginine and L-arginine-L-glutamate and selective iNOS inhibitor – aminoguanidine promoted activation of CYP3A and CYP2E1 in the liver. Complete blocking of the NO synthesis by L-NAME did not aggravate the low enzyme activity of microsomal oxidation, which evolved in case of intrahepatic cholestasis.

**Ключові слова:** гепатит, холестаз, цитохром P-450, L-аргінін, L-NAME, аміногуанідин.

**Ключевые слова:** гепатит, холестаз, цитохром P-450, L-аргинин, L-NAME, аминугуанидин.

**Key words:** hepatitis, cholestasis, cytochrome P-450, L-arginine, L-NAME, aminoguanidine.

**ВСТУП** Відомо, що мікросомальна монооксигеназна система (МОС) гепатоцитів забезпечує першу фазу знешкодження у потужній системі детоксикації ксе-

нобіотиків та захищає організм від шкідливого впливу молекул екзо- й ендogenous походження, відіграє певну роль у перебізі метаболічних і синтезувальних процесів у печінці, є вагомим фактором у забезпеченні гомеостазу організму. Цитохром P-450 (цхP-450) є найважливішим компонентом МОС та відповідає за активацію молекулярного кисню і зв'язування субстрату [1]. Беззаперечно, гострі та хронічні захворювання печінки супроводжуються порушенням процесів детоксикації. Встановлено, що гострий реактивний гепатит супроводжується підвищенням активності ензимів МОС, а при хронічному ураженні печінки вірусного генезу відмічено пригнічення цхP-450-залежного гідроксилювання ксенобіотиків [2].

На сьогодні вже достовірно встановлено, що оксид азоту (NO) – важливий біологічний медіатор, який бере участь у цілому ряді фізіологічних та патофізіологічних процесів, у тому числі й у функціонуванні МОС. Детальне вивчення ролі NO in vitro в цитокінозалежній модуляції цхP-450 провели М. Т. Carlson, R. E. Billings [3]. Вони встановили, що кількість цхP-450 в культурі гепатоцитів, оброблених комбінацією цитокінів, яка складалась з фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерферону- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ) TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і IFN- $\gamma$ , знижувалась на 69%. ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  викликали індукцію синтезу NO, після чого зменшувався рівень білків CYPB1/2 та CYP3A2 (під впливом ФНП- $\alpha$  TNF- $\alpha$ ) і CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C11 та CYP3A2 (під впливом ІЛ-1 $\beta$  IL-1 $\beta$ ). О. Хаченко, 1998 [4], було доведено, що NO здатний пригнічувати експресію цхP-450 in vivo, що може бути основним механізмом зниження кількості цього ферменту при запаленні. Інгібуючу здатність NO, на думку науковця, можна пояснити його властивістю відновлювати феррі-форму ферменту цхP-450 до неактивної ферро-форми, конкуруючи з ендogenousними (наприклад O<sub>2</sub>) або екзogenousними лігандами за зв'язування із залізом, та здатністю радикала оксиду азоту виступати пасткою для інших вільних радикалів. Разом з тим, застосування блокаторів синтезу NO не попереджувало зниження активності CYP2C11 [5]. Однак беззаперечним є факт, що система оксиду азоту та МОС взаємопов'язані: надмірний або недостатній синтез NO при ураженні печінки може викликати дисрегуляцію цхP-450-залежного метаболізму. Проте остаточно роль системи NO у функціонуванні МОС у нормі та за умов ураження печінки залишається нез'ясованою. Метою даного дослідження було вивчення впливу модуляторів системи оксиду азоту на процеси детоксикації у печінці здорових тварин при гострому токсичному гепатиті та внутрішньопечінковому холестазі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на 102 білих нелінійних щурах-самцях масою 140–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію університету. Як попередники синтезу NO засто-

совували амінокислоту L-аргінін ("Sigma", США) та фармакопейний 4 % розчин L-аргініну-L-глутамату, L-A-L-Г (глутаргін, фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків). Для блокування синтезу NO використовували N-нітро-L-аргінін метиловий ефір, L-NAME ("Oldrich. Chem. Co.", Англія), який є потужним інгібітором усіх ізоформ NO-синтази (NOS), та селективний інгібітор індукцибельної NOS (iNOS) – аміногуанідин (ТОВ "Хімлабораторреактив", Київ). L-аргінін вводили в дозі 25 мг/кг маси тварини у вигляді 2,5 % водного розчину [6], L-A-L-Г – 45 мг/кг маси тварини в еквімолярній дозі у перерахунку на L-аргінін [7], L-NAME [6] та аміногуанідин [8] – по 10 мг/кг маси щура у вигляді 1 % водного розчину. З метою вивчення впливу модуляторів синтезу NO на процеси детоксикації у здорових тварин досліджували речовини вводили щоденно інтраперитонеально один раз на добу протягом 7 днів. Тварини контрольної групи отримували ідентичний об'єм ізотонічного розчину. Гострий токсичний гепатит моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням тетрахлорметану з розрахунку 2 г/кг маси тіла 50 % олійного розчину на оливковій олії [9, 10]. Тварини контрольної групи отримували ідентичний об'єм оливкової олії. Дослідження проводили на 3 і 7 доби. Холестатичне ураження печінки моделювали внутрішньошлунковим введенням  $\alpha$ -нафтилізотіоціанату (АНІТ) одноразово в дозі 0,1 г/кг [11]. Кориговальні чинники речовини вводили щоденно інтраперитонеально один раз на добу. Дослідження проводили на 3 і 7 доби експерименту при моделюванні гепатиту та на 3 і 5 доби при холестазі, що відповідає періодам розпаду патофізіологічного процесу та початку регенерації [10, 12].

Функціональну активність мікросом оцінювали за швидкістю N-деметилування амідопіріну і р-гідроксилювання аніліну [13], для чого мікросомальну фракцію печінки виділяли шляхом диференційного центрифугування за присутності кальцію хлориду [14]. Відомо, що реакція N-деметилування диметиланіліну здійснюється з участю цитохрому СYP3A [15], а р-гідроксилювання аніліну – СYP2E1 [16].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Попереднє введення протягом 7 днів попередників синтезу NO, L-аргініну та L-A-L-Г, вірогідно не змінювало досліджуваних показників МОС (табл. 1), що узгоджується з даними інших авторів [17].

За умов введення неселективного блокатора NO – L-NAME спостерігалось погіршення детоксикаційної

функції печінки, про що свідчить зниження N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом печінки на 32,4 і 41,6 % відповідно, та може бути наслідком підвищення вмісту токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів [18]. Повторне застосування селективного інгібітора iNOS також призводило до зниження N-деметилазної і р-гідроксилазної активності ферментів МОС, однак меншою мірою, порівняно з L-NAME, – усього на 14,1 та 15,6 % відповідно. У даному випадку зниження швидкості процесів детоксикації можна пов'язати із селективністю блокування iNOS, а ендогенний оксид азоту, який утворюється і має високий афінитет до залізовмісної групи цхP-450, може зумовлювати активацію даного ензиму [19].

За результатами наших досліджень, при гострому токсичному гепатиті спостерігалось зниження N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом печінки відносно інтактних тварин на 31,5 і 25,4 % та на 28,1 і 23,5 % відповідно на 3 день експерименту (табл. 2). Відомо, що при взаємодії  $CCl_4$  з цхP-450 утворюються радикали  $CL^{\cdot}$  і  $CCL_3^{\cdot}$ , які здатні як прямо взаємодіяти з макромолекулами, модифікуючи їх, так і відігравати роль ініціаторів процесів перекисного окиснення ненасичених жирних кислот у мембранах [2]. Дуже чутливі до таких патологічних чинників водневі атоми метиленових містків переважно арахідонової і докозогексаєнової кислот. Надмірне утворення перекисів ліпідів у мембранах ендоплазматичного ретикула під впливом трихлорметильного радикала  $CCL_3^{\cdot}$  є експериментально доведеним фактом і лежить в основі прооксидантної дії чотирихлористого вуглецю [1].

За умов введення L-аргініну на 3 день експерименту ми спостерігали зростання N-деметилазної активності мікросом печінки на 27,1 %, а рівень р-гідроксилазної активності не змінювався відносно тварин із модельованим тетрахлорметановим гепатитом. Під впливом L-A-L-Г спостерігалось підвищення активності обох ізоформ цхP-450 зі зростанням N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом печінки на 22,3 і 21,0 % відповідно. На 7 день дослідження при введенні L-аргініну і L-A-L-Г процеси деметилування активізувалися на 24,0 та 17,3 %, а гідроксилювання – на 10,0 та 22,9 % (табл. 2). Більш активний вплив L-A-L-Г у цей термін дослідження на СYP2E1 зумовлений, на нашу думку, наявністю в складі даного препарату залишку глутамінової кислоти, яка здатна покращувати процеси детоксикації в печінці за рахунок

**Таблиця 1. N-деметилазна та р-гідроксилазна активність мікросом печінки за умов введення модуляторів синтезу NO здоровим тваринам ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Група тварин	Показник	
	N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв)	р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв)
Контроль	8,25±0,23	0,77±0,02
L-аргінін	8,69±0,16 $p > 0,05$	0,76±0,02 $p > 0,05$
L-A-L-Г	8,47±0,18 $p > 0,05$	0,79±0,01 $p > 0,05$
L-NAME	5,57±0,27 $p < 0,001$	0,45±0,03 $p < 0,001$
Аміногуанідин	7,09±0,21 $p < 0,05$	0,65±0,04 $p < 0,05$

Примітка. p – достовірність відносно контролю.

Таблиця 2. N-деметилазна та р-гідроксилазна активність мікросом печінки при гострому токсичному гепатиті ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин	3 день		7 день	
	N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв)	р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв)	N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв)	р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв)
Контроль	8,16±0,18	0,75±0,02	8,25±0,12	0,74±0,02
CCl <sub>4</sub>	5,59±0,33 p<0,005	0,56±0,02 p<0,001	5,93±0,24 p<0,001	0,57±0,02 p<0,001
CCl <sub>4</sub> + L-аргінін	7,10±0,18 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	0,61±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	7,35±0,21 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	0,62±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05
CCl <sub>4</sub> + L-A-L-Г	5,41±0,32 p<0,005 p <sub>1</sub> >0,05	0,50±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,95±0,21 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,70±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01
CCl <sub>4</sub> + L-NAME	5,75±0,29 p<0,005 p <sub>1</sub> >0,05	0,64±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	4,95±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,47±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
CCl <sub>4</sub> + аміногуанідин	6,84±0,18 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,68±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	5,62±0,25 p<0,005 p <sub>1</sub> >0,05	0,59±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05

Примітки. У цій та наступній таблицях достовірність відносно:

1. p – контролю.
2. p<sub>1</sub> – групи тварин, які отримували CCl<sub>4</sub>.

безпосередньої участі в знешкодженні аміаку в орнітиновому циклі [20].

Показники активності мікросом печінки під впливом блокаторів синтезу NO L-NAME та аміногуанідину в 1-й термін дослідження достовірно не змінювались, а у 2-й за умов введення L-NAME зазнавали подальшого зниження активності CYP3A та CYP2E1 на 16,5 і 17,8 % відносно ураження та на 40,0 і 37,2 % відносно контрольної групи тварин (табл. 2), що вказує на значне порушення процесів детоксикації в печінці на фоні блокування синтезу NO при гострому токсичному ураженні печінки.

Результати проведених нами досліджень показали, що при внутрішньопечінковому холестази, викли-

каному введенням АНІТ, детоксикаційна функція печінки погіршується, про що свідчить зниження, порівняно з показниками контрольної групи тварин, швидкості процесів N-деметилування та р-гідроксилювання на 18,2 і 21,7 % та 16,5 і 16,4 % на 3 та 5 дні дослідження відповідно (табл. 3).

На фоні введення всіх досліджуваних препаратів на 3 день експерименту N-деметилазна активність вірогідно не змінювалася, а р-гідроксилазна – зростала за умов введення L-аргініну, L-A-L-Г та аміногуанідину на 8,3, 18,1 і 13,9 % відповідно.

На 5 день експерименту активність CYP3A та CYP2E1 за умов введення зазначених вище коригувальних чинників підвищувалася на 10,5, 11,2, 8,55 %

Таблиця 3. N-деметилазна та р-гідроксилазна активність мікросом печінки за умов введення модуляторів синтезу оксиду азоту при холестази ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Група тварин	3 день		5 день	
	N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв)	р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв)	N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв)	р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв)
Контроль	8,07±0,23	0,75±0,02	8,11±0,22	0,74±0,02
АНІТ	6,60±0,14 p<0,001	0,58±0,01 p<0,001	6,77±0,14 p<0,01	0,62±0,03 p<0,01
АНІТ + L-аргінін	7,13±0,29 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,63±0,01 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	7,49±0,29 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,69±0,01 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
АНІТ + L-A-L-Г	7,13±0,18 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,69±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	7,53±0,19 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,70±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05
АНІТ + L-NAME	6,06±0,23 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,56±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,11±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,58±0,03 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05
АНІТ + аміногуанідин	6,95±0,13 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	0,66±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	7,35±0,13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,69±0,01 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05



та 11,1, 12,4 і 10,5 % відповідно порівняно з ураженням. Застосування L-NAME на 5 день експерименту призводило до деякого зменшення швидкості процесів деметилювання – на 9,9 % (табл. 3).

Таким чином, при внутрішньопечінковому холестази, викликаному введенням АНІТ, як попередники, так і селективний інгібітор iNOS сприяли активації CYP3A та CYP2E1 у печінці, а повне блокування синтезу NO не усувало зниження їх активності.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших дослідників, які вказують на те, що пригнічення активності цхР-450, а саме ізоформ 3А та 2Е1, може бути незалежним від синтезу NO, а застосування аміногуанідину може частково відновлювати активність ферментів [21]. На нашу думку, активність цхР-450 може змінюватись двома шляхами, як NO-залежним [4], так і NO-незалежним [21]. Причому в першому випадку оксид азоту, залежно від концентрації та походження (синтезований під впливом ендотеліальної eNOS чи індукційної iNOS), може призводити як до індукції, так і до інгібіції залізовмісних ферментів, у тому числі й цхР-450.

**ВИСНОВКИ** 1. L-аргінін та L-аргінину-L-глутамат при їх повторному введенні здоровим тваринам не змінюють, а блокатори синтезу NO, L-NAME й аміногуанідин, знижують активність CYP3A та CYP2E1.

2. За умов гострого токсичного гепатиту введення попередників синтезу оксиду азоту (L-аргінину та L-аргінину-L-глутамату), на відміну від його блокаторів (L-NAME й аміногуанідину), частково відновлює активність ізоформ 3А і 2Е1 цитохрому Р-450.

3. При експериментальному внутрішньопечінковому холестази як попередники, так і селективний інгібітор iNOS аміногуанідин сприяли активації CYP3A та CYP2E1 в печінці, а повне блокування синтезу NO L-NAME не усувало зниження активності N-деметилазної та р-гидроксилазної активності мікросом печінки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, А. Г. Горохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170–180.
2. Матюшин Б. Н. Особенности цитохром Р-450 зависимо-го гидроксирования в ткани печени больных с гепатобилиарной патологией / Б. Н. Матюшин, А. С. Логинов, В. Д. Ткачев // Клини. лаб. диагностика. – 1994. – № 1. – С. 25–27.
3. Carlson T. J. Role of nitric oxide in the cytokine-mediated regulation of cytochrome P-450 / T. J. Carlson, R. E. Billings // Mol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 49. – P. 796–801.
4. Хащенко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома Р-450 в печени / О. Хащенко // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 984–991.
5. Cribb A. E. Dissociation of xanthine oxidase induction and cytochrome P450 depression during interferon induction in the rat / A. E. Cribb, K. W. Renton // Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 46. – P. 2114–2117.

6. Посохова К. А. Вплив L-аргінину та N-нітро-L-аргінину на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за умов гострої циркуляторно-гемічної гіпоксії / К. А. Посохова, В. В. Буковська // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 185–190.

7. Экспериментальное исследование гипоаммониемической активности L-аргинина L-глутамата при подострой интоксикации аммония хлоридом / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка, О. Н. Гомон [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 4. – С. 17–22.

8. Beneficial effects of inducible nitric oxide synthase inhibitor on reperfusion injury in pig liver / M. Isobe, T. Katsuramaki, K. Hirata [et al.] // Transplantation. – 1999. – Vol. 68, № 6. – P. 803–813.

9. Janakat S. Optimization of the dose and route of injection, and characterisation of the time course of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat / S. Janakat, H. Al-Merie // J. of Pharmacol. and Toxicol. Methods. – 2002. – Vol. 48, N1. – P. 41–44.

10. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.

11. Одынец А. Г. Методологические аспекты скрининга гепатопротекторов с использованием моделей поражения печени четыреххлористым углеродом, Д-галактозамином и α-нафтилизотиоцианатом / А. Г. Одынец, Д. А. Берзиня, А. Н. Коужухов // Успехи гепатологии. – В. 14. – Рига, 1988. – С. 255–237.

12. Plaa G. L. Functional Aspects of the Cholestatic Response Induced by a-Naphthylisothiocyanate in Mice and Rats / G. L. Plaa // Agents action. – 1969. – N1. – P. 22–27.

13. Карузина И. И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем / И. И. Карузина, А. И. Арчаков // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 49–62.

14. Shenkman J. B. Preparation of microsomes with calcium / J. B. Shenkman, D. L. Cinti // Methods Enzymol. – 1978. – Vol. 52 – P. 83–89.

15. Герич О. Х. Окиснювальні та кон'югаційні реакції біотрансформації ксенобіотиків за умов метаболічних порушень: індукованих цукровим діабетом та високожировою дієтою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. Х. Герич. – К., 2009. – 20 с.

16. Пентюк О. О. Цитохром Р-450E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, роль у патології / О. О. Пентюк, С. О. Качула, О. Х. Герич // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 16–28.

17. Hodson P. D. The role of nitric oxide generation in interferon-evoked cytochrome P450 down-regulation / P. D. Hodson, K. W. Renton // Int. J. Immunopharm. – 1995. – Vol. 17. – P. 995–1000.

18. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, А. Г. Горохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170–180.

19. Alderton W. K. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 393–615.

20. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ "Біохімія печінки" / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми, 2011. – 70 с.

21. Sewer M. B. Down-regulation of the expression of three major rat liver cytochrome P450s by endotoxin *in vivo* occurs independently of nitric oxide production // M. B. Sewer, E. T. Morgan / The Journal of Pharmacol. and Exp. Therap. – 1998. – Vol. 278, №1. – P. 352–358.

Отримано 27.07.12

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**  
**“МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ПНЕКОЛОГІЇ”**  
**20–21 вересня 2012 року**  
**м. Тернопіль**

УДК 616-053.2-007-071.3]-08

©О. Є. Федорців, Н. Ю. Щербатюк, І. М. Горішний

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ ДИСГАРМОНІЙНОГО**  
**ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ ОЦІНКИ**  
**МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ ДИСГАРМОНІЙНОГО ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ ОЦІНКИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ – У статті подано огляд джерел інформації щодо дисгармонійного фізичного розвитку ендокринного та соматичного походження: затримки росту гіпоталамо-гіпофізарного генезу, соматогенного субнанизму, первинного та вторинного ожиріння, затримки статевого розвитку, гіперфункції щитоподібної залози, дифузного токсичного зоба, первинного та вторинного гіпотиреозу, хронічної соматичної патології дихальної системи (бронхіальна астма, хронічний бронхіт), травної системи (хронічні гастродуоденіти, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічні гепатити), сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит та гломерулонефрит). Висвітлено дані літератури щодо стану кісткової системи, фосфорно-кальцієвого гомеостазу, імунологічної реактивності та гормонального статусу у дітей з дисгармонійним фізичним розвитком, взаємозв'язок між фоновим станом обстежуваних дітей та механізмами остеогенезу, інтенсивністю кальцієво-фосфорного обміну як провідними факторами дисгармонійного фізичного розвитку дітей, показаний ступінь метаболічних порушень залежно від генезу дисгармонійності фізичного розвитку та вираженості остеопенічного синдрому.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСГАРМОНИЧНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ – В статье подан обзор источников информации относительно дисгармоничного физического развития эндокринного и соматического происхождения: задержки роста гипоталамо-гипофизарного генеза, соматогенного субнанизма, первичного и вторичного ожирения, задержки полового развития, гиперфункции щитовидной железы, диффузного токсичного зоба, первичного и вторичного гипотиреоза, хронической соматической патологии дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит), пищеварительной системы (хронические гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гепатиты), мочеиспускательной системы (хронический пиелонефрит и гломерулонефрит). Отражены данные литературы относительно состояния костной системы, фосфорно-кальциевого гомеостаза, иммунологической реактивности и гормонального статуса у детей с дисгармоничным физическим развитием, взаимосвязь между фоновым состоянием обследуемых детей и механизмами остеогенеза, интенсивностью кальциево-фосфорного обмена как ведущими факторами дисгармоничного физического развития.

PATHOPHYSIOLOGICAL AND PATHOGENETICAL BASIS OF THE FORMATION OF DISHARMONIOUS PHYSICAL DEVELOPMENT DURING ENDOCRINE PATHOLOGY OF CHILDREN ON THE PHONE OF ESTIMATION OF BONE MINERAL DENSITY – The article adduces the review of information given about disharmonious physical development of endocrine and somatic origin: delays of height of hypotalamo-hypophysaries genesis, somatogenic subnanism, primary and secondary obesity, delay of sexual development, hyperfunction of thyroid, diffuse toxic goitre, primary and secondary hypotireosis, chronic somatic pathology of the respiratory system (bronchial asthma, chronic bronchitis), digestive system (chronic gastroduodenitis, ulcerous illness of stomach and duodenum, chronic hepatitis), urinary system (chronic pyelonephritis and glomerulonephritis). These literatures are reflected in relation to the state of the bone system, phosphoric-calcium homeoeostasis, immunological reactivities and hormonal status of children with disharmonious physical development, intercommunication between the base-line state of the inspected children and mechanisms of osteogenesis, by intensity calcium - phosphoric exchange, as by leading factors disharmonious physical development.

**Ключові слова:** дисгармонійний фізичний розвиток, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, ендокринна патологія, остеопороз.

**Ключевые слова:** дисгармоничное физическое развитие, фосфорно-кальциевый гомеостаз, эндокринная патология, остеопороз.

**Key words:** disharmonious physical development, calcium homeostasis, endocrine pathology, osteoporosis.

Під порушенням фізичного розвитку перш за все розуміють затримку росту, ожиріння, затримку статевого розвитку, передчасне статеве дозрівання, диспропорційність у тілобудові. Причини, які викликають порушення ФР дитини, можна поділити на уроджені, набуті, ендокринні та соматичні. До уроджених належать порушення обміну речовин – целіакія, муковісцедоз; уроджені вади розвитку серця, бронхолегеневої системи. Крім того, є велика група генетично детермінованих захворювань – хондродистрофії, остеохондродисплазії, хромосомна патологія – синдром Шерешевського-Тернера, моногенні захворювання: синдроми Сільвера-Рассела, Рубінштейна-Тейбі, Блума, Лоу, не пов'язаних із первинною патологією нейроендокринної системи, при яких низький ріст є домінуючою клінічною ознакою [8]. До ендокринних уродже-

них причин порушення фізичного розвитку відносять уроджений гіпотиреоз, сімейний нанізм (Wilkins, 1960 p.; Silver, 1963 p.). Набутими причинами дисгармонійного ФР ендокринного генезу може бути цукровий діабет, гіпо- чи гіперфункція щитоподібної залози. До причин соматичного генезу відносять хронічні захворювання нирок, бронхолегеневої та гепатобіліарної систем (Wilkins, 1960; Silver, 1963), [16, 17, 22, 23]. Говорячи про дисгармонійний ФР дитини перш за все слід зупинитись на затримці росту різного генезу. Ріст – це гармонійний фізичний та психомоторний розвиток організму, який залежить від спадкових, кліматичних, аліментарних умов та функцій ендокринних залоз (М. А. Жуковський, 1982 р.). Він забезпечується рядом факторів. Відомо, що на процеси росту впливають гормон росту гіпофіза, гормони щитоподібної залози, а також андрогени надниркових та статевих залоз і нейросекрети гіпоталамічної ділянки головного мозку [50]. Причин затримки росту – нанізму є досить багато і поділяються вони залежно від ведучого моменту в розвитку нанізму: церебрально-гіпофізарного, гіпотиреоїдного, конституційного, субнанізму, нанізму неясного генезу. Є безліч причин, які викликають нанізм: хвороби кісткової системи, хвороби обміну речовин, уроджені вади серця та судин, хронічні легеневі захворювання, ендокринні розлади – гіпотиреоз, передчасне статеве дозрівання з раннім зрощенням епіфізів, гіпофізарна недостатність, запізниле статеве дозрівання з ознаками сповільненого росту. Також виділяють сімейний нанізм та форми, що не піддаються класифікації (Wilkins, 1960 p.). Silver (1963 p.) окремо виділяє остеопороз як причину низькорослості. Розвиток гіпофізарного нанізму в більшості випадків пов'язаний з гіпофункцією передньої частки гіпофіза, яка виробляє гормон росту – соматотропний гормон. Це, як правило, зумовлено первинним ураженням гіпоталамуса. Відомі також форми нанізму, коли утворення та секреція СТГ не страждають, але СТГ не володіє ростовою активністю, або ж периферичні тканини виявляються не чутливими до ендогенного СТГ [50, 51]. Соматотропний гормон (СТГ) стимулює синтез ДНК в остеобластах, посилює синтез білкового матриксу кісток. Він також активує остеокласти та сприяє демінералізації вже створеної кісткової тканини (КТ). СТГ виступає в ролі активного ремодулятора кісткової тканини, підвищуючи абсорбцію кальцію в кишечнику та його екскрецію з сечею [7, 11]. Дослідження свідчать, що заміна терапія у дітей з дефіцитом СТГ сприяє більш ранньому досягненню піку кісткової маси (ПКМ) та створенню щільної КТ, на відміну від дітей, які не отримували терапії СТГ [11, 19, 49]. Ось чому особливої уваги заслуговує проблема порушення щільності та структури кісткової тканини у дітей з дисгармонійним ФР, зокрема при затримці росту гіпоталамо-гіпофізарного генезу, оскільки, якщо в нормі перебудова кісткової тканини характеризується перевагою кісткоутворення над резорбцією до моменту досягнення “піку кісткової маси”, то при недостатній соматотропній функції гіпофіза відбувається затримка розвитку кісток: ядра окостеніння з'являються зі значним запізненням, а зони росту залишаються відкритими тривалий час або закриваються лише в дорослому віці [9–13]. Це, у свою чергу, дає підставу думати про зміни щільності

кістки та про порушення мінерального обміну в дитячому віці як про сприяючий фактор порушення ФР, зокрема затримки росту. Дія паратиреоїдного гормону (ПТГ) спрямована на збереження та збільшення концентрації кальцію в рідинах організму. При рентгенологічному дослідженні відмічають декальциновані кістки з запізнілою появою ядер окостеніння. Біохімічно на тлі гіпокальціємії з'являється гіперфосфатемія. Гіпокальціємія (менше 2,25 ммоль/л) стимулює лінійне зростання рівня ПТГ, а його зменшення до 1,75 ммоль/л викликає різке зростання секреції ПТГ [27, 36]. При концентрації кальцію у межах 2,55–3,75 ммоль/л спостерігають невелику сталу базальну секрецію ПТГ [34, 50]. Секреція гормонів щитоподібної залози значною мірою впливає на обмін кальцію та формування щільної КТ [34]. При гіпертиреозі прискорюється рух хімуса по кишечнику, знижується абсорбція кальцію та вітаміну D, підвищуються резорбція КТ, екскреція кальцію з сечею, знижується рівень ПТГ. При гіпотиреозних станах затримуються утворення та дозрівання КТ [50], що може поглиблювати затримку процесів фізіологічного росту. Говорячи про ожиріння, як один з проявів дисгармонійності фізичного розвитку, слід відмітити, що інсулін, дисбаланс якого відмічають при дисгармонійному розподілі підшкірно-жирової клітковини будь-якого генезу, є синергістом СТГ – він підвищує транспорт метаболітів в остеокласти. Зниження продукції інсуліну призводить до зменшення мінералізації КТ, зменшення рівня кальцію у сироватці крові, підвищення секреції кальцію, фосфору, магнію з сечею [42]. Внаслідок порушення вуглеводного обміну в клітинах та ураження судин при гіпоінсулінемії порушується трофіка КТ [11]. Це, у свою чергу, може сприяти подальшому порушенню в ФР дитини. Говорячи про затримку чи передчасне статеве дозрівання, слід відмітити, що естрогени активують  $\alpha_1$ -гидроксилювання 25(OH)2D3 у нирках і зменшують активність ПТГ [11], безпосередньо сприяють мінералізації КТ шляхом модуляції активності остеобластів при зв'язуванні з естрогенчутливими рецепторами на їх поверхні. Слід відмітити, що процеси росту і мінералізації кісток у дітей різного віку відзначаються динамізмом та зміною домінантного чинника регуляції. Кісткова тканина постійно оновлюється завдяки процесам моделювання (росту) та ремоделювання (внутрішньої перебудови). При моделюванні формується нова кістка, в цей час кісткова тканина активно мінералізується [11]. Рівень позитивного кальцієвого балансу є найбільшим у періоди активного росту (вік до 1 року та 9–17 років). Ретенція кальцію в організмі дитини, яка отримує достатню кількість вітамінів та мікроелементів із харчуванням, з фізіологічним ФР та відсутньою хронічною соматичною патологією у цей час становить до 400 мг на добу [11]. З віком збільшується фізіологічна втрата кальцію внаслідок ниркової екскреції через шкіру та секреція ендогенного кальцію в порожнину кишечника [32, 33]. У підтримці гомеостазу кальцію та фосфору основну участь беруть три гормони: паратиреоїдний, кальцитонін та активний метаболіт вітаміну D – кальцитриол [11]. Соматотропний гормон (СТГ) стимулює синтез ДНК в остеобластах, посилює синтез білкового матриксу кісток. Він також активує остеокласти та сприяє демінералізації вже створеної кістко-

вої тканини (КТ). СТГ виступає в ролі активного ремоделюатора кісткової тканини, підвищуючи абсорбцію кальцію в кишечнику та його екскрецію з сечею [32, 34]. Значну роль в формуванні КТ також беруть гормони щитоподібної залози [40, 41] та гормон, що регулює вуглеводневий обмін та є синергістом СТГ-інсулін [42, 43]. Таким чином, дисгармонійний фізичний розвиток із затримкою росту та порушенням масо-зростових показників, супроводжуючись дисбалансом гормонального статусу, викликає порушення гомеостазу кальцію та фосфору в організмі дитини, а відповідно – втрату щільності кісткової тканини [11]. Доказом цього є те, що заміна терапія у дітей з дефіцитом СТГ сприяє більш ранньому досягненню піку кісткової маси (ПКМ) та створенню щільної КТ, на відміну від дітей, які не отримували терапії СТГ [37–39]. Аналіз рівня лужної фосфатази у крові як маркера формування кістки у проведених дослідженнях показав, що її вміст у дітей із зменшенням щільності КТ та з затримкою росту різного генезу перевищує показники контрольної групи, що також свідчить про втрату кісткової тканини [11]. При порівнянні активності лужної фосфатази і концентрації кальцію в сироватці крові є підстави думати про те, що гіпокальціємія за таких умов буде сприяти подальшому вививанню кальцію з кісткової тканини, створюючи тим самим замкнуте коло, так як вище було викладено, що у дітей з затримкою росту виявлено дефіцит кальцію в КТ [11, 50], тому при лікуванні таких дітей, крім етіотропного гормонального лікування, слід обов'язково застосовувати замісну терапію – препарати кальцію в поєднанні з вітаміном D, який сприяє його кращому засвоєнню [7, 11].

Значно рідше гіпофізарного зустрічають так званий примордіальний нанізм – первинний карликовий ріст, який згідно з роботами Falta, Levi, Ettore характеризується лише малим ростом: жінки менше 120 см, чоловіки – 130 см без змін в ендокринній системі й є варіантом генетичної патології. На відміну від примордіального нанізму при гіпофізарно-церебральному нанізмі рентгенологічне дослідження виявляє різку затримку ядер окостеніння, гіпоплазію статевих органів. При тиреогенному нанізмі на ґрунті різкого зниження тиреотропної функції гіпофіза настає різка нестача тироксину і клінічно, крім маленького росту, наявні всі ознаки гіпотиреозу. При паратиреогенному нанізмі статеве дозрівання може бути нормальним.

Фізичний розвиток (ФР) дитини є одним із найінформативніших показників рівня її здоров'я. Проведені дослідження показують, що індивідуальні темпи дозрівання організму не однакові й однорідна за паспортним віком група дітей в дійсності є різною як за морфологічними показниками, так і за функціональними можливостями [3, 4, 23, 25]. На ФР впливають численні фактори ендогенного і екзогенного характеру, тому відхилення у ФР дитини на сьогодні є явищем поширеним та складала 7,9 % по Україні серед дітей 0–14 років у 2003 році на 1000 дітей. По Тернопільській області показник дисгармонійного ФР різного генезу склав у 2003 р. 10,21 за поширеністю захворювань на 1000 дітей. На Україні оцінку ФР дітей упродовж останніх 20–25 років проводили обмежено [3], тому є потреба розробки сучасного поняття фізіологічного ФР і його порушень з урахуванням

екологічних, соціальних, медичних, санітарно-гігієнічних показників. Теоретичне і практичне значення кола проблем, пов'язаних із дисгармонійним ФР дітей, визначають не тільки значною поширеністю цього явища, але і тими негативними впливами, які воно спричинює на різні системи та функції організму. В ряді досліджень доводиться зв'язок між рівнем захворюваності дітей, функціональним станом їх органів і систем та швидкістю і гармонічністю індивідуального розвитку дитини, її соматотипом [3, 7, 32, 44]. На формування здоров'я дітей України, в тому числі на ФР, негативно впливають наслідки Чорнобильської аварії, несприятливі екологічні та соціально-економічні чинники [7]. Клінічні спостереження і експериментальні роботи показують, що при дисгармонійному ФР підвищується схильність до інфекційних захворювань [29], формування хронічних вогнищ інфекції [13, 29, 50], ураження бронхолегеневої системи [1, 2, 15], травного тракту [6, 14], нирок та сечовидільної системи [16]. Дисгармонійний ФР знижує можливість розумової діяльності, веде до появи стресових станів [7, 36, 45], дегенеративно-дистрофічних процесів у кістково-м'язовій системі [7, 11], зменшує толерантність до фізичних навантажень [7]. Виражені тканинні та органні зміни, що супроводжують дисгармонійний ФР, порушують адаптаційно-регуляторні механізми, що в кінцевому результаті гальмує загальний розвиток дитини. Чим довготриваліше і більш виражене відхилення ФР, тим ризик виникнення патологічних змін в організмі вищий. Тому рання діагностика і своєчасна корекція порушень ФР можуть суттєво вплинути на показники здоров'я і соціальний статус дитячого населення. Багатопричинний характер дисгармонійного ФР та поліморфізм клінічних проявів передбачає наявність глибоких метаболічних порушень, вивчення яких дозволяє більш повно охарактеризувати механізм розвитку патології, прогнозувати можливість ускладнень, патогенетично обґрунтувати методи лікування та профілактики. Особливої уваги заслуговує вивчення взаємозв'язку ФР дитини та рівня мінералізації кісткової тканини (КТ), її щільності та структури, а також залежність цих показників від фонового стану дитини, її імунного та гормонального статусу. Подібних комплексних досліджень у доступній нам літературі ми не зустріли. Враховуючи інтенсивний ріст та розвиток кісткової тканини в дитячому віці [7, 9–12], не виключена наявність при різних патологічних станах ендокринного і соматичного генезу порушення основ формування генетично запрограмованої пікової кісткової маси з наступним розвитком остеопенічного синдрому [11, 12, 28]. Дослідженнями останніх років встановлено, що схильність до остеопорозу, як провідної проблеми здоров'я дорослих, формується у дитячому віці [18, 19]. Разом з тим вивчення патофізіологічних основ цього процесу в дітей із дисгармонійним ФР різного походження практично відсутнє, а поодинокі дані щодо кісткового метаболізму нерідко суперечливі [11, 37]. Наявне традиційне лікування дітей з дисгармонійним ФР є недостатньо ефективним, оскільки низький лікувальний ефект зумовлений відсутністю комплексного підходу до реабілітації. Тому пошук нових методів терапії, або таких, що посилюють ефект традиційного лікування, є актуальним. Враховуючи

властиві для дисгармонійного ФР зміни імунного [29], гормонального статусу [34], порушення мінерального обміну щільності та структури КТ [7, 21], запропоновані методи повинні мати модулюючу до вказаних змін дію з обов'язковим урахуванням фоновому стану дитини. Також слід врахувати те, що у дітей з затримкою росту виявлено дефіцит кальцію в КТ [5, 9], тому при лікуванні таких дітей, крім етіотропного гормонального лікування, слід обов'язково застосовувати замісну терапію – препарати кальцію в поєднанні з вітаміном D, який сприяє його кращому засвоєнню [8, 11, 13, 20, 46, 47]. За останні роки активізуються спроби лікування порушень кальцієво-фосфорного гомеостазу та метаболізму кісткової тканини [11, 43, 45, 46]. Із цією метою використовують такі препарати, як вітамін D та його активні метаболіти, біофосфати, міакальцик, препарати фтору [8]. Однак результати застосування даних фармакологічних засобів стосуються переважно практики застосування в дорослих при ренальних остеодистрофіях, ортопедичній патології, хірургічних захворюваннях. За даними літератури є дані про застосування комплексних препаратів кальцію та вітаміну D в педіатрії при остеопенічному синдромі, що супроводжує рецидивуючий та хронічний бронхіт, бронхіальну астму [13], хронічний гастроуденіт [6], поєднану патологію гастроуденальної та гепатобіліарної систем [6], хронічний пієлонефрит та гломерулонефрит [16]. Подібних досліджень при остеопенічному синдромі, що супроводжує дисгармонійний фізичний розвиток ендокринного генезу, в доступній літературі знайдено не було. Крім того, головним недоліком більшості запропонованих схем лікування є те, що лікування розпочинають за умов наявності виражених проявів остеопорозу, що, без сумніву, відображається на його результатах. Більш перспективною є розробка схем лікування вторинного остеопорозу в дітей при порушенні ФР до його клініко-рентгенологічних проявів із застосуванням вітамінно-мінеральних комплексів кальцію та активних метаболітів вітаміну D-кальцеїну та вітрум-кальцію-D-3 [11, 48]. Узагальнюючи вищесказане, можна з впевненістю стверджувати, що поліморфізм проявів дисгармонійного ФР дітей різного генезу передбачає наявність глибоких метаболічних порушень, вивчення яких дозволить більш повно дослідити його причини та провести комплексну корекцію виявлених змін.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Банадига Н. В. Особливості мінерального обміну та результати денситометричного обстеження хребта в дітей із бронхіальною астмою / Н. В. Банадига, І. О. Рогальський // Проблеми остеології. – 1999. – №1. – С. 62.
2. Банадига Н. В. Інтенсивність запального компонента при бронхітах у дітей та стан мінералізації кісткової тканини / Н. В. Банадига, І. В. Кміта, І. В. Томашівська : матеріали науково-практичної конференції “Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування”, Тернопіль 19–21 березня 2003 р. // Проблеми остеології. – 2003. – Т. 6, № 1–2. – С. 51–52.
3. Фізичний розвиток дітей різних регіонів України (випуск 1, міські школярі) / Під заг. редакцією І. Р. Бариліяка і Н. С. Польки. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 208 с.
4. Боднар П. М. Ендокринологія : підручник / За ред. П. М. Боднара. – К. : Здоров'я, 2002. – 512 с.
5. Кризь-Пугач А. П. Порушення щільності та структури кісткової тканини в дитячому та підлітковому віці / А. П. Кризь-Пугач, Т. А. Кінчяя-Поліщук, О. Г. Гайко // Проблеми остеології. – 2002. – Т. 3, № 2–3. – С. 22–25.
6. Лобода В. Ф. Формування групи ризику з розвитку остеопенічного синдрому серед дітей з поєднаною патологією гастроуденальної та гепатобіліарної систем / В. Ф. Лобода, Н. І. Балацька, Ю. І. Бутницький // Проблеми остеології. – 2003. – Т.6, № 1–2. – С. 82–83.
7. Лук'янова О. М. Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які мешкають у зоні радіаційного контролю / О. М. Лук'янова, В. В. Поворознюк, Ю. Г. Антипкін [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №2. – С. 10–17.
8. Мартинюк Л. П. Досвід застосування кальцеїну й активних метаболітів вітаміну D у комплексному лікуванні хворих з ренальними остеодистрофіями на тлі хронічної ниркової недостатності / Л. П. Мартинюк // Проблеми остеології. – 2003. – Т.6, № 1–2. – С.19–24.
9. Поворознюк В. В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування : автореф. дис.на здобуття наук. ступеня д. мед. наук / В. В. Поворознюк – К., 1998. – 47с.
10. Поворознюк В. В. Радіаційний фактор та кістково-м'язова система / В. В. Поворознюк, М. С. Коштура, О. Б. Орлов-К. : Медекол, 1997. – 90 с.
11. Поворознюк В. В. Регуляція кальцієво-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей, в нормі та при дії радіаційного чинника / В. В. Поворознюк, О. М. Лук'янова, А. Б. Віленський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С.42–47.
12. Поворознюк В. В. Остеопороз на Україні / В. В. Поворознюк, Е. П. Подрушняк, Е. П. Орлова. – К., 1995. – 48 с.
13. Діагностика та лікування вторинного остеопорозу при хронічній патології в дітей : матеріали науково-практичної конференції “Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування”, Тернопіль 19–21 березня 2003 р. / Л. М. Слободян, Н. В. Банадига, В. Ф. Лобода [та співавт.] // Проблеми остеології. – 2003, – Т.6, № 1–2. – С.110–111.
14. Дослідження стану кісткової системи у дітей, хворих на хронічний гастроуденіт : матеріали науково-практичної конференції “Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування”, Тернопіль 19–21 березня 2003 р. / І. С. Сміян, І. О. Багірян, Г. А. Павлишин [та співавт.] // Проблеми остеології. – 1999. – № 1. – С. 95.
15. Вивчення мінеральної щільності кісткової тканини в дітей із хронічним та рецидивуючим бронхітом : матеріали науково-практичної конференції “Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування”, Тернопіль 19–21 березня 2003 р. / І. С. Сміян, І. М. Мороз, С. О. Погурська [та співавт.] // Проблеми остеології. – 2003. – Т.6, № 1–2. – С.112–113.
16. Остеопенічний синдром у дітей із соматичною патологією : матеріали науково-практичної конференції “Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування”, Тернопіль 19–21 березня 2003 р. / І. С. Сміян, В. О. Синицька, І. О. Багірян [та співавт.] // Проблеми остеології. – 2003, – т.6, № 1–2. – С. 115–116.
17. Сміян І. С. Обмін заліза та мінеральна щільність кісткової тканини у дітей із рецидивуючим та хронічним бронхітом / І. С. Сміян, С. О. Погурська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 34–36.
18. Строй О. А. Стан окремих видів обміну речовин у дітей, які народились від жінок, хворих на цукровий діабет / О. А. Строй, Л. І. Омельченко, Л. В. Квашніна [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1996. – № 5–6. – С. 25–27.
19. Аврутин А. С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани / А. С. Аврутин, Н. В. Корнилов, А. В. Суханов. – СПб., 1998. – 65 с.

20. Апуховская Л. И. Витамин Д3: физиологическая роль и медицинское применение / Л. И. Апуховская, Л. И. Омельченко, А. В. Калашников // Журнал практического врача. – 1997. – № 3. – С. 35–37.
21. Вишневецкая Т. Ю. Взаимосвязь физического развития и уровня минерализации костной ткани в детском и подростковом возрасте / Т. Ю. Вишневецкая, В. В. Чепрасов // Охрана материнства и детства. – 2002. – № 1–2. – С. 61–62.
22. Волков М. В. Болезни костей у детей: 2 изд. / М. В. Волков. – М.: Медицина, 1985. – 512 с.
23. Громбах С. М. Оценка здоровья детей и подростков при массовых осмотрах / С. М. Громбах // Вопросы охраны материнства и детства. – 1973. – № 7. – С. 3–7.
24. Дедух Н. В. Содержание минералов в кости и минеральная плотность костной ткани у детей и подростков / Н. В. Дедух, Н. С. Шевченко, Т. А. Ермак, С. Д. Шевченко // Проблемы остеологии. – 1998. – № 2–3. – С. 19–21.
25. Жуковский М. А. Детская эндокринология : руководство / М. А. Жуковский. – Изд. 3-е перер. и доп. – М. : Медицина, 1995. – 656 с.
26. Коденцов В. М. Использование в питании детей витаминно-минеральных комплексов / В. М. Коденцов, А. В. Трофименко, О. А. Вржесинская // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 73–77.
27. Ковалев Д. И. Регуляция обмена кальция в организме человека / Д. И. Ковалев // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 6. – С. 61–66.
28. Патофизиология, диагностика и лечение остеопенического синдрома у детей и подростков / С. М. Котова, Н. А. Карлова, И. М. Максимцева, О. М. Жорина // Охрана материнства и детства. – 2002. – № 1–2. – С. 59–62.
29. О связи физического развития и иммунного статуса детей и подростков / В. Р. Кучма, Н. Н. Суханова, Т. А. Семеновко [и др.] // Гигиена детей и подростков. – М., 1996. – Вып. 6. – С. 17–19.
30. Оптимальное обеспечение кальцием // Провизор. – 1997. – № 3. – С. 23.
31. Суханова Н. Н. Взаимосвязь физического развития и функционального состояния организма девочек 12–15 лет / Н. Н. Суханова // Гигиена и санитария. – 1983. – № 11. – С. 88–89.
32. Типпермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Типпермен, Х. Типпермен. – М. : Мир, 1989. – 656 с.
33. Шевченко Н. С. Характеристика остеопороза у детей и подростков с диффузными заболеваниями соединительной ткани / Н. С. Шевченко // Проблемы остеологии. – 1998. – № 1. – С. 30–35.
34. Ярошевский Ю. А. Влияние кальцитонина на секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железы / Ю. А. Ярошевский, Ю. А. Даринский, С. Я. Бугаков // Пробл.эндокринологии. – 1989. – № 4. – С. 58–61.
35. Auwerx J., Dequeker J., Brollon R. [et al.] // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, № 7. – P. 8–12.
36. Benker G., Breuer N., Windeck R. [et al.] // J. Endocr. Invest. – 1988. – Vol. 11, № 1. – P. 61–69.
37. Bornkessel B. Optimal calcium versorgung: Consensus Konferenz der National Institute of Health / B. Bornkessel // Arrueimitteltherapie. – 1995. – Vol. 13, № 7. – P. 207–210.
38. Fraser D. R. Vitamin D / D. R. Fraser // Lancet. – 1995. – Vol. 354, № 8942. – P. 104–107.
39. Haussler M. R. Vitamine D receptors: nature and function / M. R. Haussler // Am. Rev. Nutr. – 1986. – Vol.6. – P. 525–562.
40. Locatelli F. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on control of hyperphosphatemia / F. Locatelli, J. B. Cannata-Andia, T. B. Druke [et al.] // Nephrol. Dial. Trasplant. – 2002. – № 17. – P. 723–731.
41. Loche S. Final height after growth hormone therapy in non growth -hormone deficient children with shot stature / S. Loche, P. Cambiaso, S. Setzu [et al.] // Ibid. – 2002. – № 17. – P. 196–199.
42. Lorenc R.C., Matusik H. Petential of densitometric measurement in selected pediatric subject / R. C. Lorenc, H. Matusik // Acta Univ. Carol. – 1994. – № 1–4. – P. 23–28.
43. Matcovic V. Calcium and peak bone mass / V. Matcovic // Ibid. – 2001. №1. – P. 151–160.
44. McLeod J. F. Osteoporosis, cytokines and glucocorticoids / J. F. McLeod // Allergy Proc. – 1993. – Vol. 14, № 5. – P. 363–364.
45. Peerenboom H., Kech E., Kruskemper H. L. [et al.] // J. Clin. Endocr. – 1984. – V. 55, – P. 936.
46. Shaastma I. The scientific basis of recommended dietary allowances to calcium / I. Shaastma // J. Int. Med. – 1992. – Vol. 231, № 2. – P.187–194.
47. Slatopolsky E. The role of calcium, Phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism / E. Slatopolsky // Nephrol. Dial. Trasplant. – 1998. – № 3. – P. 3–8.
48. Tam C. S. The effect of vitamin D on bone in vivo / C. S. Tam, J. N. Heershe, G. Jones [et al.] // Endocr. – 1986. – Vol.118, № 6. – P. 2217–2224.
49. Zadik Z. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency / Z. Zadik, S. Chavleww, A. Zung // J. Ped. – 1994. – Vol. 125, № 2. – P. 189–195.
50. Perenboom H., Kech E., Kruskemper H. L. [et al.] // J. Clin. Endocr. – 1984. – Vol. 55 – P. 936–941.

Отримано 08.05.12

©Н. С. Тітова, В. І. Самсоненко, Л. О. Дзікевич  
Харківський національний медичний університет  
Друга міська дитяча поліклініка, м. Харків

### ДЕЗАДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА ТЛІ ПОСТГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС

ДЕЗАДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА ТЛІ ПОСТГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС – Проведено клініко-інструментальне дослідження 67 дітей першого року життя, у яких встановлено кардіологічні зміни з гомотопними порушеннями серцевого ритму у вигляді тахікардії та майже вікові перевантаження правого шлуночка на тлі церебральних змін. Цереброкардіальні порушення зумовлені гіпоксично-метаболічними та енергетичними розладами.

ДЕЗАДАПТАЦІЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ПОСТГІПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНЬ ЦНС – Проведено клініко-інструментальне обстеження 67 дітей першого року життя, у яких виявлені кардіологічні зміни з гомотопними порушеннями серцевого ритму в формі тахікардії та перевантаження правого шлуночка на фоні церебральних змін. Цереброкардіальні порушення обумовлені гіпоксично-метаболічними та енергетичними розладами.

DEADAPTATION OF CARDIO-VASCULAR DISORDERS IN INFANTS ON THE BACKGROUND OF POST-HYPOXIC LESIONS OF CNS – Clinical and instrumental examination has been conducted in 67 children who have cardiologic alterations with tachycardia syndrome and almost age overload of right ventricle on the background of cerebral changes. Cerebro-cardial disorders are caused by hypoxic-metabolic and energy disorders.

**Ключові слова:** діти першого року життя, церебро-кардіальні порушення, гіпоксично-метаболічні розлади.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, цереброкардиальные нарушения, гипоксически-метаболические расстройства.

**Key words:** infants, cerebro-cardial disorders, hypoxic-metabolic disorders.

**ВСТУП** Діагностика та лікування серцево-судинної патології у дітей раннього віку, не дивлячись на досягнуті успіхи, є актуальною проблемою дитячої кардіології. Порушення серцевої діяльності, особливо в малюків, у яких клінічні прояви недостатні та малодиференційовані, динаміка симптомів може бути швидкою, а компенсовані можливості як новонароджених, так і дітей перших місяців життя обмежені. Встановлення чинників, які зумовлюють указані зміни, має певні труднощі. Важливим є виявлення етіологічних факторів, що зумовлюють порушення серцевої діяльності у дітей раннього віку, особливо перших місяців життя [1].

Розвиток серцево-судинних порушень може бути зумовлений ураженням центральної нервової системи та формуванням порушень церебральних екстракардіальних механізмів серцево-судинної регуляції при відсутності інших етіологічних факторів ураження серця та судин [2].

Тісний взаємозв'язок загальної та церебральної гемодинаміки зумовлює виникнення неврологічних порушень при кардіоваскулярних та кардіогемодинамічних змінах при цереброваскулярній патології. [3, 4, 5].

Метою дослідження стало вивчення стану серцево-судинної системи у дітей раннього віку з перинатальним ураженням центральної нервової системи гіпоксичного генезу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Визначити чинники ураження центральної нервової системи (ЦНС) та серцево-судинної системи (ССС) у дітей за даними акушерського анамнезу.

Вивчити та проаналізувати клініко-інструментальні особливості ураження ЦНС у дітей першого року життя.

Вивчити та провести ретельний аналіз клініко-інструментальних змін з боку ССС у дітей першого року життя.

Встановити взаємозв'язок перинатального ураження ЦНС та ССС у дітей першого року життя.

Ретельно проаналізувати акушерський анамнез; клінічну оцінку неврологічного статусу дитини; клінічний аналіз кардіологічних симптомів у дітей; загальноприйняті методи лабораторного та інструментального дослідження згідно індивідуальним особливостям клінічних проявів у обстежених; нейросонографію з вентрикулометрією; ЕКГ; ультразвукове дослідження серця з гемодинамічними показниками.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під наглядом було 67 дітей раннього віку. Серед обстежених за статтю більшість склали хлопчики – 47 осіб (73 %); дівчат було 20 чол. (27%). Такі результати поділу за статтю свідчать про те, що очікування уражень серцево-судинної системи можливе, бо саме кардіоміоцити хлопчиків більш чутливі до гіпоксичного впливу, що доведено результатами патоморфологічного дослідження плодів та мертвонароджених, які мали суттєву антенатальну гіпоксію.

Усі діти, які перебували під наглядом, мали чинники як антенатальні, так і інтранатального гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи, або їх поєднання. Так, гестози вагітних мали місце у 16 %, анемії – у 8 %, загроза зриву вагітності – в 16 %, наявність чинників материнської плодової інфекції – 6 %. Серед інтранатальних факторів ризику формування та наростання гіпоксичного ураження ЦНС у дітей були: стрімкі пологи у 19 % матерів, пологи шляхом кесаревого розтину в 11 %, передчасне відходження навколоплідних вод у 3%, послаблення родової діяльності у 5 %. Таким чином, у 40,5 % матерів мали місце антенатальні чинники формування гіпоксії плода, а у 43,2 % – інтранатальні, у 16,2 % – поєднання деяких антенатальних факторів. Від 1 та 2 вагітності народилось 48,6 % дітей, а 51,4 % дітей народжувались від 3, 4 і навіть 8 та 9 вагітності, від 5 та 6 пологів народилось 4 дитини (10,8 %). Народження більшості дітей від повторних вагітностей та пологів також зумовлювало особливості стану плода під час внутрішньоутробного періоду, підсилюючи гіпоксичний стан ураження у поєднанні з маркерами гіпоксії, наведеними вище.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода зумовлює як гемодинамічні, так і метаболічні порушення, що призводять до зниження адаптаційних резервів дитячого організму, котрі перш за все виявляються у функціональних змінах центральної нервової та серцево-су-

динної систем. Останні вивчали у новонароджених, але й досі немає відповіді на те, як довго тривають ці особливості функції центральної нервової та серцево-судинної систем, чи є взаємозв'язок між змінами центральної та церебральної гемодинаміки, зумовленими

гіпоксично-метаболическими порушеннями в організмі дитини. Всі обстежені нами діти мали загальні кардіологічні симптоми, які відображали дезадаптаційні розлади серцево-судинної системи, пов'язані з церебральними механізмами регуляції її діяльності.

Таблиця 1. Результати ультразвукового обстеження дітей раннього віку

Показники УЗД серця	Абсолютна кількість дітей, (n=48)	%
Дилатація правих камер	15	44,1
Дилатація лівих камер	7	20,5
Випіт у перикард (фізіологічно-метаболический)	13	38,2
Гіперволемія	3	8,8
Гіперкінезія	4	11,7
Гіпокінезія	6	17,6
Гіпердинамія	8	23,5

Майже у половини обстежених встановлено поширення правих камер серця – 44,1%, та у 20,5 % – поширення лівих відділів, що свідчить про компенсаторні фактори серцевої діяльності та особливості кардіальної адаптації у дітей на тлі церебральних порушень. Наявність гіпокінезії (11,6 %) та гіперкінезії (11,7 %) зумовлювалась вегетативно-регуляторними механізмами та вегетативною дисфункцією з малим церебральним дефіцитом, який формувался у дітей із перинатальним ураженням ЦНС. Ми виявили, що найвразливішими періодами дезадаптації серцево-судинної системи були вікові періоди 1,5–2; 5; 7 місяців, що має кореляційні співвідношення з дезінтеграцією функції ЦНС.

Проведене комплексне обстеження дітей з використанням сучасних інструментальних методів дозволило встановити основні чинники формування гіпоксії плода та постнатальні нейросонографічні церебральні, гемодинамічні кардіальні зміни, особливості судинного кровообігу з наявністю асиметричних ангіодистоній, які були встановлені у дітей як першого, так і другого півріччя. Результати доплерографічного обстеження свідчать про стійкість ангіодистоній у пацієнтів із різними типами гемодинаміки, які залежать від віку дитини, мають особливості протягом усього першого року життя та підтверджують тяжкість дисметаболических змін у дітей.

Таблиця 2.

Показники гемодинаміки	Контроль	Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, n=48	Відхилення від вибіркового середнього	Помилка середнього арифметичного
КДО	20,9	21,9*	+1	±1,55
КСО	6,5	7,2*	+0,7	±0,79
УО	14,4	14,8	+0,4	±3,7
МО	1,96	2,1	+0,14	±0,06
СИ	5,11	6,2*	+1,09	±0,35
ФВ	67,5	67,2	-0,3	±2
V	1,57	1,83	+0,26	±0,17

Показники кінцевого діастолічного об'єму (КДО) та кінцевого систолічного об'єму (КСО) були достовірно підвищені у дітей, особливо першого півріччя, що свідчить саме про дисметаболический вплив на функціональну діяльність серця та гіпоксичний генез, що впливає на об'ємні показники дітей, особливо перших місяців життя.

Довготривалість цереброкардіальних постгіпоксичних змін у дітей зумовлює необхідність їх терапевтичної корекції з урахуванням виявлених вікових періодів дезадаптації.

**ВИСНОВКИ** 1. Неприятливий акушерський анамнез є однією з ланок у патогенетичному ланцюзі ураження серцево-судинної системи у дітей, які мали постгіпоксичну церебральну ішемію.

2. Проведені клініко-інструментальні дослідження встановили наявність дезадаптаційних розладів з боку серцево-судинної системи у дітей не тільки в перші місяці життя, а протягом першого року, що свідчить про довгу тривалість виявленої симптоматики.

3. При наявності церебральних порушень у дітей мали місце гомотопні порушення серцевого ритму у вигляді синдрому тахікардії, майже вікові переваження правого шлуночка з перебігом та нестабільним його переваженням, які, швидше за все, пов'язані з метаболическими та енергетичними розладами.

4. Достовірно підвищення показників КДО та КСО у дітей свідчить про функціональні дисметаболическі зміни діяльності серця гіпоксичного генезу, який впливає саме на об'ємні показники, особливо у дітей перших місяців життя, що свідчить про їх компенсаторні можливості.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Букейр А. З. Электрокардиография в диагностике синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС / А. З. Букейр, Л. К. Баженова, Е. И. Капанова // Рос. пед. журн. – 2003. – № 2. – С. 21–24.
2. Прахов А. В. Клинико-электрокардиографические особенности транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию / А. В. Прахов, Е. В. Мурашко // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 38–41.
3. Ажкамалов С. И. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (диф. д-ка) / С. И. Ажкамалов, В. В. Белопасов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 5. – С. 26–28.
4. Барашнев Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксическо-ишемических энцефалопатиях / Ю. А. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 39–41.
5. Marcio Sotero de Menezes. Hypoxic Ischemic Brain Injury in the Newborn / Marcio Sotero de Menezes. – Medicine world medical library, 2003.

Отримано 17.07.12



## ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА АДАПТАЦІЙНІ ПРОЦЕСИ У МОЛОДИХ ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ З РІЗНИМ РІВНЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ

ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА АДАПТАЦІЙНІ ПРОЦЕСИ У МОЛОДИХ ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ З РІЗНИМ РІВНЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ – Методом попереднього фотоімпульсного впливу на орган зору встановлено підвищення адаптаційних можливостей нетренованих осіб жіночої статі до фізичного навантаження залежно від частоти вихідного пульсу.

ВЛИЯНИЕ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ НА АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЛОДЫХ ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА – Методом предварительного фотоимпульсного воздействия на орган зрения установлено повышение адаптационных возможностей нетренированных лиц женского пола к физической нагрузке в зависимости от частоты исходного пульса.

INFLUENCE OF PHOTO STIMULATION ON ADAPTATION PROCESSES IN YOUNG WOMEN TO PHYSICAL LOADING WITH DIFFERENT LEVEL OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS – With the method of the previous photo impulse influence of body there was found the increasing adaptive capacity untrained females to exercise depending on the frequency of the output pulse.

**Ключові слова:** фотостимуляція, адаптація, фізичне навантаження.

**Ключевые слова:** фотостимуляция, адаптация, физическая нагрузка.

**Key words:** light stimulation (photo stimulation), adaptation, physical activity.

**ВСТУП** Сьогодення вимагає нових ефективних методів профілактики та корекції стресових пошкоджень та їх впливу на гомеостаз організму [1]. Одним із шляхів подолання цієї проблеми є досконале вивчення нових методів підвищення адаптаційних можливостей організму до несприятливих чинників навколишнього середовища шляхом активації стрес-лімітуючих та синхронізуючих систем організму [2]. Останнім часом все більшу увагу привертають природні методи підвищення адаптаційних можливостей організму, зокрема світлоімпульсний вплив на зоровий аналізатор, який призводить до стимуляції адаптаційних реакцій, направлених на підтримання гомеостазу організму та підвищення його резистентності до дії різних пошкоджувальних чинників [3, 4]. Встановлено найбільшу ефективність червоного світла [5], яке найліпше поглинається тканинами організму і в терапевтичних дозах зумовлює виражений біостимулювальний вплив [6].

Однак на сьогодні в повному обсязі не досліджено механізми адаптаційно-приспосувальних реакцій та роль фотостимуляції зорового аналізатора на стійкість організму до дії різних надзвичайних чинників, зокрема до фізичного навантаження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктом вивчення стали 55 практично здорових нетренованих студенток віком 17–20 років. Процеси адаптації оцінювали за рівнем фізичної працездатності, який визначали за допомогою проби Руф'є, в положенні сидячи визначали кількість ударів серця за 15 с ( $P_1$ ). Після цього студентки

виконували 30 присідань за 45 с. Відразу після присідань знову визначали кількість ударів серця за 15 с ( $P_2$ ), потім відпочинок протягом 30 с (сидячи). Знову визначали кількість ударів серця за 15 с ( $P_3$ ) та час відновлення пульсу ( $T_c$ ) до значення вихідного показника частоти пульсу ( $P_1$ ). А також вираховували такі показники до і після світлового подразнення:

Індекс Руф'є:  $IR = [(P_1 + P_2 + P_3) \times 4 - 200] : 10$

Питомий час відновлення пульсу:  $\tau = T_c : (P_2 - P_1)$

Індекс адаптації:  $Iad = 100 : (IR \times \tau)$

Методика фотостимуляції органа зору ґрунтувалася на тому, що перед проведенням світлоімпульсних подразнень у досліджуваної особи визначають частоту пульсу в положенні сидячи. Після цього одягають спеціальні окуляри, з'єднані з приладом – стабілізатором кардіоритму (патент № 44334 від 15.02.2002). Світлоімпульсні подразнення проводяться червоним світлом з частотою спалахів, яка відповідає частоті серцевих скорочень, у затемненому приміщенні, сидячи. Тривалість сеансу 10 хвилин.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

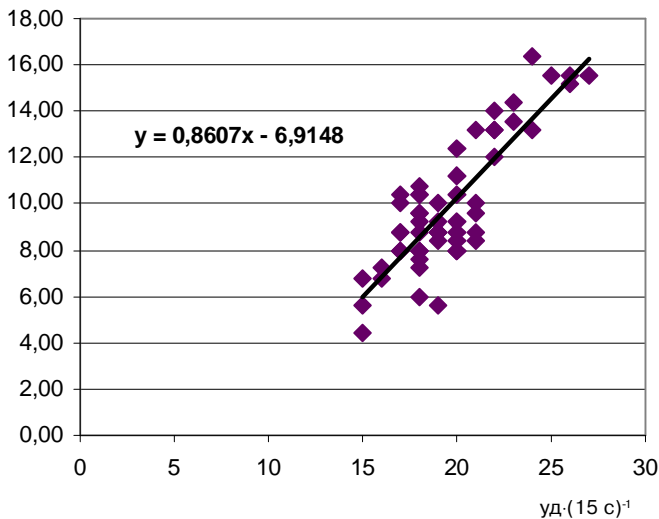
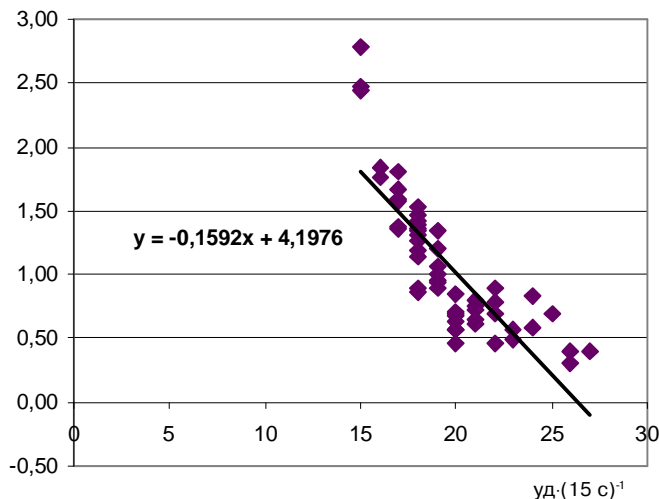
При проведенні досліджень у вихідному стані частота серцевих скорочень обстежених до і після фотостимуляції була практично однаковою (табл. 1). Протягом перших 15 с після виконання фізичного навантаження кількість серцевих ударів істотно не відрізнялася. Відмічали тенденцію до зниження цієї величини після фотостимуляції (на 5,4 %), проте результат виявився статистично не достовірним. Аналогічно не виявлено суттєвих відмінностей і за частотою пульсу за останні 15 с відновлення після виконання фізичного навантаження, а також питомого часу відновлення. Фотостимуляція зумовила лише тенденцію до зниження величини  $P_3$  (на 3,2 %) і підвищення питомого часу відновлення (на 7,7 %). Разом з тим, відмічалася істотне скорочення тривалості  $T_c$  після світлоімпульсного подразнення – на 11,7 % ( $p < 0,001$ ).

Значний інтерес представив аналіз кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками, зокрема між вихідним рівнем частоти серцевих скорочень до фотостимуляції –  $P_1$  і показниками  $T_c$ ,  $\tau$ ,  $IR$ ,  $Iad$  після світлоімпульсного впливу. Було встановлено, що із збільшенням вихідного рівня частоти пульсу підвищувався індекс Руф'є (рис. 1) і знижувався  $Iad$  (рис. 2).

Таким чином, світлова стимуляція підвищує адаптаційні можливості організму молодих осіб жіночої статі до фізичного навантаження, про що свідчить достовірне зниження у фотостимульованих осіб часу відновлення частоти серцевих скорочень до вихідного рівня, а також тенденція до зниження індексу Руф'є і підвищення індексу адаптації. Разом з тим, кореляційним аналізом встановлено, що фотоімпульсна стимуляція по-різному впливає на ефективність адаптації до фізичного навантаження в обстежених осіб з різним вихідним рівнем частоти серцевих скорочень: із

Таблиця 1. Вплив фотостимуляції на динаміку показників фізичної працездатності і адаптаційних можливостей організму молодих нетренираних осіб жіночої статі, n=55 (M±m)

Показник	До фотостимуляції	Після фотостимуляції	p
P <sub>1</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	19,62±0,38	19,71±0,38	>0,05
P <sub>2</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	31,98±0,45	30,16±0,39	>0,05
P <sub>3</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	25,93±0,37	25,05±0,36	>0,05
Tс, с	127,87±3,09	111,93±3,14	<0,001
τ	10,92±0,45	11,71±0,61	>0,05
IR	11,01±0,43	9,97±0,38	>0,05
lad	0,96±0,04	1,07±0,07	>0,05

Рис. 1. Кореляційне поле і лінія регресії, які характеризують взаємозв'язок між вихідним рівнем частоти серцевих скорочень P<sub>1</sub> та індекс Руф'є після фотостимуляції у молодих нетренираних осіб жіночої статі.Рис. 2. Кореляційне поле і лінія регресії, які характеризують взаємозв'язок між вихідним рівнем частоти серцевих скорочень P<sub>1</sub> та IR після фотостимуляції у молодих нетренираних осіб жіночої статі.

збільшенням вихідного рівня частоти скорочень підвищувався індекс Руф'є і знижувався індекс адаптації. Тому виявилось доцільним поділити обстежених осіб на дві підгрупи. У першу підгрупу увійшли особи жіночої статі з частотою пульсу, меншою ніж 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup>,

у другу відповідно – з 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup> і більше. Динаміку показників фізичної працездатності й адаптаційних можливостей організму молодих нетренираних осіб жіночої статі з вихідною частотою серцевих скорочень менше 20 ударів за 15 с наведено в таблиці 2.

Як свідчить таблиця, величини P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> та τ істотно не відрізнялися до і після фотостимуляції. Проте відмічалася тенденція до зниження P<sub>2</sub> (на 5,3 %) і τ (на 6,1 %) та до незначного зростання P<sub>3</sub> (на 3,7 %).

Після світлоімпульсного подразнення достовірно знижувався Tс – на 19,1 % (p<0,001) та індекс Руф'є – на 11,3 % (p<0,05). В цих умовах суттєво збільшувався lad – на 23,1 % (p<0,05). Ці дані підтверджують припущення про активацію фотостимуляцією систем, пов'язаних з утворенням і реалізацією ефектів біологічно активних речовин [7]. Крім того, ці факти наводять на думку про те, що фотоімпульсний вплив швидше є стресогенним подразником низької інтенсивності, який викликає так званий еустрес і не супроводжується будь-якою специфічною поведінковою реакцією організму [8]. Тим не менше, як свідчать дані літератури, така адаптація підвищує резистентність організму не тільки до важкого стресу, але й має перехресний захисний ефект, тобто захищає організм від прямих ішемічних, хімічних, холодних і навіть радіаційних пошкоджень [9].

Іншою була динаміка досліджуваних показників у молодих нетренираних осіб жіночої статі з вихідною частотою серцевих скорочень 20 і більше ударів за 15 с (табл. 3).

З таблиці 3 видно, що за переважною більшістю показників фізичної працездатності не спостерігали істотних відмінностей у їх величині до і після фотостимуляції. Відмічали тенденцію до зниження P<sub>2</sub> – на 6,1 %, Tс – на 4,3 %, IR – на 7,8 % та lad – на 10,0 % (p>0,05). Достовірно у цієї групи осіб підвищувався тільки τ – на 20,2 %. Ці дані підтверджують відоме положення про те, що підвищений рівень ЧСС у вихідному стані є свідченням низького рівня резервних можливостей організму [10].

Таким чином, поділ молодих нетренираних осіб за частотою серцевих скорочень дозволив встановити, що в осіб з вихідним показником менше 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup> світлова стимуляція супроводжувалася достовірним зменшенням Tс та IR й істотним підвищенням індексу адаптації. В обстежених осіб з частотою, рівною і більшою ніж 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup>, фотоімпульсна стимуляція не викликала істотних відхилень досліджуваних показників й проявлялася помірним зниженням адаптаційного індексу.

**ВИСНОВОК** Світлоімпульсний вплив червоним світлом достовірно підвищує адаптаційні можливості

**Таблиця 2. Вплив фотостимуляції на динаміку показників фізичної працездатності й адаптаційних можливостей організму молодих нетренованих осіб жіночої статі з вихідною частотою серцевих скорочень менше 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup>, n=30 (M±m)**

Показник	До фотостимуляції	Після фотостимуляції	p
P <sub>1</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	17,60±0,22	17,73±0,23	>0,05
P <sub>2</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	31,27±0,53	29,60±0,39	>0,05
P <sub>3</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	24,60±0,44	25,50±0,34	>0,05
Tc, с	129,43±3,08	104,70±2,89	<0,001
τ	9,82±0,41	9,22±0,49	>0,05
IR	9,39±0,41	8,33±0,29	<0,05
lad	1,17±0,05	1,44±0,09	<0,05

**Таблиця 3. Вплив фотостимуляції на динаміку показників фізичної працездатності й адаптаційних можливостей організму молодих нетренованих осіб жіночої статі з вихідною частотою серцевих скорочень не менше 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup>, n=25 (M±m)**

Показник	До фотостимуляції	Після фотостимуляції	p
P <sub>1</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	22,04±0,43	22,08±0,50	>0,05
P <sub>2</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	32,84±0,73	30,84±0,70	>0,05
P <sub>3</sub> , уд.(15 с) <sup>-1</sup>	27,52±0,47	26,92±0,44	>0,05
Tc, с	126,00±5,76	120,60±5,56	>0,05
τ	12,24±0,80	14,71±0,90	<0,05
IR	12,96±0,61	11,94±0,56	>0,05
lad	0,70±0,03	0,63±0,03	>0,05

організму молодих здорових нетренованих осіб жіночої статі з вихідною частотою серцевих скорочень менше 20 уд.(15 с)<sup>-1</sup>.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Зоркина А. В. Значение хронобиологического подхода в разработке методов коррекции стресса / А. В. Зоркина // Вопр. медико-биологических наук. – 1999. – № 4. – С. 7–12.
- Обут Т. А. Лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон-сульфата и его механизм / Т. А. Обут, М. В. Овсякова, О. П. Черкасова // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2003. – Т. 135, № 3. – С. 41–49.
- Божко Г. Х. Действие света повышенной интенсивности на экскрецию катехоламинов у больных депрессией / Г. Х. Божко, В. П. Царицкий, Е. И. Стрежная // Ж-л. невр. и псих. – 2006. – № 1, С. 42–47.
- Соловьева А. Д. Влияние фототерапии на психовегетативные синдромы / А. Д. Соловьева, Е. Я. Фишман // Ж-л. невр. и псих. – 1999. – № 5. – С. 20–24.
- Ермоленко М. В. Влияние красного и инфракрасного излучения на иммунную систему : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук: 14.00.36 / М. В. Ермоленко. – Владивост. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 1996. – 26 с.
- Мисула І. Р. Вплив світло- імпульсних подразнень на резистентність білих щурів до гіпоксичної гіпоксії / І. Р. Мисула, П. Р. Левицький, В. В. Дем'яненко // Вісник наук. досл. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – № 3. – С. 81–82.
- Меерсон Ф. З. Развитие суперрезистентности к гипоксической гипоксии под влиянием адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям / Ф. З. Меерсон, Т. Д. Миняйленко // Бюл. эксп. биол. – 1993. – Т. 112, № 10. – С. 128–133.
- Меерсон Ф. З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины / Ф. З. Меерсон // Успехи физиол. наук. – 1991. – Т. 22. – С. 52–84.
- Адаптация к физической нагрузке увеличивает активность системы простагландинов групп E и I<sub>2</sub> и уменьшает стресс-реакцию / М. Г. Пшенникова, Б. А. Кузнецова, М. В. Шимкович, П. А. Продиус // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1996 – Т. 122, № 12. – С. 622–624.
- Семушкина Т. М. Роль симпатической нервной системы в протективном эффекте селективного агониста κ-опиатных рецепторов динорфина A<sub>1-13</sub> на частоту развития сердечных аритмий при ишемии миокарда / Т. М. Семушкина, С. Д. Михайлова, Т. В. Васильева // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 8. – С. 423–425.

Отримано 20.06.12

УДК 616-018.2-007.17-07-08-053.2

©Т. В. Починок, Г. В. Пономарева, Л. О. Фік, Т. В. Веселова  
 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
 Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска”

## ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ – Проведено аналіз показників ліпідного обміну в дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Виявлено, що у них спостерігають порушення ліпідного обміну у вигляді зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності, підвищення концентрації ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності у сироватці венозної крові порівняно з дітьми без диспластичних змін при нормальних показниках загального холестерину та тригліцеридів.

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С НЕДИФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – Проведено аналіз показателів ліпідного обміну в дітей з недиференційованою дисплазією соединителної тканини (НДСТ). Виявлено, що в них спостерігаються порушення ліпідного обміну в формі зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності, підвищення концентрації ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності в сироватці венозної крові в порівнянні з дітьми без диспластических змін при нормальних показателях загального холестерину та тригліцеридів.

DISORDER OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN WITH NONDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE – There was conducted the analysis of indices of lipid metabolism in children with nondifferentiated dysplasia of connective tissue (NDCT). There was found out that in children with NDCT are observed the disorders of lipid metabolism in the form of the decrease of high density lipoproteins concentration and very low density lipoproteins in the venous blood serum in comparing with children without dysplastic changes at normal indices of total cholesterol and triglycerids.

**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ліпідний обмін.

**Ключевые слова:** дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, липидный обмен.

**Key words:** children, connective tissue nondifferentiated dysplasia, lipid metabolism.

**ВСТУП** У останні десятиріччя в Україні та інших країнах світу відбувається тенденція до збільшення захворюваності на уроджені, генетично детерміновані хвороби сполучної тканини (СТ) та зростання випадків недиференційованих форм дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей [5].

Відомо також, що серед причин ішемічних мозкових інсультів та інфарктів міокарда серця певну роль відіграють патологічна звивистість, гіпоплазія, стенози та аневризми інтракраніальних, брахіоцефальних, коронарних артерій, що виникають на тлі диференційованих та недиференційованих форм сполучнотканинної дисплазії [1].

Дослідженнями Т. І. Кадуріної та В. Н. Горбунової (2009 р.) [3] доведено, що порушення обміну речовин в організмі, що виникають при сполучнотканинних дисплазіях, є ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Враховуючи те, що СТ розподілена по всьому організмі, входить у склад всіх органів (печінку, нир-

ки, м'язи, надниркові залози та інші), вона бере участь у всіх видах метаболічних процесів організму, в тому числі у ліпідному. Підтвердженням цього є розвиток ранніх та тяжких форм атеросклерозу та артеріальних тромбозів при хворобах, що зумовлені наявністю мутацій та поліморфних алелей в генах з колагеноподібними (Gly-X-Y) повторами; спадкових захворюваннях, що зумовлені мутаціями в генах матриксних глікопротеїнів, металопротеїназ, неколагенових білків позаклітинного матриксу та в генах – кандидатах мультифакторіальної патології серцево-судинної системи, що асоційовані із спадковими дисплазіями сполучної тканини.

Тому метою роботи стало вивчити стан ліпідного обміну в дітей з НДСТ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктом дослідження була 61 дитина (24 дівчинки та 36 хлопчиків) віком 7–14 років, серед яких 31 дитина з НДСТ (10 дівчаток та 21 хлопчик) складала основну групу дослідження, а 30 дітей (14 дівчаток та 16 хлопчиків) без дисплазії СТ – контрольну групу. Дітей обстежували у спокійному періоді позареспіраторної та іншої патології, а саме через 1 місяць після перенесення гострого процесу.

Метаболізм СТ у дітей вивчали за динамікою екскреції з сечею глікозаміногліканів [11] та продуктів розпаду колагену – оксипроліну [6].

Стан ліпідного обміну вивчали за рівнями в сироватці венозної крові загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності. Дослідження проводили в біохімічній лабораторії Національного наукового центру “Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска”. Концентрацію ХС у сироватці венозної крові визначали за методом С. С. Allain [et al.] (1974 р.) [9]; рівень ТГ у сироватці венозної крові дітей визначали за методом G. Bucolo & H. David (1973 р.) [12]; рівні ЛПНЩ та ЛПДНЩ у сироватці венозної крові визначали за методом M. Burstein et al. (1980 р.) [13]; рівні ЛПВЩ визначали ферментативним методом з участю поєднаних реакцій T. H. Grove (1979 р.) [14].

Цифровий матеріал оброблено методом варіаційної статистики. Різниці між порівнюваними величинами вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Математичну та статистичну обробку було проведено на комп'ютері IBM PC 486 за допомогою Microsoft Excel 97 та Statistica 5.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** З обстежених 150 дітей віком 7–14 років ознаки НДСТ було виявлено у 91 (60,7 %) дитини. Отримані показники узгоджуються з даними літератури, згідно з якими НДСТ виявляється у від 20 до 80 % дітей [5].

Результати досліджень ліпідного спектра, представлені у таблиці 1, свідчать, що у дітей з НДСТ відмічають нормальний рівень ХС у сироватці венозної крові порівняно з дітьми без ДСТ ( $P > 0,05$ ).

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну в дітей з НДСТ (M±m)

Група дітей	ХС, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	Індекс Атерог.
З НДСТ n=31	4,25±0,11	0,73±0,02	1,29±0,03*	2,61±0,01*	0,63±0,01*	2,29±0,02*
Без ДСТ n=30	4,21±0,11	0,81±0,11	1,52±0,02	2,06±0,02	0,34±0,01	1,77±0,02
Показн. кількості	До 5,17	1,71	>1,42( ч) >1,68 (ж)	<3,37	0,26-1,0	<3

Примітки: 1. \* – різниці вірогідні між показниками дітей з НДСТ та без НДСТ  $p < 0,05$ ;

2. x – результати біохімічних досліджень біохімічної лабораторії Інституту кардіології імені акад. М. Д. Стражеска.

Дослідження ТГ у сироватці венозної крові дітей з НДСТ порівняно з дітьми без ДСТ також не виявило вірогідних змін. Рівні ТГ у крові дітей з НДСТ знаходилися у межах фізіологічних норм ( $p > 0,05$ ).

Вивчення концентрації ЛПВЩ у сироватці венозної крові обстежених дітей показало зниження її у пацієнтів з НДСТ порівняно з дітьми без ДСТ та показниками нормальних коливань ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані викликають осторогу, оскільки ЛПВЩ є антиатерогенними частками, які здійснюють оборотний транспорт ХС із судинної стінки та макрофагів у печінку, звідки ХС виводиться з організму в складі жовчних кислот. Рівень ХС ЛПВЩ в плазмі крові має оборотну залежність із розвитком атеросклерозу: чим нижчий вміст ХС ЛПВЩ, тим вища вірогідність розвитку атеросклерозу [2, 4].

Разом з тим, при порівнянні зазначених показників у двох групах дітей відмічали підвищення концентрації в крові ЛПНЩ та ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Тобто показники ЛПНЩ та ЛПДНЩ у дітей із НДСТ мали тенденцію до зростання. Підвищений вміст у плазмі крові пацієнтів ЛПНЩ, як правило, пов'язаний з розвитком коронарного, каротидного та периферичного атеросклерозу. Проте для того, щоб ЛПНЩ стали атерогенними, повинна виникнути їх модифікація під впливом ПОЛ. Окиснені ЛПНЩ змінюють свої властивості у двох напрямках: спочатку порушується їх взаємодія із рецепторами печінки, потім вони стають активними хемоатрактантами для моноцитів. Активовані моноцити крові проникають в субендотеліальний простір судини, перетворюючись у макрофаги, які фагоцитують модифіковані ЛПНЩ та перетворюються у піністі клітини, тобто клітини, переповнені ефірами ХС. Активовані макрофаги та піністі клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули адгезії. Внаслідок цього посилюються проникнення ендотелію та ріст атеросклеротичної бляшки, що в кінці-кінців призводить до звуження судини та розриву покриття бляшки з подальшим утворенням внутрішньосудинного тромбу. ЛПДНЩ в основному складаються з ендогенних ТГ та меншою мірою з ефірів ХС, тому підвищення їх в плазмі крові свідчить про гіпертригліцеридемію (ГТГ). ГТГ у сполученні з низьким рівнем ЛПВЩ є фактором ризику розвитку атеросклерозу [8, 15, 17].

Отримані нами дані про вірогідне зниження в плазмі венозної крові дітей з НДСТ показників ЛПВЩ та тенденцію до підвищення ЛПНЩ та ЛПДНЩ, порівняно з дітьми без ДСТ, можна пояснити патологією гепато-біліарної системи у дітей з НДСТ. А саме, за нашими

даними, 100 % дітей з НДСТ мали дискінезію жовчних шляхів, 2/3 з яких – аномалію розвитку жовчного міхура, а 87,1% дітей з НДСТ – хронічний холецистолангіт із порушеннями функції печінки, зокрема, можливо, синтезу жовчних кислот. З цього приводу слід визначити цікавий підхід до розуміння дисліпідемій [7]. На думку автора, дисліпідемії викликають системну реакцію (ліпідний дистрес-синдром) у вигляді патологічних процесів, що виходять за межі одного органа та втягують весь організм. Незалежно від органа-мішені, де розвивається атеросклеротичний процес, зміни метаболізму при ліпідному дистрес-синдромі носять системний характер та супроводжуються порушеннями різних функцій печінки. Тобто виникає замкнуте коло: з одного боку, дисліпідемія виникає при порушенні функції печінки, а з другого – головним органом-мішенню при ліпідному дистрес-синдромі стає печінка. Основну роль у розвитку морфо-функціональних змін печінки відіграє її ретикулоендотеліальна система, що діє у тісній кооперації з гепатоцитами та мікрофлорою шлунково-кишкового тракту. Визначення цього механізму пріоритетним дозволяє вважати одну з найважливіших ланок патогенезу ліпідного дистрес-синдрому – порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, усунення якої і визначають основне завдання консервативних методів лікування порушень ліпідного метаболізму [10, 16].

**ВИСНОВКИ** У дітей з НДСТ спостерігають порушення ліпідного обміну в вигляді зниження концентрації ЛПВЩ та підвищення концентрації ЛПНЩ та ЛПДНЩ у сироватці венозної крові порівняно з дітьми без ДСТ при нормальних показниках загального холестерину і тригліцеридів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с низкорослостью / Н. В. Болотова, А. П. Аверьянов, М. Г. Петрова, В. К. Поляков // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №2. – С.18–22.
2. Диагностика и коррекция нарушенной липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Секция атеросклероза, ВНОК. – Москва, 2004.
3. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб.: Элби-СПб., 2009. – 704 с.
4. Насонов Т. Л. Антифосфолипидный синдром / Т. Л. Насонов. – М.: Литера, 2004. – 440 с.
5. Омельченко Л. И. Влияние фитопрепаратов на отдельные показатели иммунитета у детей с дисплазиями соедини-

тельной ткани / Л. И. Омельченко, Е. А. Ошлянская // Современная педиатрия. – 2009. – № 5(27). – С. 43–48.

6. Перфилов В. П. Применение бензоилсульфонилхлорида (хлорамина Б) в качестве окислителя при определении оксипролина / В. П. Перфилов, Т. Н. Перилова, Л. С. Левенец // Рационализаторские предложения и изобретения в медицине. – Б.И., 1974. – С. 168.

7. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром (диагностика и принципы лечения) / В. А. Петухов. – М. : ВЕДИ, 2003. – 88 с.

8. Шелутко Б. И. Ишемическая болезнь сердца / Б. И. Шелутко, С. В. Макаренко. – СПб. : Элби-СПб, 2005. – 160 с.

9. Enzymatic determination of total serum cholesterol / C. C. Allain, L. S. Poon, C. S. G. Chan [et al.] // Clin. Chem. – 1974. – № 20. – P. 470–475.

10. Altman R. Risk factor in coronary atherosclerosis athero – inflammation: the meeting point / R. Altman // Thrombosis J. – 2003. – № 1. – P. 4

11. Bitter I. Modified uronic acid carbosol reaction / I. Bitter, H. A. Muir // Anal. Biochem. – 1968. – V. 4. – № 4. – P. 240–244.

12. Bucolo G. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes / G. Bucolo, H. David // Clin. Chem. – 1973. – № 19. – P. 476–482.

13. Burstein M. Rapid method for isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions / M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1980. – № 40. – P. 583–595.

14. Grove T. H. Effect of reagent pH on determination of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with sodium phosphotungstate-magnesium / T. H. Grove // Clin. Chem. – 1979. – № 25. – P. 560–564.

15. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 1135–1143.

16. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art / P. Libby // Am. J. Cardiol. – 2003. – № 91 (Suppl.). – P. 3–6.

17. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes / Y. Yamada, H. Izawa, S. Ichihara [et al.], // new. eng. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1916–1923.

Отримано 08.05.12

### ВНУТРІШНЬОУТРОБНА ДІЯ АНТИГЕНУ ЯК ФАКТОР, ЩО СПРИЯЄ РОЗВИТКУ АЛЕРІЧНО-ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

ВНУТРІШНЬОУТРОБНА ДІЯ АНТИГЕНУ ЯК ФАКТОР, ЩО СПРИЯЄ РОЗВИТКУ АЛЕРІЧНО-ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ – У роботі наведено дані дослідження клітинного складу підслизової оболонки носової глотки щурів після внутрішньоутробного антигенного навантаження, виконаного за допомогою інактивованої грипозної вакцини. Виявлено, що після народження у антигенпреміюваних тварин збільшується кількість лімфоцитів, плазматичних клітин та фібробластів, порівняно з тваринами інтактної групи, що може бути підґрунтям розвитку алергічно-інфекційних захворювань. Внутрішньоплідне введення антигену призводить до збільшення кількості лімфоцитів не тільки, порівняно з тваринами інтактної групи, а й з тваринами, яким антиген введено в навколоплідні води.

ВНУТРИУТРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИГЕНА КАК ФАКТОР, КОТОРЫЙ СОДЕЙСТВУЕТ РАЗВИТИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКИ-ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НОВОРОЖДЕННЫХ – В работе приведены данные исследования клеточного состава подслизистой оболочки глотки крыс после внутриутробной антигенной нагрузки, выполненной с помощью инактивированной грипозной вакцины. Выведено, что после рождения у антигенпремированных животных увеличивается количество лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов по сравнению с животными интактной группы, что может быть основой развития аллергически-инфекционных заболеваний. Внутриплодное введение антигена приводит к увеличению количества лимфоцитов не только по сравнению с животными интактной группы, но и по сравнению с животными, которым антиген введен в околоплодные воды.

ANTENATAL ANTIGEN ACTION AS A FACTOR THAT CONTRIBUTES TO DEVELOPMENT OF ALLERGIC AND INFECTIOUS DISEASES – The results of research of submucosal cellular composition of the pharynx in rats after antenatal antigen action, made with split virus vaccine, are presented. It was revealed that after the birth of an experimental animals increases the number of lymphocytes, plasmocytes and fibroblasts when compared with animals of the intact group, which may be the basis for the development of infectious and allergic diseases. Intrafetal antigen injection leads to an increase in the number of lymphocytes, not only compared with the intact animal group, but also compared with animals that antigen introduced into the amniotic fluid.

**Ключові слова:** внутрішньоутробна дія антигену, інактивована грипозна вакцина, носова частина глотки, ротова частина глотки, щури.

**Ключевые слова:** внутриутробное действие антигена, инактивированная грипозная вакцина, носоглотка, ротоглотка, крысы.

**Key words:** antenatal antigen action, split virus vaccine, nasal part of the pharynx, oral part of the pharynx, rats.

**ВСТУП** Стан здоров'я жінки в репродуктивному віці напряму впливає на рівень відтворення населення. Інфекційні хвороби займають високий відсоток серед екстрагенітальної патології вагітних. Згідно з рекомендаціями ВООЗ з урахуванням умов життя, матеріальних можливостей та стану навколишнього середовища, складено та постійно переглядають графіки та схеми вакцинації. Так, згідно з наказом № 926 від 07.12.2009, під час епідемії грипу здійснюють вакцинацію вагітних жінок для профілактики пандемічного грипу. Не тільки

інфекційне захворювання, а й вакцинація під час вагітності призводить до збільшення антигенного навантаження на материнський організм, та, як наслідок, порушення морфогенезу внутрішніх органів та тканин плода [1]. На внутрішньоутробне антигенне навантаження не виникає повноцінна імунна відповідь плода, що після народження може проявлятися схильністю до інфекційно-алергічних захворювань, а також розвитку аутоімунних процесів [2, 3].

Порушення антигенного гомеостазу організму матері та плода є одним з факторів виникнення синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Даний факт підкреслює необхідність вивчення морфологічних основ розвитку захворювань сполучної тканини з метою розробки профілактичних заходів щодо захворювань сполучної тканини, що відповідно до рекомендації ВООЗ, є важливою складовою частиною національних програм охорони здоров'я населення і основою планування медичної допомоги [4].

Метою дослідження стало встановити вплив внутрішньоутробного введення антигену на динаміку клітинного складу підслизової оболонки глотки щурів у постнатальному періоді.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Об'єктом дослідження стало 178 щурів лінії Wistar. Забій тварин здійснювали на 1; 3; 7; 14; 21; 45; 90 добу постнатального життя шляхом декапітації під ефірними наркозом. Тварин поділили на чотири групи: перша група – інтактні, тваринам другої групи на 18-ту добу датованої вагітності внутрішньоплідно було введено антиген, тваринам третьої групи на 18-ту добу датованої вагітності введено антиген в навколоплідні води, контролем слугували тварини четвертої групи, яким на 18-ту добу датованої вагітності введено внутрішньоплідно фізіологічний розчин. Незалежно від пренатального способу введення виникає антигенне навантаження на плід, що впливає на його розвиток. Введення антигену в навколоплідні води призводить до потрапляння його до травного тракту. Отже, таким чином досягається імунізація тварин. Доведено, що плід заковтує до 1/3 об'єму навколоплідних вод за добу. Виходячи з цього, весь антиген повинен потрапити у шлунково-кишковий тракт плода, отже, його дія буде пролонгованою та не трапиться дезінтеграції антигену. Введення антигену різними шляхами дозволить виявити вираженість імунної відповіді залежно від шляху введення антигену. Як антиген використано спліт-вакцину ваксигрип для профілактики грипу, інактивовану, рідку, що містить гемаглютиніни вірусних штамів грипу в сумарній дозі 45 мкг. При роботі з експериментальними тваринами дотримувались міжнародних принципів Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про гуманне ставлення до тварин. Матеріал фіксували у рідині Буена. Гістологічну обробку матеріалу проводили стандартним методом. Парафінові серійні зрізи товщиною 5–6 мкм фарбували реактивом Шиф-

фа з дофарбуванням ядер гематоксином Ерліха. За допомогою кількісно-візуального методу С. Б. Стефанова з використанням модифікованої сітки Автандилова в підслизовій оболонці носової та ротової частин глотки на умовній одиниці площі 5000 мкм<sup>2</sup> при імерсійному збільшенні підраховували кількість фіброцитів, фібробластів, малих, середніх та великих лімфоцитів, макрофагів, опасистих клітин, нейтрофілів, плазматичних клітин та клітин з фігурами мітозу. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням програми STATISTICA 6.1 та вважали статистично вірогідними, якщо  $p \leq 0,05$ . Різницю між двома середніми оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента-Фішера.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У новонароджених тварин інтактної групи фіброцити складають основну масу клітин підслизового шару та займають (54,6±1,23) % та (40,1±2,3) % площі відповідно в носовій та ротовій частинах глотки щурів. Фіброласти займають відповідно (38,2±1,45) % та (36,1±1,98) % площі. Лімфоцити підслизового шару носової та ротової частин глотки представлено в основному малими формами (табл. 1, 2). Площа, що займають як малі, так середні й великі форми лімфоцитів, більша в ротовій частині глотки, порівняно з носовою. Серед клітин підслизового шару глотки зустрічаються поодинокі макрофаги, плазматичні клітини та нейтрофіли. Опасисті

клітини розташовані переважно вздовж судин та займають (1,4±0,28) % та (3,1±0,56) % площі в носовій та ротовій частині глотки відповідно. Клітини з фігурами мітозу, що також присутні серед клітин підслизового шару, зустрічаються в межах 1% площі.

У тварин контрольної групи показники клітинного складу не тільки протягом періоду новонародженості, а й протягом інших термінів спостереження, статистично вірогідно не відрізняються від показників тварин інтактної групи, тому надалі в тексті наводяться дані інтактної та експериментальних груп.

В антигенпремійованих тварин на 1 добу життя площа, що займають фіброласти, більша, а площа, що займають фіброцити – менша, порівняно з тваринами інтактної групи в носовій та ротовій частинах глотки (табл. 1, 2). Необхідно зазначити, що в експериментальних тварин кількість лімфоцитів збільшується, порівняно з тваринами, які не отримували антиген. У тварин, яким антиген введено внутрішньоплідно, кількість лімфоцитів статично вірогідно збільшується в підслизовому шарі носової частини глотки, а у тварин, яким антиген введено в навколоплідні води, – в підслизовому шарі ротової частини глотки порівняно з тваринами інтактної групи. Також необхідно зазначити, що у антигенпремійованих тварин спостерігають тенденцію до збільшення кількості клітин з фігурами мітозу порівняно з тваринами інтактної групи.

Таблиця 1. Клітинний склад підслизової основи носової частини глотки в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену ( $X \pm m$ , %)

Доба життя	Група спостереження	Фіброцит	Фібробласт	Малий лімфоцит	Середній лімфоцит	Великий лімфоцит	Макрофаг	Нейтрофіл	Опасиста клітина	Плазматична клітина	Інші клітини	Клітини з фігурами мітозу
1	I	54,6±1,23	38,2±1,45	2,2±0,41	0,3±0,17	0,28±0,17	1,4±0,18	0,6±0,28	1,4±0,28	0,3±0,17	0,1±0,14	0,6±0,17
	II	47,6±2,83*	40,8±2,13	5,8±1,16*	0,6±0,28	0,4±0,28	1,8±0,26	0,7±0,26	0,7±0,14*	0,6±0,17	0,1±0,14	0,8±0,22
	III	49,9±6,52	40,1±5,03	4,6±1,42	0,4±0,19	0,4±0,28	1,5±0,26	0,8±0,22	0,7±0,14*	0,4±0,19	0,3±0,17	0,8±0,43
	IV	54±0,85	39±1,61	2,3±0,4	0,2±0,2	0,2±0,21	1,5±0,21	0,4±0,24	1,5±0,4	0,4±0,24	0,2±0,2	0,4±0,24
3	I	70,7±2,39	17,4±2,65	3,2±0,5	1,1±0,18	0,1±0,14	1,8±0,26	1±0,26	1,9±0,28	0,8±0,22	0,7±0,4	1,3±0,19
	II	62,9±2,11*	19±1,42	6,4±0,51*	1,5±0,26	0,6±0,28	1,9±0,51	1,1±0,35	2,5±0,3	1,1±0,35	0,7±0,14	1,8±0,34
	III	61,3±1,47*	21,4±0,63	4,9±0,69	1,7±0,48	1±0,5	3,2±0,26*	1,1±0,18	2,4±0,26	1,1±0,18	0,6±0,17	1,4±0,28
	IV	64±2,57	19,4±2,46	2,7±0,2	1±0,4	0,2±0,21	2,3±0,4	0,8±0,34	2,3±0,21	0,8±0,34	0,4±0,24	0,6±0,2
7	I	74,4±1,59	12,2±0,9	3,8±0,6	1,1±0,18	0,1±0,14	2,4±0,33	1,3±0,19	1,9±0,35	0,8±0,2	0,6±0,17	1,5±0,45
	II	61,8±1,19*	15±0,3*	7,4±0,73*	2,4±0,33*	1,8±0,14*	3,2±0,14*	1,5±0,4	3,3±0,53	1,2±0,29	0,7±0,14	2,1±0,36
	III	64±1,77*	15,1±1,02	6,8±0,54*	2,1±0,28*	1,3±0,47*	1,9±0,17	1,7±0,37	3,2±0,4*	1,3±0,19	0,8±0,22	1,8±0,4
	IV	74,2±2,23	11,9±0,71	4,4±0,63	1±0,52	0,2±0,21	2,3±0,4	1±0,21	2,5±0,34	1±0,21	0,4±0,24	1,5±0,4
14	I	63,8±1,29	16,5±0,59	6,3±0,36	1,4±0,28	1,2±0,29	3,6±0,18	1,4±0,28	2,1±0,19	1,1±0,28	0,4±0,19	2,1±0,52
	II	55,8±1,88*	18,6±1,05	10±0,86*	2,6±0,26*	1,4±0,18	2,5±0,05*	1,8±0,26	2,8±0,35	1,4±0,28	0,6±0,28	2,5±0,48
	III	56±3,98	18,2±1,45	9,4±1,8	2,2±0,17*	1,4±0,35	4±0,26	1,7±0,3	2,6±0,26	1,2±0,29	0,7±0,34	2,5±0,65
	IV	63,1±2,37	15,6±0,79	6±0,52	1,7±0,34	1,5±0,71	3,1±0,21	1,5±0,21	2,7±0,52	1,3±0,54	0,8±0,34	2,7±0,71
21	I	62,9±3,43	14±0,34	6,3±0,77	1,4±0,41	2,8±0,51	2,9±0,56	1,3±0,19	4±0,34	1,8±0,4	0,8±0,2	1,8±0,66
	II	55,8±0,88	15,8±0,61*	13±0,52*	2,5±0,37	1±0,45*	2,5±0,37	1,4±0,18	2,2±0,17*	2,4±0,26	0,7±0,33	2,4±0,4
	III	56,7±2,04	16,2±1,5	12±0,68*	2,2±0,17	1,4±0,18*	2,5±0,37	1,5±0,45	2,1±0,19*	2,2±0,46	1,1±0,18	2,5±0,37
	IV	64,4±2,53	11,9±0,71	7,3±1,15	1±0,4	2,7±0,4	2,9±0,72	1,3±0,24	4±0,4	1,7±0,34	1±0,21	1,9±0,21
45	I	64,9±1,23	11,1±1,61	10,6±1,13	2,4±0,4	0,83±0,05	5,1±0,26	1±0,26	1,5±0,45	1,1±0,18	0,6±0,17	1,1±0,18
	II	54,3±2,72*	14,2±0,89	14,4±1,56	1,4±0,28	1,1±0,35	4,6±0,47	1,3±0,52	5,1±0,33*	1,3±0,19	0,8±0,05	1,5±0,26
	III	54,6±3,32*	14,3±1,74	14,9±2,1	1,3±0,29*	1,1±0,28	4,4±0,28	1,1±0,28	4,3±0,45*	1,2±0,29	0,83±0,05	1,9±0,41
	IV	64,8±1,29	10±0,9	11±1,61	1,7±0,48	1±0,21	4,4±0,52	1±0,21	2,3±0,52	1±0,21	0,6±0,21	1,9±0,79
90	I	63,8±1	14±1,37	11,5±1,08	0,4±0,19	0,8±0,43	2,8±0,28	0,8±0,22	2,1±0,19	1±0,14	1±0,14	1,9±0,17
	II	57,5±1,38*	14,6±1	13,3±0,61	2,8±0,41*	1,4±0,35	2,9±0,6	1±0,33	2,9±0,19*	1,2±0,42	1±0,14	1,4±0,18*
	III	56,9±2,22*	14,9±1,5	14±0,66	2,9±0,36*	0,7±0,14	2,6±0,33	1,1±0,18	2,6±0,26	1,2±0,42	1,1±0,28	1,8±0,5
	IV	64±2	15±1,48	11±1,42	0,4±0,24	0,4±0,24	2,7±0,4	1±0,52	2,1±0,24	1±0,21	0,41±0,24	1,9±0,4

Примітки: I – інтактні тварини, II – тварини, яким внутрішньоплідно введено антиген, III – тварини, яким антиген введено в навколоплідні води, IV – контроль. Символ \* означає, що результат статистично вірогідний по відношенню до інтактної групи.



Таблиця 2. Клітинний склад підслизової основи ротової частини глотки в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену ( $X \pm m$ , %)

Доба життя	Група спостереження	Фіброцит	Фібробласт	Малий лімфоцит	Середній лімфоцит	Великий лімфоцит	Макрофаг	Нейтрофіл	Опасиста клітина	Плазматична клітина	Інші клітини	Клітини з фігурами мітозу
1	I	40,1±2,3	36,1±1,98	10±1,44	1,3±0,36	1±0,33	4,9±0,26	0,7±0,26	3,1±0,56	1,1±0,18	0,8±0,3	1±0,34
	II	34±2,52	37,2±1,5	12,1±0,74	2,2±0,17*	1,5±0,26	5,6±0,6	0,8±0,22	2,9±0,19	1,5±0,26	0,7±0,14	1,4±0,35
	III	32,6±2,4*	36,8±1,77	14±0,69*	1,7±0,43	1,8±0,26	5,4±0,28	0,8±0,37	2,9±0,28	1,7±0,3	1±0,14	1,3±0,19
	IV	44±3,3	35,4±2,9	7,9±0,8	1±0,21	1,3±0,24	4,8±0,21	0,6±0,21	2,7±0,4	1±0,21	0,6±0,4	0,8±0,48
3	I	53,2±3,7	21,3±1,42	8,9±1,36	1,5±0,26	1,3±0,19	5,3±0,77	1,4±0,28	3,5±0,34	1,8±0,26	1,3±0,19	0,7±0,14
	II	47,6±4,9	23,2±2,48	11,1±1,25	2,1±0,36	1,5±0,33	5,6±0,67	1,7±0,22	3,2±0,26	2,1±0,42	0,7±0,14*	1,3±0,19*
	III	47,6±3,95	22,6±3,18	11,7±0,96	1,8±0,55	1,7±0,3	6±0,62	1,5±0,34	3,2±0,4	2,1±0,28	0,7±0,26	1,3±0,19*
	IV	53,3±3,6	22,1±1,75	7,7±1,33	1,3±0,54	1,3±0,24	5±0,68	1±0,21	3,5±0,21	1,7±0,34	1±0,21	0,8±0,34
7	I	58,2±1,48	16,4±1,19	8,5±0,26	2,2±0,46	1,4±0,28	7,2±1,66	1,1±0,18	2,2±0,28	2,2±0,41	0,8±0,22	0,8±0,3
	II	53,8±2,29	18,5±1,64	10,3±0,63*	2,4±0,4	1,7±0,53	5,3±0,67	0,8±0,3	3,2±0,45	2,4±0,4	0,8±0,3	1,2±0,29
	III	51,8±2,28*	18,9±1,39	11,8±0,76*	2,4±0,26	1,5±0,26	5,4±0,93	0,7±0,14	3,1±0,17*	2,5±0,3	0,7±0,14	1,3±0,19
	IV	58,3±1,56	15,6±1,2	9,8±0,52	2,1±0,24	1,3±0,54	5,8±0,9	1±0,21	2,1±0,24	2,1±0,54	0,8±0,34	1±0,21
14	I	44,6±4,23	18,5±1,91	12,9±1,3	3,2±0,26	1,9±0,35	7,4±0,69	1,5±0,26	3,3±0,43	2,9±0,28	1±0,14	1,5±0,26
	II	39,3±2,11	20,7±1,19	16,8±0,79*	3,5±0,5	2,5±0,48	7,1±0,52	0,8±0,22	2,8±0,17	3,9±0,35	1±0,14	1,7±0,3
	III	40,3±5	20,7±1,33	16,5±1,53	3,3±0,57	2,4±0,5	7,1±1,39	0,8±0,37	2,6±0,33	3,6±0,56	0,7±0,14	1,9±0,35
	IV	48,3±4,89	17,3±2,08	13,3±1,8	2,7±0,21	1,7±0,34	7,1±0,99	1,3±0,24	3,3±0,76	2,3±0,62	1,3±0,24	1,5±0,4
21	I	56,8±1,48	14,2±0,68	9,3±0,34	2,8±0,28	1±0,14	7,5±0,3	1±0,14	3,2±0,34	1,9±0,41	0,7±0,14	1,4±0,28
	II	48,7±3,34	16,1±0,74*	11,4±0,8*	3,3±0,48	1,7±0,3	6,9±0,41	0,8±0,22	5,4±0,36*	2,6±0,26	1,2±0,29	1,5±0,34
	III	50,1±4,26	15,6±1,32	11,1±0,88	3,2±0,59	1,8±0,34*	7,2±0,77	0,7±0,4	5,6±0,56*	2,4±0,26	1,3±0,19*	1,5±0,34
	IV	56,5±2,62	13,5±0,4	9,6±0,54	3,1±0,4	1,2±0,42	7,1±0,72	0,8±0,34	4±0,71	1,9±0,4	1±0,21	1,3±0,24
45	I	58,3±3,74	15±0,61	8,6±0,82	2,6±0,4	1±0,14	6,3±0,98	0,8±0,3	3,1±0,63	2,1±0,19	1±0,14	1,3±0,19
	II	52,9±3,76	16,1±1,11	11±1,19	3,2±0,45	1,4±0,28	6±0,73	0,7±0,4	4,4±0,6	2,4±0,4	1±0,14	1,4±0,28
	III	52,2±0,85	16,5±0,5	11±1	3,1±0,56	1,4±0,28	6,1±0,41	0,7±0,26	5±0,48*	2,1±0,19	1±0,14	1,4±0,18
	IV	58,1±3,25	14,8±0,52	9,4±0,4	2,3±0,52	1±0,52	6,3±0,54	0,6±0,4	3,5±0,79	2,1±0,24	0,8±0,34	1±0,21
90	I	66,5±2,12	10,4±0,77	7,4±0,26	2,2±0,47	1±0,26	5,1±0,55	0,7±0,26	2,9±0,36	2,1±0,36	1±0,14	1±0,14
	II	66,2±3,28	11,8±0,92	7,8±1,45	2,8±0,17	1,4±0,18	4,9±0,26	0,7±0,26	2,6±0,33	1,8±0,14	0,8±0,3	1,1±0,28
	III	65,6±1,55	11±0,59	6,9±0,41	2,6±0,14	1,3±0,19	4,9±0,26	0,7±0,26	3,2±0,45	1,9±0,28	0,8±0,37	1,1±0,18
	IV	67,3±1,38	10,2±0,21	7,5±0,34	2,1±0,54	1±0,21	4,4±1,04	0,8±0,34	2,7±0,4	1,7±0,34	0,8±0,34	1±0,21

Примітки: I – інтактні тварини, II – тварини, яким внутрішньооплідно введено антиген, III – тварини, яким антиген введено в навколорідні води, IV – контроль. Символ \* означає, що результат статистично вірогідний по відношенню до інтактної групи.

Водночас виявлено тенденцію до зменшення кількості опасистих клітин у новонароджених тварин, які отримали внутрішньоутробне антигенне навантаження.

Протягом перших 90 днів постнатального життя клітинний склад підслизової оболонки носової та ротової частин глотки інтактних та експериментальних тварин має хвилеподібну динаміку. Кількість лімфоцитів, плазматичних клітин та макрофагів поступово збільшується протягом перших 14 днів життя. Надалі до 21 доби життя кількість лімфоцитів зменшується з подальшим підвищенням до 45 доби життя. Кількість плазматичних клітин збільшується до 14 доби життя в підслизовій оболонці ротової частини глотки та 21 доби життя в підслизовій оболонці носової частини глотки. Кількість нейтрофілів поступово збільшується до 14 доби життя з подальшим зменшенням до 90 доби життя. В антигенпреміюваних тварин кількість лімфоцитів, плазматичних клітин та нейтрофілів збільшується, порівняно з тваринами інтактної групи, протягом всіх термінів спостереження. Також у експериментальних тварин збільшується кількість фібробластів, порівняно з тваринами інтактної групи, протягом всіх термінів спостереження.

З 3 по 14 доби постнатального життя кількість опасистих клітин у підслизовій оболонці носової частини

глотки в антигенпреміюваних тварин збільшується порівняно з тваринами інтактної групи. На 21 добу життя площа, яку займають опасисті клітини в підслизовій оболонці глотки тварин, які отримали внутрішньоутробне антигенне навантаження, статистично вірогідно зменшується порівняно з тваринами інтактної групи. Починаючи з 45 доби життя кількість опасистих клітин у підслизовій основі носової частини глотки в експериментальних тварин збільшується порівняно з тваринами інтактної групи. В підслизовій основі ротової частини глотки антигенпреміюваних тварин площа, що займають опасисті клітини, менша, порівняно з тваринами інтактної групи, протягом перших 3 днів життя, а також на 14 добу життя. Однак на 7 та починаючи з 21 доби життя кількість опасистих клітин збільшується порівняно з тваринами інтактної групи.

Таким чином, у тварин, яким внутрішньоутробно введено антиген, відмічають збільшення кількості лімфоцитів, плазматичних клітин та фібробластів у підслизовій оболонці носової та ротової частин глотки, порівняно з тваринами інтактної групи, що підтверджено даними, отриманими раніш рядом авторів [5–7].

Збільшення кількості лімфоцитів та плазматичних клітин у підслизовій оболонці глотки в тварин є закономірною реакцією на введення антигену. Особливості

морфологічних змін в органах при внутрішньоутробній дії антигену залежать від виду антигену та способу його введення. Антиген вірусної природи є специфічним подразником для імунної системи, тому його введення призводить до збільшення кількості лімфоцитів в оболонках різних органів, які, у свою чергу, спричиняють морфогенетичний вплив на тканини [1]. Більш виражені зміни спостерігають у тварин, яким антиген введено внутрішньоплідно, порівняно з тваринами, які отримали антиген з навколоплідних вод. На тлі підвищення числа лімфоцитів у підслизовій основі експериментальних тварин, порівняно з тваринами інтактної групи, спостерігається збільшення кількості фібробластів та клітин з фігурами мітозу.

Лімфоцити спричиняють морфогенетичний вплив на тканини, активуючи проліферативну активність клітин сполучної тканини (що проявляється збільшенням кількості фібробластів та клітин з фігурами мітозу). Зміни в клітинному складі сполучної тканини підслизової основи можуть бути підґрунтям для розвитку алергічно-інфекційних захворювань у ранньому дитинстві.

**ВИСНОВКИ** У новонароджених спостерігають збільшення кількості лімфоцитів. На тлі підвищеного їх вмісту змінюється співвідношення клітин сполучної тканини. У тварин, що отримували антиген, швидше збільшується вміст плазматичних клітин, що може бути підґрунтям для можливого розвитку алергічно-інфекційних захворювань.

**Перспективи подальших досліджень** Надалі планується дослідити зміни функціональної активності клітин підслизової основи глотки щурів після внутрішньоутробного введення антигену та їх значення у виникненні схильності до розвитку захворювань.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин Н. А. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 57–59.
2. Мислицький В. Ф. Взаємозалежність між кількістю імункомпетентних клітин та системним імунітетом у дітей із внутрішньоутробною або постнатальною інфекціями / В. Ф. Мислицький, Н. В. Гребенюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 41–48.
3. Попов Н. Н. Клинико-иммунологическая характеристика течения лимфаденопатии у детей с частыми заболеваниями ЛОР-органов / Н. Н. Попов, А. Н. Савво, Е. А. Романова // Иммунология та алергологія: наука і практика. – 2010. – № 2. – С. 53–59.
4. Григор'єва О. А. Експериментальне моделювання синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом порушення антигенного гомеостазу в системі мати-плацента-плід / О. А. Григор'єва, М. А. Волошин // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 39–42.
5. Лазарик А. Л. Динамика изменений клеточного состава двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробного введения антигена / А. Л. Лазарик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 58–61.
6. Светлицкий А. А. Морфологические изменения стенки тонкой кишки крыс в постнатальном периоде, после внутриутробного введения антигена / А. А. Светлицкий // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – Т. 1, № 5(38). – С. 10.
7. Хлыстова З. С. Иммуноморфологические лимфоцитарно-тканевые ассоциации в переднем отделе пищеварительной системы у плода человека / З. С. Хлыстова, Б. Б. Барышев, Д. А. Абду'Муратова [и др.] // Архив патологии. – 2006. – № 1. – С. 28–30.

Отримано 19.06.12

УДК 618.176-053.6:616-08

©С. О. Левенець, Т. А. Начьотова, Д. А. Кашкалда, В. А. Бондаренко

Державна установа “Інститут охорони здоров’я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України”, м. Харків

**ВПЛИВ ДЕЯКИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ З ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ**

ВПЛИВ ДЕЯКИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ З ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ – З метою визначення інформативності медико-біологічних чинників відносно найближчої ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків з вторинною аменореєю (ВА) проводили оцінку ефективності негормонального лікування. Доведено, що на ефективність негормонального лікування впливають наявність аберацій в ауто- і статевих хромосомах, регулярність менструального циклу до виникнення ВА, пізні менархе, втрата маси тіла за короткий час, проживання в сільській місцевості, зниження рівня лептину, інсуліноподібного ростового фактора-1, естрадіолу та підвищення рівня сексостероїдзв’язувального глобуліну.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ – С целью определения информативности медико-биологических факторов относительно ближайшей эффективности негормонального лечения девушек-подростков с вторичной аменореей (ВА) проводили оценку эффективности негормонального лечения. Доказано, что на эффективность негормонального лечения оказывают влияние наличие аберрации в ауто- и половых хромосомах, регулярность менструального цикла до возникновения ВА, позднее менархе, потеря массы тела за короткое время, сельское местожительство, снижение уровня лептина, инсулиноподобного ростового фактора-1, эстрадиола и повышение уровня сексостероидсвязывающего глобулина.

INFLUENCE OF SOME BIOMEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON TREATMENT OUTCOMES IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA – In order to determine information value of biomedical factors relating to immediate efficiency of non-hormonal treatment of adolescent girls with secondary amenorrhea (SA), an estimate of non-hormonal treatment efficiency has been carried out. It has been established that non-hormonal treatment efficiency influenced by presence of aberrations in auto- and sex chromosomes, menstrual cycle regularity before SA development, late menarche, body weight loss in short time, country residence, decreased levels of leptin, insulin-like growth factor-1, estradiol; increased sex-steroid-binding globulin level.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, вторинна аменорея, лікування, медико-біологічні і соціальні чинники.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, вторичная аменорея, лечение, медико-биологические и социальные факторы.

**Key words:** adolescent girls, secondary amenorrhea, treatment, biomedical and social factors.

**ВСТУП** В умовах негативного природного приросту населення України якість репродуктивного здоров’я жінок продовжує погіршуватися. Останніми роками демографічна ситуація в нашій країні наближається до критичної [1]. Репродуктивне здоров’я жінок багато в чому залежить від стану функції сечостатевої системи ще в підлітковому віці. Одним із станів, що найчастіше призводить до безпліддя, є вторинна аменорея, яка виникла в період пубертату [2].

Слід враховувати, що в пубертаті, коли у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники відбувається формування нових і зміцнення існуючих взаємозв’язків, при-

значення гормональних засобів може призвести до “гальмування” власної функції після відміни препарату та чинити негативний вплив на функцію печінки і згортальної системи крові, у зв’язку з чим у цей період життя дівчаток найраціональнішим є застосування негормональної терапії. Не дивлячись на те, що в наш час арсенал негормональних засобів для лікування дівчаток-підлітків з порушеннями менструальної функції значно розширився, це не привело до відчутних позитивних результатів [3], що підкреслює актуальність вивчення чинників, які можуть негативно впливати на ефективність негормонального лікування або погіршувати прогноз перебігу захворювання, що стає основою для початку гормональної корекції розладів менструальної функції.

Метою дослідження стало визначення значущості медико-біологічних та соціальних чинників відносно найближчої ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для реалізації поставленої мети у 47 пацієнток 13–17 років із вторинною аменореєю (ВА) проводили оцінку ефективності негормонального лікування. З дослідження виключені пацієнтки, в котрих ВА була зумовлена гіперпролактинемією і вираженою гіперандрогенією, оскільки для лікування таких хворих використовували розроблені раніше високоефективні (84,7 %) негормональні методи лікування. Хворим із ВА, не пов’язаною з підвищенням рівня андрогенів або пролактину, проводили негормональне лікування з використанням біостимуляторів, фітопрепаратів, вітамінів, засобів, що нормалізують судинні порушення або позитивно впливають на енергетичний обмін, фізіотерапевтичні процедури. За необхідністю дівчаткам з порушеннями ліпідного спектра крові призначали препарати для їх корекції, за наявності синдрому інсулінорезистентності при підвищеному індексі маси тіла (ІМТ) – метформін [5].

Усім дівчатам до початку лікування проводили ультразвукове дослідження органів малого таза і дослідження гормонально-метаболічного статусу (ЛГ, ФСГ, лептин (Л), інсулін, естрадіол (E<sub>2</sub>), тестостерон, сексостероїдозв’язувальний глобулін (ССГ), інсуліноподібний ростовий фактор-1 (ІРФ-1), загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, тригліцериди, глюкоза). Величину індексу НОМА і коефіцієнта атерогенності (КА) розраховували за загальноприйнятими методиками. Для визначення впливу екзогенних і ендогенних чинників на результати лікування використовували дані клініко-генеалогічного аналізу, 18 хворим проводили цитогенетичне дослідження. За критерій ефективного лікування вважали появу менструації в перші три місяці від його початку.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм “Statgraphics”, для оцінки достовірності відмінностей результатів дослідження

використовували критерій кутового перетворення Фішера. Величину інформативності ознаки визначали за допомогою інформативної міри Кульбака [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Появу менструації у перші три місяці від початку лікування було зареєстровано у 27 дівчаток (57,4 %).

Як показали результати дослідження, у хворих із позитивним результатом лікування (перша група) порівняно з пацієнтками, які не відповіли на аналогічне лікування появою менструації (друга група), до настання ВА частіше мав місце регулярний менструальний цикл, ніж його різні порушення і рідше – пізній менархе й втрата маси тіла за короткий час (рис. 1).

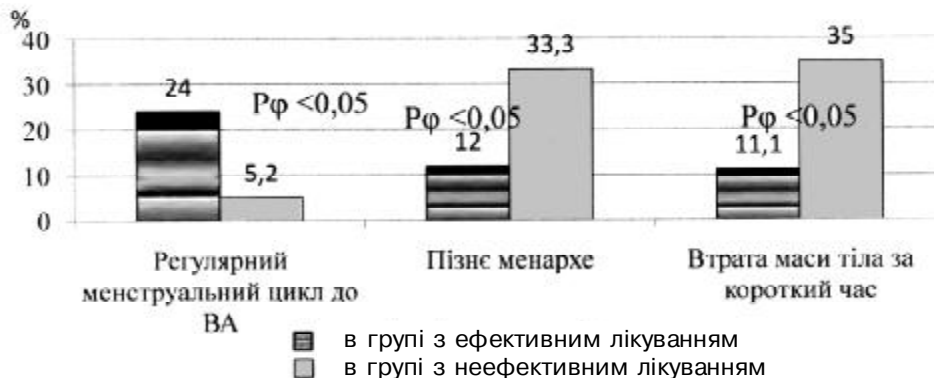


Рис. 1. Частота медико-біологічних чинників при різних результатах лікування.

Отримані дані вказують на те, що ряд медико-біологічних чинників, негативний вплив яких на формування порушень менструального циклу вже доведений, можуть чинити вплив і на ефективність негормонального лікування. Насамперед, це належить у наявності в анамнезі пізнього менархе і втрата маси

тіла за короткий час, як правило, внаслідок дотримання "косметичної дієти" [6, 7].

При аналізі гормональних показників встановлено, що до початку лікування у дівчаток в першій групі, порівняно з пацієнтками з другої групи, рідше спостерігали зниження рівня у сироватці крові  $E_2$ , Л, ІФР-1 і підвищення ССГ (рис. 2)

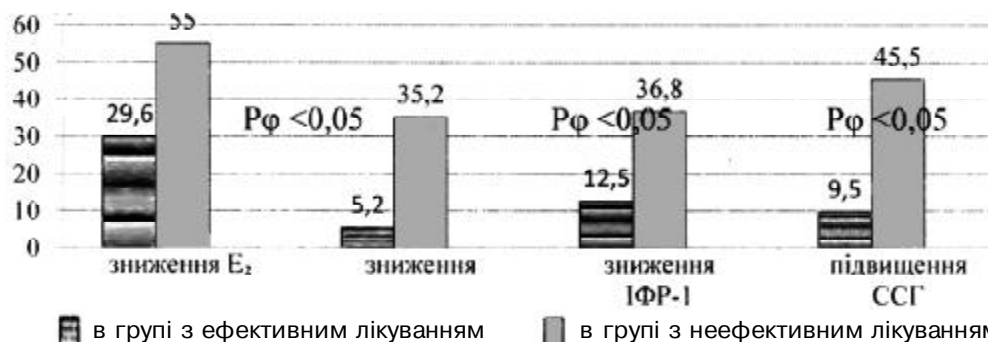


Рис. 2. Частота різних рівнів гормонально-метаболических показників при різних результатах лікування.

Однією із причин, що призводять до підвищення рівня ССГ, може бути порушення харчової поведінки, що пояснює отримані нами результати. Результати, що свідчать про негативний вплив зниження рівня Л на ефективність негормональної терапії узгоджуються з даними про важливу роль Л в регуляції функціонування статевих систем. Припускають, що Л є сигналом, який інформує гіпоталамус про достатні запаси енергії, необхідні організму для вступу його в репродуктивний цикл. Є свідчення про вплив Л на стероїдогенез у гранульозних і тека-клітинах яєчника через модулюючу дію ІФР-1 й інсуліну. Крім того, припускають, що регуляція оваріального фолікулогенезу Л відбувається через його контроль секреції ЛГ і ФСГ [8]. Для функціонування жіночої статевих систем велике значення має рівень ІФР-1 [9], і, як показано в нашому дослідженні, його низький рівень знижує ефективність негормонального лікування.

Останнім часом активно обговорюють про роль хромосомних аберацій у генезі репродуктивних порушень [7]. Виявлення високої частоти різних аномалій каріотипу (як в Х – хромосомі, так і частіше в аутосомах) в групі дівчат з неефективним негормональним лікуванням, порівняно з пацієнтками з групи І (66,6 проти 22,2 % відповідно,  $P - (\chi^2 < 0,05)$  підкреслює високий ризик зниження фертильності в майбутньому в цього контингенту хворих.

Встановлено, що ефективність негормонального лікування дівчаток з ВА залежить від місця постійного проживання. Так, серед мешканок міста позитивні результати реєструють значно частіше, ніж серед дівчаток, які постійно проживають у сільській місцевості (50,0 і 25,9 % відповідно,  $P_f < 0,05$ ).

Результати дослідження стали основою для визначення інформативності окремих медико-біологічних показників відносно ефективності негормональної терапії дівчат з ВА, що наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Інформативність окремих медико-біологічних показників відносно неефективності негормональної терапії дівчат з ВА

Ознака	Інформативність
Зниження рівня ІРФ-1	1,98
Зниження рівня лептину	1,62
Підвищення рівня ССГ	0,77
Проживання в сільській місцевості	0,77
Втрата маси тіла за короткий час	0,74
Наявність регулярного менструального циклу до виникнення ВА	0,73
Пізнє менархе	0,60
Зниження рівня E <sub>2</sub>	0,58

**ВИСНОВКИ** Отримані дані свідчать про те, що ряд медико-соціальних чинників впливають на ефективність негормонального лікування. Перш за все це аберації в ауто- та статевих хромосомах, зниження вмісту в крові ІРФ-1, лептину та постійне проживання в сільській місцевості. Їх визначення може допомогти своєчасно виділити групу дівчаток із високим ступенем вірогідності неефективності негормонального лікування і обґрунтувати необхідність застосування гормональної терапії вже в підлітковому віці.

**Перспективою подальших досліджень** є визначення прогностично значущих медико-біологічних чинників відносно віддаленої ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева В. О. Патогенетически обоснованный способ дифференциальной диагностики расстройств менструальной функции у пациентки с дефицитом массы тела / В. О. Андреева, Л. Ю. Шабанова // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 3. – С. 62–66.
2. Гоженко А. И. Роль лептина в физиологии и патологии репродуктивной системы / А. И. Гоженко // Патология. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 12–16.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. – 294 с.
4. Иванова Т. И. Демографическая ситуация в современной Украине и ее причины / Т. И. Иванова, С. С. Марочко, А. В. Олейник // Вісник Сум ДУ. – 2009. – № 2. – С. 159–167.
5. Клинико-лабораторные варианты течения преждевременной недостаточности яичников / Л. А. Марченко // Репродуктивное здоровье : материалы II междунар. конгр. по репродуктивной медицине. – М., 2008. – С. 211–213.
6. Лікування дівчаток та дівчат-підлітків із порушеннями статевого розвитку і менструальної функції : метод. рек. / уклад. С. О. Левенець [та ін.]. // ДУ "ІОЗДП АМНУ". – Х., 2008. – 28 с.
7. Левенец С. А. Эффективность негормональных методов лечения при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков / С. А. Левенец // Детская гинекология. – 2006. – № 2. – С. 144–145.
8. Плешко М. Г. Тактика ведения и лечения бесплодия у женщин с хронической ановуляцией на фоне инсулинорезистентности : дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / М. Г. Плешко. – Донецк, 2004. – 136 с.
9. Daftary S. S. IGF-1 in the Brain as a Regulator of Reproductive Neuroendocrine Function / S. S. Daftary, A. C. Gore // Experimental Biology and Medicine. – 2005. – № 230. – P. 292–306.

Отримано 08.05.12

УДК 611.133-053 + 616.12-008.3-053

©Г. А. Павлишин, О. І. Слободян

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ СОННОЇ АРТЕРІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ СОННОЇ АРТЕРІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ – У 43 хворих з підвищеним артеріальним тиском віком від 11 до 17 років вивчено характер товщини інтими-медіа сонної артерії. Встановлено залежність комплексу інтими-медіа від тяжкості гіпертензії, віку та зросту хворих.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ СОННОЙ АРТЕРИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ – В 43 больных с повышенным артериальным давлением в возрасте от 11 до 17 лет изучено характер толщины интими-медиа сонной артерии. Установлено зависимость комплекса интими-медиа от тяжести гипертензии, возраста и роста больных.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE SOMNOLENT ARTERY'S WALL AT ARTERIAL GYPERTENZION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS – In 43 patients with high arterial pressure aged from 11 to 17, there was studied the character of the thickness of intima-media of the somnolent artery. There was determined the dependence of intima-media complex on the hipertension severity, age and height of patients.

**Ключові слова:** комплекс інтими-медіа, артеріальна гіпертензія, діти і підлітки.

**Ключевые слова:** комплекс интими-медиа, артериальная гипертензия, дети и подростки.

**Key words:** intima-media complex, arterial hypertension, children and adolescents.

**ВСТУП** Результати епідеміологічних досліджень довели високу поширеність серцево-судинної патології у дитячій популяції [6]. Значно збільшилося число серцево-судинних захворювань у дітей за останні 10 років. Смертність від ішемічної хвороби серця у осіб молодше 30 років збільшилась на 15–20 %. Крім того, дослідження свідчать про те, що у 17 % дітей до 5 років є атеросклеротичні зміни в коронарних артеріях [3]. Поширеність артеріальної гіпертензії у дітей складає 8,8 % [2], а у половини 15–16-річних хлопчиків вияв-

ляється передгіпертензія або гіпертензія [5]. У хворих з артеріальною гіпертензією уражаються органи-мішені, частіше страждає серцево-судинна система. Рання діагностика ураження судин надасть можливість вчасно розпочати профілактично-лікувальні заходи та призупинити прогресування патологічного процесу, підвищити якість життя пацієнтів, знизити показники інвалідності й смертності у молодому працездатному віці.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 43 хворих із підвищеним артеріальним тиском віком від 11 до 17 років, з них 15 дітей з передгіпертензією, 13 пацієнтів із лабільною формою гіпертензії, 15 осіб зі стабільною формою гіпертензії. Контрольну групу склали 12 здорових дітей відповідного віку. Діагноз артеріальної гіпертензії та передгіпертензії встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2009 року [1], використовували класифікацію артеріальної гіпертензії за В. Г. Майданником [4]. Визначали товщину комплексу інтими-медіа (KIM) сонної артерії на апараті MEDISON SA-8000 EX з використанням датчика 8 МГц за стандартною методикою. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми "Microsoft Excel". Достовірність середніх величин проводили за допомогою критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Товщина KIM сонної артерії у хворих із підвищеним артеріальним тиском праворуч складала (0,658±0,015) мм проти (0,605±0,022) мм в контрольній групі (p<0,05), ліворуч, відповідно, дорівнювала (0,659±0,015) мм проти (0,605±0,022) мм (p<0,05), таблиця 1.

Дані таблиці 1 свідчать, що товщина KIM сонної артерії у хворих з підвищеним артеріальним тиском достовірно більше за дані контролю (p<0,05).

Проведено аналіз залежності товщини KIM сонної артерії від тяжкості артеріальної гіпертензії (табл. 2).

Таблиця 1. Товщина KIM сонної артерії у хворих із підвищеним артеріальним тиском

№ з/п	Контингент	Права СА (M±m) мм	Ліва СА (M±m) мм
1	Контрольна група, n=12	0,605±0,022	0,605±0,022
2	Хворі, n=43	0,658±0,015	0,659±0,015
3	p	<0,05	<0,05

Таблиця 2. Товщина KIM сонної артерії залежно від тяжкості артеріальної гіпертензії

№ з/п	Контингент	Права СА (M±m) мм	Ліва СА (M±m) мм
1	Хворі з передгіпертензією, n=15	0,609±0,018	0,608±0,018
2	Хворі з лабільною формою, n=13	0,676±0,021	0,679±0,020
3	Хворі зі стабільною формою, n=15	0,689±0,020	0,689±0,021
4	Контрольна група, n=12	0,605±0,022	0,605±0,022
5	p	p1-4>0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,001 p3-1<0,001	p1-4>0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,001 p3-1<0,001

Товщина КІМ сонної артерії у хворих із передгіпертензією не відрізнялась від результатів контрольної групи ( $p > 0,05$ ). У хворих із лабільною формою, і особливо зі стабільною формою, товщина КІМ була достовірно більшою за дані контролю ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). У

пацієнтів зі стабільною формою товщина КІМ сонної артерії була більшою за результати хворих із передгіпертензією ( $p < 0,001$ ).

Результати аналізу товщини КІМ сонної артерії залежно від віку та зросту хворих наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3. Товщина КІМ сонної артерії залежно від віку та зросту хворих із підвищеним артеріальним тиском**

№ з/п	Контингент	Права СА (M±m) мм	Ліва СА (M±m) мм
1	Вік від 13 до 15 років, n=13	0,589±0,027	0,589±0,027
2	Вік 16 років, n=14	0,680±0,030	0,680±0,031
3	Вік 17 років, n=16	0,705±0,025	0,707±0,025
4	Зріст від 160 до 170 см, n=12	0,615±0,021	0,615±0,021
5	Зріст від 171 до 180 см, n=16	0,664±0,029	0,665±0,028
6	Зріст більше 180 см, n=16	0,694±0,022	0,696±0,021
7	p2-1<0,05 p3-1<0,05 p3-2>0,05 p5-4>0,05 p6-4<0,05 p6-5>0,05	p2-1<0,05 p3-1<0,05 p3-2>0,05 p5-4>0,05 p6-4<0,05 p6-5>0,05	p2-1<0,05 p3-1<0,05 p3-2>0,05 p5-4>0,05 p6-4<0,05 p6-5>0,05

Констатовано залежність товщини КІМ сонної артерії від віку та зросту хворих. У пацієнтів 16 та 17 років товщина КІМ була достовірно більшою за дані хворих віком до 15 років ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). У підлітків зростом більше 180 см товщина КІМ була більшою порівняно з дітьми зростом від 160 до 170 см ( $p < 0,05$ ). Ці дані підтверджуються позитивною кореляцією між віком хворих і товщиною КІМ ( $r=0,73$ ) та між зростом і товщиною КІМ ( $r=0,55$ ). Встановлено позитивну кореляційну залежність між товщиною КІМ і АТс ( $r=0,81$ ). Збільшення товщини КІМ сонної артерії спостерігали у 7 (16,27 %) хворих, що є показником морфологічних змін стінки судин при підвищеному артеріальному тиску.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих із підвищеним артеріальним тиском встановлені морфологічні зміни стінки сонної артерії у вигляді збільшення товщини комплексу інтима-медіа порівняно з контролем.

2. Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії залежить від тяжкості артеріальної гіпертензії. При стабільній формі гіпертензії товщина інтима-медіа була достовірно більшою за дані контрольної групи ( $p < 0,001$ ) і результати хворих із високим нормальним тиском ( $p < 0,001$ ).

3. Встановлено пряму кореляційну залежність між товщиною інтима-медіа сонної артерії і віком ( $r=0,73$ ),

зростом ( $r=0,55$ ) хворих та рівнем систолічного артеріального тиску ( $r=0,81$ ), що свідчить про прогресування морфологічних змін з підвищенням систолічного артеріального тиску.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Контроль високого артеріального тиску у дітей і підлітків: рекомендації Європейського товариства гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 6(8). – С. 1719–1742.
2. Коренев Н. М. Артеріальна гіпертензія подросткового віку: поширеність, механізми формування, підходи до лікування / Н. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Е. М. Носова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 72(4). – С. 68–69.
3. Майданник В. Г. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків / В. Г. Майданник, В. Ф. Москаленко, М. М. Коренев та ін. – К., 2006.
4. Майданник В. Г. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В. Г. Майданник, М. М. Коренев, М. В. Хайтович та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 5–9.
5. Майданник В. Г. Поширеність артеріальної гіпертензії серед школярів м. Києва. / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Е. С. Суходольська та ін. // Таврич. мед.-біолог. вестник. – 2008. – № 11(2). – С. 90.
6. Починок Т. В. Механізм формування атеросклерозу у дітей та підлітків / Т. В. Починок, Л. О. Фік, М. М. Васюкова та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 28–32.

Отримано 02.07.12

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ** – У роботі представлено аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників при гострому піелонефриті у дітей раннього віку. Визначено чинники, які сприяють розвитку гострого піелонефриту (ПН) у дітей раннього віку. Встановлено, що причинами розвитку вторинного ПН у дітей раннього віку є гідронефротична трансформація, міхурово-сечовідний рефлюкс, аномалії розвитку сечостатевої системи (подвоєння чашко-мискової системи (ЧМС), гіпотензія сечостатевої системи).

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА В ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА** – В работе представлен анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей при остром пиелонефрите в детей раннего возраста. Определены факторы, которые способствуют развитию острого пиелонефрита (ПН) в детей раннего возраста. Установлено, что причинами развития вторичного ПН в детей раннего возраста есть гидронефротическая трансформация, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии развития мочеполовой системы (удвоение чашко-мисковой системы (ЧМС), гипотензия мочеполовой системы).

**PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF AN ACUTE PYELONEPHRITIS IN CHILDREN OF EARLY AGE** – The article adduces the analysis of clinical, laboratory and instrumental indices at acute pyelonephritis in children of early age. There were determined the factors which contribute to the development of an acute pyelonephritis (AP) in children of early age. There was determined that the causes of secondary AP in children of early age is hydronephrosis transformation, bladder-ureter reflux, anomalies of development of urinary system, hypotonia of urinary system.

**Ключові слова:** гострий піелонефрит, діти раннього віку.

**Ключевые слова:** острый пиелонефрит, дети раннего возраста.

**Key words:** acute pyelonephritis, children of early age.

**ВСТУП** Серед захворювань органів сечостатевої системи найчастіше зустрічають мікробнозапальні ураження нирок і сечових шляхів. Запальні захворювання органів сечової системи впродовж останніх років складають 77–89 % всіх випадків госпіталізації дітей до нефрологічних стаціонарів [1]. Ця найчисельніша група хвороб у дитячій нефрологічній клініці характеризується не тільки високою поширеністю, але і схильністю до рецидивного перебігу [2].

Вагоме місце серед мікробнозапальних уражень нирок та сечових шляхів займає піелонефрит [3]. Актуальність проблеми ПН зумовлена не тільки його високою поширеністю серед дітей раннього віку, але й значною варіабельністю клінічної картини захворювання, що обґрунтовує необхідність ранньої діагностики патології. У дітей раннього віку діагностика ПН утруднена [4]. Так, згідно з літературними даними, останні потрапляють у клініку на 2–4-й тиждень від моменту прояву перших симптомів захворювання.

Разом з тим відомо, що склеротичний процес при піелонефриті, який призводить до зморщення та припинення функціонування нирки, настає швидше та

інтенсивніше саме у дітей раннього віку, ніж у дітей інших вікових груп [5]. Враховуючи вищевказане, метою нашої роботи стало вивчення клінічного перебігу та діагностики гострого піелонефриту в дітей раннього віку.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Нами проведено комплексне обстеження 54 дітей віком від 1 місяця до 3-х років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з приводу гострого піелонефриту. Верифікацію діагнозу проводили на основі поглибленого обстеження згідно з наказом МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. “Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом”.

Крім того, програма обстеження хворих включала аналіз акушерського анамнезу, стан здоров'я матері до і під час вагітності, перенесені захворювання. Діагноз піелонефриту встановлювали на основі клінічних даних, результатів біохімічного, бактеріологічного, ультразвукового, рентгенологічного досліджень.

Обстежених хворих поділили на дві клінічні групи. До першої групи включено 38 дітей, хворих на первинний гострий піелонефрит. Другу групу становили 16 дітей із вторинним гострим піелонефритом. Серед усіх обстежених хлопчиків було 15 (27,77 %), дівчаток – 39 (72,22 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати дослідження свідчать, що обтяжений акушерський анамнез реєстрували у більшості респондентів (68,61 %). Так, від пізнього гестозу страждали 24,07 % жінок, загрозу переривання вагітності спостерігали у 18,51 % матерів. Слід відмітити, що у 5,5 % матерів в анамнезі були викидні. При вивченні екстрагенітальної патології було встановлено, що гестаційний піелонефрит мали 11,1 % жінок. Гостру респіраторну вірусну інфекцію під час вагітності перенесли 5,5 % обстежених. Слід відмітити, що гінекологічні захворювання до вагітності мали 9,25 % жінок. У 14,81 % матерів також мала місце хронічна соматична патологія (хронічний піелонефрит у 9,25 % та хронічний тонзиліт у 5,55 %). Варто звернути увагу на те, що 5,5 % жінок мали шкідливі звички (куріння), а 1,85 % – професійні шкідливості.

Патологічний перебіг пологів відмічено у 12,98 % жінок. Слід зазначити, що 9,25 % малюків перенесли гіпоксію, а у 3,7 % обстежених була аспірація навколплідними водами.

22,2 % дітей народились шляхом кесаревого розтину.

Обтяжений спадковий анамнез із патології нирок було виявлено у 29,62 % дітей. Так, серед захворювань сечостатевої системи у батьків обстежених дітей мав місце хронічний піелонефрит (18,51 %), гломерулонефрит (3,07 %), гідронефроз нирок (5,55 %), подвоєння нирок (7,4 %), підковоподібна нирка (1,85 %).



Розвитку гострого пієлонефриту в обстежених дітей передували гострі респіраторні інфекції (38,88%), інтестинальні розлади – в 33,33% дітей з переважанням діарейного синдрому (21,15%). Слід відмітити, що у 18,51% хворих не було встановлено передуючого фактора розвитку гострого пієлонефриту.

При вивченні етіологічної структури гострого пієлонефриту виявлено, що запалення нирок у дітей раннього віку найчастіше викликає *Escherichia coli* (55,55%) та *Proteus mirabilis* (35,18%).

Діагноз ПН амбулаторно було встановлено у більшості дітей (51,85%). Однак у 48,15% дітей захворювання було діагностовано в стаціонарі. Оскільки на момент госпіталізації клінічна картина захворювання проявлялася лише лихоманкою. Варто відмітити, що серед дітей, які були госпіталізовані до стаціонару без явної клінічної картини захворювання, частіше встановлювали вторинний гострий ПН (65,38%).

Причинами розвитку вторинного ПН у дітей раннього віку були гідронефротична трансформація ЧМС (81,48%), міхурово-сечовідний рефлюкс (72,22%), аномалії розвитку сечостатевої системи (подвоєння ЧМС – 16,6%), гіпотензія сечостатевої системи (14,81%).

При вивченні вікової структури гострого ПН встановлено, що первинний ПН зазвичай переважає у віці 1–3 років (66,5%), тоді як вторинний ПН частіше було виявлено на 1-му році життя (59,4%).

Клінічну основу як первинного, так і вторинного гострого ПН, склали інтоксикаційний, сечовий, диспепсичний та абдомінальний синдроми. Так, лихоманка переважала у дітей із вторинним ПН (85,24%), тоді як при первинному ПН вона була наявна у 60,5% обстежених. Фебрильна лихоманка зустрічалась в 2 рази частіше порівняно з субфебрилітетом (68,51 та 33,3% відповідно). Інтоксикаційний синдром проявлявся також блідістю шкірних покривів, порушенням сну, зниженням апетиту. Зниження апетиту та порушення сну переважали також у дітей із вторинним ПН (42,59 та 38,8% відповідно). Тоді як при первинному ПН вищенаведені показники були достовірно меншими (31,52% та 22,2% відповідно),  $p < 0,05$ . Слід відмітити, що у 68,51% випадків клінічна картина первинного ПН характеризувалася лише сечовим синдромом.

Разом з тим, прояви сечового синдрому залежали від групи обстеження дітей. Так, лейкоцитурію визначали у 100% спостережень, що не залежала від гру-

пи обстеження. Протеїнурія була більш вираженою та достовірно частіше зустрічалась при вторинному, ніж при первинному ПН (44,4 та 20,37% відповідно),  $p < 0,05$ . Полакіурія також частіше мала місце серед дітей із вторинним генезом захворювання (25,92%).

Еквівалентом больового синдрому в дітей раннього віку був неспокій та капризність (40,74%).

Ми провели аналіз лабораторних показників активності запального процесу залежно від групи обстеження дітей. Так, лейкоцитоз переважав у дітей при вторинному ПН (87,03%). Тоді як підвищення ШОЕ та СРБ відмічались у більшості дітей із первинним ПН (відповідно у 57,4 та 42,59%).

**ВИСНОВКИ** У більшості дітей раннього віку (66,6%) клінічні прояви гострого пієлонефриту характеризуються лише сечовим синдромом.

Вторинний пієлонефрит переважає серед дітей першого року життя, причиною якого є гідронефротична трансформація ЧМС, міхурово-сечовідний рефлюкс, аномалії розвитку сечостатевої системи.

**Перспективи подальших досліджень** Враховуючи, що показники активності запального процесу при гострому пієлонефриті визначаються лише у 43,6% дітей раннього віку, доцільним є пошук ранніх діагностичних маркерів захворювання.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клініко-лабораторна характеристика пієлонефриту в дітей різних вікових груп / О. О. Дащенко, І. В. Багдасарова, О. В. Лавренчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 3. – С. 42.
2. Ензимодіагностика дисфункції тубулярного епітелію нирок у дітей, хворих на пієлонефрит / Л. Я. Мигаль, І. В. Багдасарова, О. О. Дащенко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1. – С. 28.
3. Основы нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – К. : Книга плюс, 2002. – 348 с.
4. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции / А. В. Папаян и др. – СПб., 2001.
5. Особенности пиелонефрита у детей грудного возраста / Л. С. Зыкова, Э. М. Тухватуллина, О. В. Мотыженкова, О. К. Любимова // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 2. – С. 8.
6. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. “Про лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом”

Отримано 19.06.12

УДК 616.33-008.3-085.355-053.2

©О. М. Шульгай, А. Б. Кабакова<sup>1</sup>, В. Ф. Лобода, М. І. Кінаш  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”  
КУТОР “Тернопільська обласна дитяча клінічна комунальна лікарня”<sup>1</sup>

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “МІКРАЗІМ” У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ЦИКЛІЧНОГО АЦЕТОНЕМІЧНОГО БЛЮВАННЯ В ДІТЕЙ

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “МІКРАЗІМ” У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ЦИКЛІЧНОГО АЦЕТОНЕМІЧНОГО БЛЮВАННЯ В ДІТЕЙ – У статті наведено причини виникнення синдрому циклічного ацетонемічного блювання у дітей, особливості його клінічних проявів, підходи до комплексної терапії, переваги застосування препарату “Мікразим”.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА “МИКРАЗИМ” ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОЙ РВОТЫ У ДЕТЕЙ – В статье приведены причины возникновения синдрома циклической ацетонемической рвоты у детей, особенности его клинических проявлений, подходы к комплексной терапии, преимущества применения препарата “Микразим”.

USAGE OF THE “MICRASIM” IN THE TREATMENT OF CYCLIC VOMITING SYNDROME IN CHILDREN – In the article there are presented the reasons of cyclic vomiting syndrome in children, the peculiarities of the clinical features, approaches to complex therapy and the advantages of the “Micrasim”.

**Ключові слова:** діти, синдром циклічного ацетонемічного блювання, лікування, мікразим.

**Ключевые слова:** дети, синдром циклической ацетонемической рвоты, лечение, микразим.

**Key words:** children, cyclic vomiting syndrome, treatment, micrasim.

**ВСТУП** У своїй практичній діяльності дитячі гастроентерологи неодноразово зустрічаються із різноманітними порушеннями обміну речовин у дітей, одним із яких є синдром циклічного ацетонемічного блювання (ЦАБ). Синдром циклічного ацетонемічного блювання – це сукупність симптомів, виникнення яких пов’язане із накопиченням в крові кетонових тіл (кетонемією), а саме ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот, з подальшим виникненням метаболічного ацидозу і кетонурії. За даними літератури, розрізняють первинний (ідіопатичний) синдром ацетонемічного блювання, який зустрічається переважно у дітей із нервово-артритичною аномалією конституції (НААК) [1, 4, 6], а також вторинний, який виникає на тлі онкологічної, ендокринної, інфекційної патології, захворювань центральної нервової системи, отруєннях, гіпертермічному синдромі [2, 4, 8, 10]. Згідно з даними літератури, критичним періодом для виникнення синдрому ЦАБ вважають вік від 2 до 10 років, а його припинення переважно відбувається близько 12 років [2, 3].

Провокуючими факторами для виникнення синдрому ЦАБ є так звані стресогенні чинники, а саме різка зміна оточення (початок відвідування дитячого садка, школи), переляк, біль, надмірне перебування на сонці, недосипання, неконтрольоване перебування біля телевізора чи комп’ютера, фізичні та психоемоційні перенапруження. Нерідко розвиток кетоацидозу провокують харчові “помилки” батьків, які або не годують дітей належним чином, або в харчуванні переважає жирна та білкова їжа при нестачі вуглеводів.

У комплексному лікуванні синдрому ЦАБ часто виникає необхідність в застосуванні ферментних препа-

ратів, оскільки внаслідок неповного розщеплення інгредієнтів харчування, особливо білків і жирів, та порушення процесів всмоктування відмічають розвиток екзокринної недостатності підшлункової залози [5]. Таким препаратом, що відповідає сучасним вимогам до ферментів (нетоксичність, стійкість до впливу соляної кислоти і пепсину, добра переносимість пацієнтами, відсутність побічних ефектів), є “Мікразим” (ЛЕК-СИРЬ ОО). Даний препарат містить панкреатин з підшлункової залози тварин у міні-мікросферах, стійких до дії шлункового соку (1 капсула “Мікразим 10 000” містить ліпази 10 000 ОД, амілази 7500 ОД і протеази 520 ОД). До складу капсули входять мікрогранули, вкриті кишкороворозчинною оболонкою. Після приймання препарату желатинова капсула під дією шлункового соку розчиняється в шлунку, і мікрогранули панкреатину, стійкі до кислого середовища шлунка, разом із його вмістом потрапляють до дванадцятипалої кишки, а потім до тонкої кишки, де відбувається вивільнення травних ферментів та забезпечується ензиматичне перетравлювання їжі.

Метою роботи стало доведення ефективності застосування поліферментного препарату “Мікразим” в комплексному лікуванні синдрому циклічного ацетонемічного блювання у дітей різного віку.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для реалізації зазначеної мети протягом 2009–2011 років було обстежено і проліковано 28 дітей різної статі віком від 2 до 13 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у II дитячому відділі Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу синдрому ЦАБ. Основним захворюванням переважної більшості обстежених дітей була дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпо- чи за гіперкінетичним типом. У 8 пацієнтів (28,6 %) синдром ЦАБ розвинувся на тлі дизметаболічної нефропатії, у 5 (17,9 %) був наслідком гострої вірусної респіраторної інфекції (ГРВІ), у 22 дітей (78,6 %) причиною появи ацетону були грубі порушення у харчуванні (недотримання режиму споживання їжі, зокрема жирної, смаженої, гострої, вживання недоброякісних чи недозволених продуктів), у 6 (21,4 %) наявність синдрому ЦАБ супроводжувалася загостренням хронічної патології гастроудоденальної системи (ГДС).

Залежно від проведеної терапії (тривалість лікування залежно від рівня кетонурії і стану дитини склав від 7 до 14 днів) усіх дітей, які отримували ферментні препарати, було поділено на дві групи: перша група, контрольна (10 хворих), отримувала “Панкреатин для дітей”, і друга група (18 пацієнтів), в якій до комплексу терапії було включено поліферментний препарат “Мікразим”.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед обстежених дітей із синдромом ЦАБ дівчаток було 18 (64,3 %) порівняно з хлопчиками – 10 (35,7 %) переважно віком 5–7 років. Поділ обстежених хворих за віком і статтю зображено на рисунку 1.

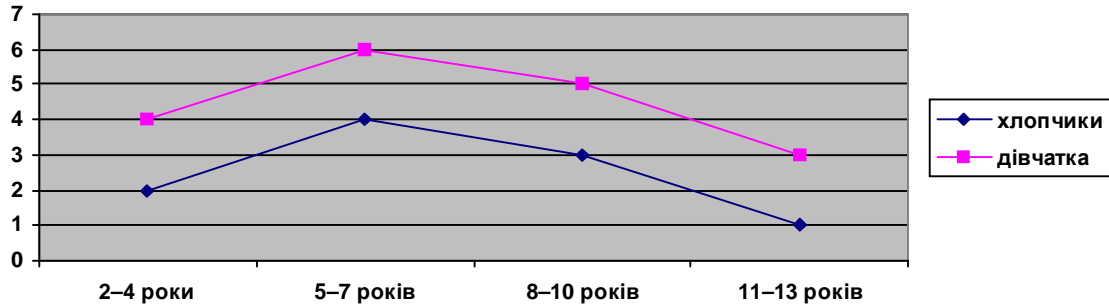


Рис. 1. Поділ хворих дітей за віком і статтю.

Найяскравішим проявом синдрому ЦАБ у всіх хворих було багаторазове блювання, тривалість якого складало від кількох годин до кількох діб, а всі спроби напоїти чи нагодувати дитину провокували наступний напад блювання. Впадала у вічі блідість шкіри, на тлі якої виділявся рум'янець, риси обличчя загострювались, з рота відчувався інтенсивний запах ацетону. Діти були сонливими, в'яло реагували на огляд, скаржилися на переймоподібний або постійний біль у животі, нестерпну нудоту, досить часто – рідкий характер випорожнень або відсутність їх. При пальпації живота спостерігали або розливу болючість без чіткої локалізації, або локальну болючість в ділянці пупка, правому чи лівому боці, печінка була збільшеною на 1–3 см. У частини пацієнтів (42,9 %) спостерігали підвищення температури тіла до 37,4–38,5 °С, особливо на початку кризи, виражений головний біль, загальна слабкість. Основною діагностичною ознакою у всіх хворих була наявність у клінічному аналізі сечі кетонурії від “+” до “++++”. Зміни показників загального та біохімічного аналізу крові не були достовірно переконливими.

У 6 (21,4 %) пацієнтів, загальний стан яких не супроводжувався вираженими клінічними проявами й ацетон сечі сягав “+” або “++”, основою лікування були антикетогенна дієта [7] та оральна регідратація (“Електроліт Хумана”, “Гастроліт”, “Ораліт”, солодкий чай з лимоном, негазована лужна мінеральна вода “Луганська”, “Боржомі”). При неможливості випоїти дитину хворим після очисної клізми проводились мікроклізми з теплим 1–2 % розчином соди чи сорбентом (полісорб, ентеросгель), що прискорювало поліпшення самопочуття і видужання дитини. У 22 (78,6 %) хворих, ацетон сечі яких складав “+++” і “++++”, комплекс лікування розпочинали із призначення інфузійної терапії

[9]. В якості основних інфузійних розчинів було використано реосорбілакт, 5 % розчин глюкози та 0,9 % розчин натрію хлориду, до яких додавали 5 % розчин аскорбінової кислоти і 2,5 % розчин тіотріазоліну.

Крім того, комплекс лікування хворих обох груп залежно від стану дитини складали спазмолітики, ентеросорбенти, прокінетики, седативні препарати, вітаміни у вікових дозах. Після припинення блювоти в комплекс лікування включали препарати для нормалізації функціонування та усунення дискінетичних розладів гепатобіліарної системи.

Після купування блювання у комплексне лікування пацієнтів першої і другої груп із синдромом ЦАБ були включені поліферментні препарати: пацієнти першої групи отримували “Панкреатин для дітей”, другої групи – “Мікразим”. Даний препарат діти старшого віку приймали у капсулах із розрахунку 500–1000 Од/кг маси 3 рази на добу під час їжі у дозі залежно від вираженості ферментної недостатності. Капсули і міні-мікросферичні гранули пацієнти ковтали цілими, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно 100 мл). Діти молодшого віку, які не могли капсулу проковтнути цілою, розкривали її і додавали міні-мікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагала розжовування, або до рідини, які мала рН менше 5,0 (наприклад терте яблуко, йогурт). Відміни препарату у зв'язку із виникненням побічних ефектів (діарея, посилення нудоти, блювання, здуття живота, алергічна висипка) не було.

У результаті проведеної терапії було відмічено, що в обох групах обстежених дітей із синдромом ЦАБ спостерігали позитивну клінічну динаміку, але у пацієнтів другої групи, які отримували “Мікразим”, вона була більш значною, що можна побачити на рисунку 2.

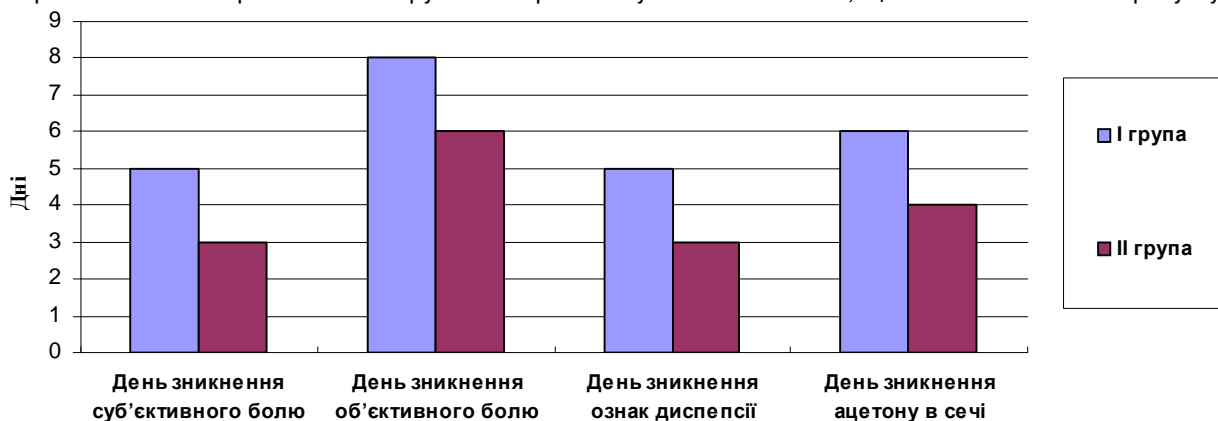


Рис. 2. Клінічна динаміка у хворих обох груп в процесі лікування.

Як видно із даного рисунка, у хворих основної групи клінічне поліпшення спостерігали через 2–3 доби від початку лікування, а у дітей контрольної групи прояви диспепсичного синдрому зникли на 4–5 день. Зникнення ацетону в сечі у хворих основної групи відбувалося швидше (на 4 добу), ніж у контрольній (на 6 добу від початку лікування).

**ВИСНОВКИ** Доцільно застосовувати поліферментний препарат “Мікразим” у дітей із синдромом ЦАБ в дозі 500–1000 Од/кг маси 3 рази на день під час споживання їжі. Побічні ефекти під час приймання препарату (навіть у дітей з проявами алергії в анамнезі) не спостерігали.

**Перспективи подальших досліджень** Використання “Мікразиму” в комплексному лікуванні дітей різного віку із синдромом ЦАБ сприяє швидшій позитивній динаміці клінічних та лабораторних проявів даного захворювання.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрущук А. А. Конституція и диатезы у детей / А. А. Андрущук, Л. В. Квашнина // Доктор.— 2003.— № 2.— С. 72–76.
2. Ацетонемический синдром у детей / В. В. Бережной, Л. В. Курило, Н. К. Унич [и др] // Здоровье женщины. – 2003. – № 2(14). – С. 99–101.
3. Казак С. С. Ацетонемический синдром у детей / С. С. Казак, Г. В. Бекетова // Нова медицина.— 2003.—№ 2.— С. 58–61.
4. Квашнина Л. В. Нервно-артритическая аномалия конституции, нарушения пуринового обмена и ацетонемический синдром у детей / Л. В. Квашнина, Н. Б. Евграфова // Доктор.— 2003.— № 3.— С. 79–82.
5. Квашнина Л. В. Функциональный стан підшлункової залози при ацетонемічному синдромі у дітей / Л. В. Квашнина, Н. Б. Евграфова // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2004.— № 1.— С. 81–82.
6. Курило Л. В. Первичный ацетонемический синдром у детей // Medicus amicus.— 2002.— № 5.— С. 7.
7. Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність! / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Т. П. Іванова [та ін.] // Дитячий лікар. – 2011. – №4. – С. 10–18.
8. Петрова С. Г. Ацетонемічне блювання у дітей // Український медичний альманах.— 1998.— Т. 1, № 4.— С. 105–107.
9. Петрова С. Г. Корекція електролітних порушень при первинному ацетонемічному синдромі у дітей / С. Г. Петрова, М. В. Воронов // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2004.— № 2.— С. 63.
10. Тяжка О. В. Аномалії конституції (діатези) у дітей. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми, прояви, реабілітацію // Мистецтво лікування.— 2003.— № 3.— С. 24–28.

Отримано 21.05.12

УДК 618.11-053.1-091.8:618.2

©Л. С. Купріянова

Харківський національний медичний університет  
Харківський національний університет внутрішніх справ МВС України**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ**

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПЛОДІВ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ВАГІТНІСТЮ – Метою дослідження було встановлення особливостей будови яєчників плодів від матерів з фізіологічною вагітністю. Шляхом комплексного дослідження гонад плодів встановлені морфометричні, гістологічні та гістохімічні особливості будови органа. Наведений опис структури яєчника плода від матері із фізіологічною вагітністю може бути використано в якості контролю при вивченні особливостей структури гонади плода від матері з ускладненою вагітністю.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЯИЧНИКОВ ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ – Целью работы послужило выявление особенностей строения яичников плодов от матерей с физиологической беременностью. Комплексное исследование фетальных гонад позволило установить морфометрические, гистологические и гистохимические особенности структуры органа. Представленное описание строения яичника плода от матери с физиологической беременностью может быть использовано в качестве контрольного при изучении особенностей структуры гонады плода от матери с осложненной беременностью.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF OVARIES OF THE FETUSES FROM HEALTHY MOTHERS WITH PHYSIOLOGICAL PREGNANCY – The aim of the investigation was the morphological peculiarities of ovaries of the fetuses from mothers with physiological pregnancy. Complex research of fetuses organs allowed setting the morphometric, histological and histochemical peculiarities of structure of this organ. The presented description of structure of fetuses ovary from the mothers with physiological pregnancy can be used as a control at the study of structure of fetus organ from the mothers with the complicated pregnancy.

**Ключові слова:** плід, структурні особливості, яєчник, фізіологічна вагітність.

**Ключевые слова:** плод, яичник, структурные особенности, физиологическая беременность.

**Key words:** fetus, structure, ovary, physiological pregnancy.

**ВСТУП** Як відомо, вже на ранніх етапах внутрішньоутробного формування плода яєчник є функціонуючим органом ендокринної системи, а до моменту народження структурно і функціонально сформований повністю [1–3]. Тому судинні та обмінні порушення в організмі вагітної, що виникають при різних патологічних станах, безпосередньо впливають на закладку, формування і дозрівання фетальних гонад [4, 5]. На даний час проблема первинного безпліддя, зумовлена безпосередньо порушенням фетогенезу, є провідною в сучасному акушерстві. Однак для виявлення порушень з боку органів репродуктивної системи у плоді жіночої статі від матерів з ускладненою вагітністю, необхідно вивчити особливості морфологічної структури яєчників плодів від здорових матерів.

Метою фрагмента дослідження було вивчення морфологічних особливостей будови яєчників плодів від матерів з фізіологічною вагітністю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** При аутопсії яєчник зважували; вимірювали його товщину, ширину і довжину. Для дослідження з органа вирізали 3 шматочки. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, після чого проводили по спиртах зростаючої концентрації. Потім тканину заливали в целоїдин-парафін. З виготовлених блоків виготовляли серійні зрізи товщиною 4-6 мкм [6]. Зрізи забарвлювали гістологічними методами: гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за ван-Гізон, гістохімічними методами: реакція Браше, реакція Фельгена-Росенбека [6]. Вивчення препаратів, забарвлених гістологічними і гістохімічними методами, а також морфометричні дослідження проводили на мікроскопі "Olympus BX-41" з використанням програм "Olympus DP-Soft" (Version 3:1) та "Microsoft Excel". Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення, вірогідності різниці, середньої помилки середньої арифметичної [7]. Статистичний аналіз проведено за допомогою стандартного пакета програм "Statgraphics".

Матеріалом дослідження послужили 15 яєчників плодів від матерів, перебіг вагітності у яких був фізіологічним (за даними медичних карт розвитку вагітності). Середній вік жінок склав (22,5±6,8) року. Показник маси тіла плода в середньому у групі досяг (3,2±0,5) кг. Плоди досліджуваної групи були доношеними, терміном гестації 36–40 тижнів й загинули антенатально, внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У всіх плодів гонади були розташовані в порожнині малого таза. Макроскопічно обидва яєчники були білувато-рожевого кольору, з гладкою поверхнею, мигдалеподібної форми. Правий яєчник у всіх спостереженнях був більшим, ніж лівий. Показник маси органа в середньому склав (337,21±102,47) ×10<sup>-3</sup> кг. Органометричні показники яєчників досягали наступних значень: довжина – (15,79±2,90) ×10<sup>-3</sup> м, ширина – (6,1±1,6) ×10<sup>-3</sup> м, товщина – (2,71±0,74) ×10<sup>-3</sup> м. При оглядовому гістологічному дослідженні встановлено, що всі гонади представлені корковою і мозковою речовиною, межа між якими не виражена. У корковому шарі визначаються переважно примордіальні й первинні фолікули, а також поодинокі багат шарові фолікули. Строма органа представлена тонкостінними судинами, які місцями спазмовані. Основною морфофункціональною одиницею фетального яєчника є фолікул, що підтверджено морфометричним методом. А саме: середнє значення показника відносного об'єму фолікулів у середньому в групі становить (67,2±0,22) %, в той час як середній показник віднос-

ного об'єму інтерстиціальної тканини –  $(32,8 \pm 0,78)$  %. Гістохімічним методом у цитоплазмі фолікулярних клітин встановлено показники оптичної щільності ДНК ядер, а також РНК цитоплазми. Показник оптичної щільності ДНК ядер в середньому в групі склав  $(0,385 \pm 0,013)$  ум. од., а РНК цитоплазми –  $(0,392 \pm 0,014)$  ум. од. Таким чином, яєчники плодів від матерів із фізіологічним перебігом вагітності відрізняються наступними особливостями: орган представлений кірковою і мозковою речовиною, межа між якими не виражена. В структурі кіркового шару переважаючим елементом є примордіальні фолікули; строма ж органа представлена тонкостінними судинами. Морфометричним методом у структурі гонади показано переважання відносного об'єму фолікулів порівняно з даним показником інтерстиціальної тканини. Гістохімічним методом виявлено функціональну активність фолікулярних клітин. За даними літератури [8–10], описані органометричні, морфометричні, гістологічні та гістохімічні особливості будови яєчників плодів від матерів із фізіологічною вагітністю відповідають нормальній гістологічній структурі фетальної гонади.

**ВИСНОВКИ** 1. Виявлені морфологічні особливості будови яєчників плодів від матерів з фізіологічною вагітністю відповідають нормальній гістологічній структурі фетальних гонад.

2. Морфологічна будова яєчників плодів від матерів з фізіологічною вагітністю може бути використана при описанні структури гонад у плодів від матерів із ускладненою вагітністю в якості контрольних спостережень.

**Перспективи подальших досліджень** Надалі планується: 1) більш поглиблено вивчити гістологічну

будову яєчників плодів від матерів із фізіологічним перебігом вагітності; 2) імуногістохімічним методом виявити особливості колагенпродукуючої активності в структурних компонентах органа з встановленням співвідношення основних типів колагенів, 3) встановити ступінь ендотелінпродукуючої активності судинного компонента фетальних яєчників; 4) оцінити ендокринпродукуючу функцію гонади плода.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гистология / [В. Г. Елисеєв, Ю. И. Афанасьев, Ю. Н. Копалева и др.] – Москва : Медицина, 1972. – С. 573–592.
2. Жуковский М. А. Детская эндокринология / М. А. Жуковский. – Москва : Медицина, 1995. – С. 368–378.
3. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – Москва : Мир, 1983. – С. 130–182.
4. Дедов И. И. Болезни органов эндокринной системы / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Л. С. Марова. – Москва : Медицина, 2000. – С. 433–447.
5. Клеменов А. В. Дисплазия соединительной ткани и беременность / А. В. Клеменов, О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 80–83.
6. Гистологическая техника / [Субботин М. Я., Лагучев С. С., Оганесян Т. Г. и др.]; под ред. В. Г. Елисеєва. – Москва : Медгиз, 1954. – 167 с.
7. Атраментова Л. А. Статистические методы в биологии / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. – Горловка, 2008. – 247 с.
8. Потапова И. Н. Патоморфология желез внутренней секреции в детском возрасте / И. Н. Потапова – Москва : Медицина, 1971. – 143 с.
9. Яцык Г. В. Руководство по неонатологии / Г. В. Яцык. – Москва : Медицинское информационное агенство, 1998. – 397 с.
10. Эскин И. А. Основы физиологии эндокринных желез / И. А. Эскин. – Москва : Высшая школа, 1975. – 300 с.

Отримано 27.07.12

## ІМУНОКОРЕГУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ІМУНОКОРЕГУЮЧА ТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – Визначали вплив інозину пранобексу на показники загального аналізу крові, активності запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокінового профілю у пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця віком від 11 до 17 років. Встановлено позитивний протизапальний ефект, стимулювальний та регуляторний вплив на Т-ланку імунітету, активізуючий вплив на противірусні механізми та нормалізуючу дію на рівень Ig E, ЦІК, імунорегуляторні процеси, що запобігає розвитку аутоімунних та алергічних процесів.

ИММУНОКОРЕГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – Изучали влияние инозина пранобекса на показатели общего анализа крови, активности воспалительного процесса, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинового профиля у больных хронической ревматической болезнью сердца в возрасте от 11 до 17 лет. Установлено положительный противовоспалительный эффект, стимулирующее и регуляторное влияние на Т-звено иммунитета, активизирующее влияние на противирусные механизмы и нормализующее действие на уровень Ig E, ЦИК, иммунорегуляторные процессы, что предотвращает развитие аутоиммунных и аллергических процессов.

IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE – Influence of inosine pranobex on complete blood count, inflammatory process, cellular and humoral immunity, cytokines levels in patients with chronic rheumatic heart disease aged 11 to 17 years was defined. The positive anti-inflammatory effect, stimulating and regulatory influence on T-immunity, activating effect on the antiviral mechanisms and restore the level of Ig E, CIC, immunoregulatory processes was shown that preventing development of autoimmune and allergic processes.

**Ключові слова:** хронічна ревматична хвороба серця, імунітет, інозин пранобекс, діти.

**Ключевые слова:** хроническая ревматическая болезнь сердца, иммунитет, инозин пранобекс, дети.

**Key words:** chronic rheumatic heart disease, immunity, inosine pranobex, children.

**ВСТУП** Етіотропна безперервна антибактеріальна терапія не забезпечує повного контролю над повторними епізодами стрептококової інфекції та формуванням вад серця у дітей із гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС), що спонукає науковців до пошуку інших методів впливу на патологічний процес. За даними М. Г. Ілляш [4], ефективність безперервної профілактики дюрантними формами пеніциліну досягається лише у 45 % хворих на ревматизм, що, на думку автора, зумовлено токсико-алергічною та імунідепресивною дією препарату на тлі виснаження імунної системи.

Тому пошук ефективних методів впливу на патологічний процес у пацієнтів із ХРХС залишається актуальним на сьогодні. Деякі автори [3] вивчали вплив двотижневого курсу диклофенаку з наступним місячним курсом вобензиму на стан клітинного та гуморального імунітету у хворих із РХС. Відмічено відновлення деяких функцій клітинного імунітету після курсу диклофенаку, зменшення рівня ЦІК та про- і проти-

запальних цитокінів у 52 % хворих. Використання вобензиму дало змогу досягнути нормалізації рівня окремих цитокінів та Ig E у 86 % хворих.

Інші [9] з метою імюнокорекції використовували імунофан в комплексному лікуванні та вторинній профілактиці ГРЛ. Було встановлено достовірне зменшення проявів кардиту: вальвуліту, перикардиту та поліпшення систолічної функції лівого шлуночка, активності запального процесу (СРБ, фібриногену), збільшення абсолютної кількості лімфоцитів CD3+, CD4+, IPI та відновлення імуноглобулінового спектра порівняно з контролем при використанні даного препарату. Імунофан мав позитивний вплив на цитокіновий профіль у 80 % хворих (проти 36 % в групі контролю). У 84 % хворих основної групи на тлі підтримувальних доз імунофану не відмічено загострень ревматичного процесу.

Обнадійливі дані отримано в останні роки при використанні статинів при ХРХС. Показано затримку прогресування аортального стенозу ревматичної етіології при використанні препаратів цієї групи [10].

Суперечливі літературні дані, які стосуються в основному ефективності імунокорегуючих препаратів у лікуванні ГРЛ та ХРХС в дорослого населення, спонукали нас до пошуку нових засобів лікування. Нашу увагу привернув препарат “Інозин пранобекс”, що володіє імунокорегуючою та противірусною активністю.

Інозин є метаболітом нуклеозиду аденозину [5]. Він володіє протизапальним ефектом, який направлений на пригнічення секреції прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1) та супероксидних радикалів. Інозин пранобекс складається з двох компонентів: активного – інозину та допоміжного, для підвищення доступності інозину для лімфоцитів. Синтетичні аналоги інозину, до яких належить гропрінозин, вважають універсальними імуномодуляторами з переважанням тимоміметичних ефектів. Гропрінозин активує проліферацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK-кілерів [7]. Препарат урівноважує баланс клітинної та гуморальної ланок імунітету, стимулюючи хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів та підвищуючи продукцію інтерферонів. Сприяючи руйнуванню вірусної ДНК/РНК та пригнічуючи їх синтез, гропрінозин проявляє безпосередню противірусну дію. За тривалий термін використання препарату не було зареєстровано його серйозної побічної дії [5].

Показано ефективність гропрінозину в пацієнтів із часто рецидивними гострими респіраторними вірусними інфекціями на тлі імунодефіцитних порушень [7]. Встановлено, що при фізіологічній та сильній стимуляції спостерігали збільшення фагоцитуючої здатності макрофагів та моноцитів з активним викидом радикалів кисню та окису азоту. Гропрінозин активізує захисні противірусні реакції природженого імунітету завдяки стимуляції NK-кілерів, В-лімфоцитів та системи інтерферонів. Препарат стабілізує кількість Т-лімфоцитів, блокуючи ефекторну ланку імунної відповіді та запобігаючи розвитку аутоімунних та алергічних реакцій.

Завдяки імуномодельючим властивостям були спроби його використання при ревматологічних хворобах [12]. В останні роки ряд повідомлень стосуються його застосування при онкологічних захворюваннях [11].

Метою нашої роботи стало оцінити вплив інозину пранобексу на імунологічні ланки патогенетичного процесу у дітей з ХРХС для підвищення ефективності лікування та профілактики.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилося 62 дітей із ХРХС віком від 11 до 17 років. Контрольну групу склали 30 відносно здорових дітей.

Діагностику ХРХС проводили, враховуючи рвматичний анамнез та за наявності вади серця чи після-запального крайового фіброзу стулок клапанів серця. Всім хворим було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію та ехокардіографію серця.

Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків). Гуморальну ланку імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, Е за методом двосайтового імуноферментного аналізу з використанням специфічних антиглобулінових кон'югат. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом, що ґрунтується на преципітації великоглобулярних імунних комплексів, які знаходяться в сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем з наступним обліком результатів прямою спектрофотометрією при довжині хвилі 450 нм. Вміст КГ визначали за методикою Н. А. Константинової та А. Ю. Кірсанова [6]. Визначали різницю оптичної щільності сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при температурі 4° (КГ 1) та 37° (КГ 2). Визначали вміст прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІФН- $\gamma$ ) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ "Укрмед Дон", м. Донецьк, результати виражали в пг/мл.

Залежно від призначеного лікування усіх хворих поділили на дві репрезентативні за віком та статтю групи. Першу групу склали 28 хворих, які отримували традиційне комплексне лікування з використанням препаратів пролонгованого пеніциліну (біцилін-5, ретарпен), кардіотропні засоби, симптоматичне лікування. До другої групи увійшло 34 дітей, в комплексній терапії які отримували імунотропний препарат інозину пранобексу – гропрінозин у вікових дозах. Тривалість терапії становила 3–4 тижні. Оцінку клінічних даних та імунологічних показників проводили на початку лікування та після закінчення курсу терапії гропрінозином.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Excel" та "Statistica – 6,0". Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Динаміку найзначиміших показників загального аналізу крові, показників активності запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету представлено в таблиці. До лікування вірогідної різниці між показниками обох груп не було.

Отримані дані вказують на позитивний вплив гропрінозину на досліджувані показники. Так, у пацієнтів

другої групи достовірно знижувалась кількість лейкоцитів ( $p < 0,05$ ), рівень серомукоїду ( $p < 0,05$ ) та церулоплазміну ( $p < 0,01$ ) після курсу лікування, що вказує на позитивний вплив гропрінозину на активність запального процесу.

У першій групі хворих, які отримували традиційне лікування, спостерігали незначну активацію клітинної ланки імунітету, що проявлялася у вірогідному підвищенні рівнів CD3+ та CD22+ ( $p < 0,05$ ). Тоді, як при використанні в комплексному лікуванні гропрінозину спостерігали достовірне підвищення не лише вказаних показників ( $p < 0,001$  та  $p < 0,05$  відповідно), а й зростання CD16+ ( $p < 0,01$ ), CD4+ ( $p < 0,001$ ), CD8+ ( $p < 0,01$ ) та зниження імунорегуляторного індексу ( $p < 0,05$ ). Після проведеного курсу лікування такі показники клітинної ланки імунітету, як CD3+, CD4+ та CD8+ у другій групі хворих були достовірно вищими за аналогічні показники першої групи. Показник CD16+ (НК-клітини) після курсу лікування був вірогідно вищим ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів другої групи, які отримували гропрінозин, що вказує на активацію захисних противірусних реакцій.

Вплив традиційного лікування на показники гуморальної ланки імунітету проявлялися у зниженні рівня Іg G ( $p < 0,05$ ) та ЦІК ( $p < 0,05$ ), тоді як при використанні в комплексному лікуванні гропрінозину відмічено не тільки вірогідне зниження Іg G ( $p < 0,05$ ) та ЦІК ( $p < 0,01$ ), а й суттєве зниження Іg E ( $p < 0,001$ ), що має важливе значення при запобіганні розвитку аутоімунних та алергічних реакцій. Використання гропрінозину мало позитивний вплив і на рівень кріоглобулінів, що проявлялося у достовірному зниженні показника ( $p < 0,001$ ) після курсу лікування.

Після традиційного курсу лікування спостерігали достовірне зниження ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) та рівня ІЛ-10 ( $p < 0,01$ ), тоді як у групі хворих, які отримували гропрінозин спостерігали не лише вірогідне зниження вказаних показників ( $p < 0,001$  та  $p < 0,05$  відповідно), а й зниження ІЛ-4 ( $p < 0,01$ ) та підвищення рівня ІФН- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ). Показники ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4, ІЛ-8 після проведеного курсу лікування з використанням гропрінозину були достовірно нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж аналогічні показники після проведення традиційного курсу терапії, тоді як рівень ІФН- $\gamma$  був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) після курсу терапії у другій групі хворих, що свідчить про активацію противірусної дії. Літературні джерела також вказують на активацію ІФН- $\gamma$  під впливом гропрінозину [7]. Під його дією відбувається активація НК-клітин, що спостерігали у наших хворих (підвищення рівня CD16+), цитотоксичних Т-лімфоцитів та макрофагів, які беруть участь у руйнуванні вірусів та вірус-інфікованих клітин [2, 8].

Побічних ефектів при використанні гропрінозину нами не було виявлено.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників [1], які використовували гропрінозин при гострому коронарному синдромі, який перебігав на тлі хламідійної і герпесвірусної персистенції і показали достовірне збільшення кількості лімфоцитів, перш за все за рахунок збільшення числа CD8+ лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу, зростання кількості В-лімфоцитів. Було встановлено, що гропрінозин зменшує дестабілізуючий вплив герпесвірусів та хламідій на перебіг атеросклеротичного процесу. В інших дослідженнях показано, що застосування гропрінозину у хворих на часто рецидивні



Таблиця. Динаміка клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові у дітей з ХРХС (M±m)

Показник	Контрольна група, n=30	Традиційне лікування, n=28			Традиційне лікування + гропрінозин, n=34			
		до	після	p	до	після	p	p <sup>1</sup>
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,98±0,48	6,39±0,38	6,62±0,47	>0,05	7,60±0,69	5,55±0,29	<0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	5,32±0,98	5,12±0,57	6,33±1,23	>0,05	8,58±3,58	6,00±0,34	>0,05	>0,05
Серомукоїд, од.	0,17±0,09	0,22±0,02	0,20±0,01	>0,05	0,29±0,05	0,18±0,01	<0,05	>0,05
Церулоплазмін, мг/л	233,53±9,54	376,50±21,31	353,67±9,37	>0,05	393,30±25,47	302,08±14,70	<0,01	<0,01
CD3+, %	60,27±1,35	50,03±1,18	53,45±1,12	<0,05	49,64±1,32	56,79±0,98	<0,001	<0,05
CD22+, %	10,27±0,39	14,42±0,67	16,94±0,77	<0,05	14,30±0,96	17,14±0,60	<0,05	>0,05
CD16+, %	13,93±0,34	13,48±0,40	13,24±0,31	>0,05	13,29±0,32	14,50±0,18	<0,01	<0,01
CD4+, %	39,33±0,74	33,78±0,87	34,65±0,63	>0,05	33,29±1,04	37,79±0,54	<0,001	<0,01
CD8+, %	20,67±0,68	16,02±0,67	16,18±0,50	>0,05	15,59±0,83	18,36±0,56	<0,01	<0,01
CD4+/CD8+	1,95±0,05	2,17±0,06	2,14±0,05	>0,05	2,24±0,07	2,05±0,05	<0,05	>0,05
Ig A, г/л	1,77±0,10	2,09±0,11	1,93±0,05	>0,05	2,01±0,08	1,83±0,11	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,29±0,13	1,30±0,17	1,46±0,07	>0,05	1,38±0,06	1,33±0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	12,61±0,76	14,95±0,71	12,77±0,54	<0,05	14,25±0,83	12,44±0,46	<0,05	>0,05
Ig E, 10 <sup>3</sup> Од/л	80,69±7,05	311,00±66,76	168,13±27,09	<0,05	281,11±35,66	111,20±11,67	<0,001	>0,05
ЦІК, ум.од.	68,42±19,32	195,30±22,13	136,47±10,12	<0,05	189,36±27,44	103,15±13,20	<0,01	<0,05
КГ 1, ум.од.	608,35±17,45	642,00±22,38	604,63±28,12	>0,05	593,82±13,23	586,46±20,94	>0,05	>0,05
КГ 2, ум.од.	578,53±22,60	487,13±25,61	506,31±18,00	>0,05	434,27±28,71	558,46±21,49	<0,01	>0,05
КГ 1-КГ 2, ум.од.	29,82±11,32	154,88±25,65	98,31±17,40	>0,05	159,64±17,07	28,92±6,36	<0,001	<0,01
ФНП-α, пг/мл	11,55±2,62	127,27±10,62	74,83±8,27	<0,01	124,07±17,93	42,77±5,30	<0,001	<0,05
ІЛ-4, пг/мл	26,39±2,63	103,71±7,77	88,53±7,45	>0,05	106,31±8,38	68,47±5,80	<0,01	<0,05
ІЛ-8, пг/мл	19,72±1,87	44,52±4,51	40,21±1,09	>0,05	38,55±1,79	35,03±1,87	>0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	35,88±2,39	110,83±29,85	45,45±5,03	<0,05	81,80±12,16	53,76±2,85	<0,05	>0,05
ІФН-γ, пг/мл	6,52±2,48	7,93±0,84	7,33±0,58	>0,05	8,05±1,19	12,06±1,59	<0,05	<0,05

Примітки: 1. p – достовірність показників до та після лікування;  
2. p<sup>1</sup> – достовірність показників обох груп після лікування.

респіраторні вірусні інфекції на тлі вторинних імунодефіцитних порушень стабілізувало число регуляторних Т-лімфоцитів, які блокують ефекторну ланку імунної відповіді, що попереджає розвиток аутоімунних та алергічних реакцій [7].

**ВИСНОВКИ** Використання гропрінозину в комплексному лікуванні ХРХС у дітей мало позитивний протизапальний ефект, який відображався у зниженні кількості лейкоцитів, рівня серомукоїду, церулоплазміну, ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-10; стимулюючий та регуляторний вплив на Т-ланку імунітету, що проявлявся активацією CD3+, CD4+, CD8+ та зниженням імунорегуляторного індексу; активізуючий вплив на протівірусні механізми через підвищення продукції ІФН-γ та НК-клітин та нормалізуючий вплив на рівень Іg E, ЦІК, імунорегуляторні процеси.

Встановлені імунокорегуючі механізми дії гропрінозину попереджають розвиток аутоімунних та алергічних процесів, що дасть можливість підвищити ефективність лікування, попередити розвиток прогресування вад серця у дітей з ХРХС.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Белоцерковская Е.Н. Иммуномодулирующая терапия при остром коронарном синдроме, протекающем на фоне хламидийной и герпесвирусной персистенции / Е. Н. Белоцерковская // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : материалы конференции "Современная кардиология – от науки к практике" 30.09-1.10.2008, г.Феодосия. – 2008. – Т. 144, часть V. – С. 109.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. – 4-е издание, доп. – К., 2010. – 568 с.
- Ілляш М. Г. Лікування хворих на ревматичні вади серця / М. Г. Ілляш, Г. А. Мотюк, Г. І. Гавриленко // Український ревматологічний журнал. – 2007. – № 3 (29). – С. 74.

4. Ильяш М. Г. Ревматизм: актуальные проблемы диагностики и лечения / М. Г. Ильяш, Е. Н. Сергиенко // Украинский ревматологический журнал. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 39–41.

5. Инозин, производный пуринов – натуральный высокоэффективный иммуномодулирующий агент у трудных больных с нарушениями в иммунной системе / О. А. Мынбаев, И. Б. Манухин, В. Н. Царев [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342). – С. 10–13.

6. Константинова Н. А. Криоглобулины и патология / Н. А. Константинова. – М. : Медицина, 1999. – 176 с.

7. Чоп'як В. В. Эффективность гропрінозину у хворих на часто рецидивуючі гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі імунодефіцитних порушень / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4 (354). – С. 12–15.

8. Чоп'як В. В. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, А. М. Гаврилюк. – Львів, 2010. – Ч. 1. – 226 с.

9. Якубовська І. О. Імунокорекція та імунопрофілактика у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця / І. О. Якубовська, О. Р. Сарапук // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения / Современная кардиология – от науки к практике: научно-практ. конференц., г.Феодосия, 30.09-1.10.2008 : материалы конференц. – 2008, Т. 144, ч. V. – С. 159–160.

10. Hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors delay the progression of rheumatic aortic valve stenosis: a long term echocardiographic study / F. Antonini-Canterin, E. Leballi, R. Enache [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 63. – P. 1874–1879.

11. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial / S. Georgala, A. S. Katoulis, A. Beton [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2006. – № 113. – P. 1088–1091.

12. The treatment of rheumatic diseases with inosiplex: clinical and immunomodulating effects of inosiplex in rheumatic diseases / H. Becker, E. Loers, K. Helmke, K. Federlin // Immun. Infect. – 1986. – № 3. – P. 93–99.

Отримано 26.06.12

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ УСПІШНОЇ ЛАКТАЦІЇ У ЖІНОК СІЛЬСЬКОЇ МІСЦЕВОСТІ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, ЯКІ МАЮТЬ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО ДВОХ РОКІВ

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ УСПІШНОЇ ЛАКТАЦІЇ У ЖІНОК СІЛЬСЬКОЇ МІСЦЕВОСТІ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, ЯКІ МАЮТЬ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО ДВОХ РОКІВ – У підсумку дослідження було виявлено біологічні (вік матері), медичні (тип перебігу пологів) та соціальні чинники (професія, освіта) встановлення успішної лактації у жінок сільської місцевості, які мають дітей до 2-х років. У різних вікових групах жінок-матерів, які мають дітей віком до 2-х років, найменшу кількість випадків ГВ було виявлено в осіб 31–40 років, а найбільшу – в матерів 26–30 років. Більше жінок, які вигодували дітей груддю, було у групі з фізіологічними пологами, ніж з кесаревим розтином. Найбільшу частоту ГВ спостерігали у жінок, які мали другу дитину, порівняно з тими, у яких була перша та третя дитина і більше. Більша частота випадків ГВ становила у заміжніх жінок, порівняно із самотніми, та тими, в кого шлюб не був зареєстрований. Найменшу кількість випадків ГВ було виявлено у студенток порівняно з іншими групами професій.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ УСПІШНОЇ ЛАКТАЦІЇ У ЖЕНЩИН СЕЛЬСЬКОЇ МІСЦЕВОСТІ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, КОТОРІ МАЮТЬ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО ДВОХ РОКІВ – В результаті дослідження було виявлено біологічні (вік матері), медичні (тип течення родов) та соціальні фактори (професія, освіта) встановлення успішної лактації у жінок сільської місцевості, які мають дітей до 2-х років. У різних вікових групах жінок-матерів, які мають дітей до 2-х років, найменше число випадків ГВ було у осіб 31–40 років і найбільше – в матерів 26–30 років. Більше жінок, які вигодували груддю, було в групі з фізіологічними родами, ніж з кесаревим розтином. Найбільша частота вкармливання була у жінок, які мали другого ребенка, порівняно з тими, у яких був перший та третій ребенок і більше. Найбільшу частоту випадків ГВ спостерігали у жінок, які мали другу дитину, порівняно з тими, у яких була перша та третя дитина і більше. Більша частота випадків ГВ становила у заміжніх жінок, порівняно із самотніми, та тими, в кого шлюб не був зареєстрований. Найменшу кількість випадків ГВ було виявлено у студенток порівняно з іншими групами професій.

MEDICO-SOCIAL AND BIOLOGICAL FACTORS OF SUCCESSFUL LACTATION IN WOMEN WITH CHILDREN UNDER TWO YEARS IN COUNTRIES OF POLTAVA REGION – There were identified the biological (maternal age), medical (type of flow delivery), and social factors (occupation, education) of establishing of successful lactation in women with children under 2 years in countries. Different age groups of mothers with children under 2 years the least number incidents was in persons within 31-40 years and the largest one was in mothers within 26-30 years. Most of the women who practiced breast-feeding were in a group with physiological birth than with cesarean section. The greatest frequency of feeding was among women who had a second child than those who has first and third child or more children. Married women had higher frequency of breast-feeding compared to lonely women whose marriages were not registered. The smallest number of cases of Wegener's granulomatosis are in students compared to other groups of occupations.

**Ключові слова:** грудне вигодування, жінки сільської місцевості, біологічні, медичні, соціальні чинники.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, женщины сельской местности, биологические, медицинские, социальные факторы.

**Key words:** breast-feeding, women in countries, biological, medical, social factors.

**ВСТУП** Наукові дослідження останніх років свідчать, що харчування дитини в перші роки після її народження має значний вплив на стан фізичного і психічного здоров'я не тільки дитини в ранньому віці, але і в наступні періоди життя – так звана концепція харчового програмування, згідно з якою різні порушення харчування, особливо у дітей 1-го року життя, програмують особливості метаболізму протягом усього наступного життя, як результат – ризик розвитку таких захворювань: ожиріння, цукровий діабет, алергічні захворювання, остеопороз, порушення репродуктивної сфери та ін. [2, 4, 8].

Тому збереження здоров'я матері й дитини є однією з основних проблем охорони здоров'я України в сучасних умовах (демографічна криза, низький рівень здоров'я населення), що має вирішальне значення для формування здорового покоління людей, особливо сільської місцевості, де забезпеченість медичними кадрами надзвичайно низька [1, 3, 5].

Метою дослідження стало дослідити вплив біологічних, медичних та соціальних чинників на середню кількість випадків грудного вигодування.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили у Полтавській області протягом 2011–2012 рр. Для оцінки стану підтримки грудного вигодування (ГВ) було розроблено спеціальну анонімну анкету “Анкета матері, яка має дитину у віці до 2-х років”. В анкеті відзначали біологічні показники, зокрема вік матері; медичні – перебіг пологів, їх тип (фізіологічні, кесарів розтин). Крім цього, були поставлені питання, що стосуються соціальних чинників: професія, освіта, сімейний стан.

Анкети розповсюджувались серед всіх амбулаторій Полтавської області. Всього було оброблено 487 анкет.

За віковою структурою відбувся такий розподіл: жінок віком до 20 років – 60 осіб (12,32 %), 20–25 років – 181 особа (37,16 %), 26–30 років – 164 особи (34 %), 31–40 років – 82 особи (16,83 %). За перебігом пологів фізіологічні – 407 осіб (83,57 %), кесарів розтин – 80 осіб (16,42 %). На питання, котра дитина в сім'ї, відповіли: перша – 293 особи (60,16 %), друга – 170 осіб (34,9 %) і третя або більше – 23 особи (4,72 %). За професією матері розподілилися таким чином: учителі – 70 осіб (14,37 %), медичні працівники – 71 особа (14,58 %), домогосподарки – 69 осіб (14,17 %), доярки, свинарки, птахівники – 55 осіб (11,29 %), продавці, менеджери приватних підприємств – 45 осіб (9,24 %), службовці, оператори ПК, секретарки – 31 особа (6,37 %), ветеринарні лікарі, агрономи – 22 особи (4,52 %), пекарі, кухарі – 21 особа (4,31 %), юристи – 9 осіб (1,84 %). За освітою: вища – 228 осіб (46,81 %), середня – 110 осіб (22,59 %), середня спеціальна – 149 осіб (30,59 %). Структура подружніх стосунків була такою: у зареєстрованому шлюбі перебували 402 жінки (82,55 %) в цивільному – 65 жінок (13,35 %), самі виховували дитину – 20 жінок (4,11 %).

На основі анкетної інформації було створено бази даних, які оброблено за допомогою пакета програм STATISTICA for Windows 5.0 (Stat Soft, USA).

Отримані у процесі анкетування показники оброблялися за методами математичної статистики, з розрахунком середніх вибірових значень ( $M$ ), дисперсії ( $\sigma$ ) та помилок середніх значень ( $m$ ) у групах обстежених осіб. З метою визначення вірогідності різниці показників середньої кількості випадків грудного вигодовування (частота) розраховували параметричний критерій Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У сільських лікарських амбулаторіях середня

**Таблиця 1. Середня кількість випадків грудного вигодовування дітей віком до 2-х років матерями відповідно до порядку народження дитини**

Показники грудного вигодовування	Група жінок, які народили першу дитину (1), n=93 (M±m)	Група жінок, які народили другу дитину (2), n=170 (M±m)	Група жінок, які народили третю дитину і більше (3), n=23 (M±m)
Середня кількість випадків ГВ	1,2±5,0	7,0±2,5	2,09±0,77 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,05

Що стосується професії матерів, то ми знайшли наступні вірогідні відмінності у частоті ГВ, що є наступними: група матерів-студенток у 2,1 раза мають меншу кількість ГВ, ніж група матерів, які працюють доярками, свинарками, птахівницями (p<sub>1-3</sub><0,05). Вірогідних відмінностей щодо частоти грудного вигодовування відповідно до освіти не виявили.

**Таблиця 2. Середня кількість випадків грудного вигодовування дітей віком до 2-х років матерями відповідно до сімейного стану**

Показники грудного вигодовування	Група жінок, які перебували у зареєстрованому шлюбі (1), n=402 (M±m)	Група жінок, які перебували у незареєстрованому шлюбі (2), n=65 (M±m)	Група самотніх жінок (3), n=20 (M±m)
Середня кількість випадків ГВ	16,8±6,5	4,1±1,3 p <sub>1-2</sub> <0,05	1,6±0,4 p <sub>1-3</sub> <0,001

**ВИСНОВКИ** Як показали наші дослідження в сільській місцевості Полтавської області, при вивченні показника ГВ у різних вікових групах жінок-матерів, які мають дітей віком до 2-х років, найменша середня кількість випадків ГВ була в матерів віком 31–40 років, а найбільша – у матерів віком 26–30 років. Можна припустити, що в останніх настала психологічна готовність, соціологічна і фізіологічна зрілість, крім того, саме цей вік вважають найоптимальнішим для материнства [6].

Більша частота ГВ була у групі жінок із фізіологічними пологами, ніж з кесаревим розтином, що можна пояснити складнішим післяпологовим періодом у останніх. Найбільша частота ГВ була у жінок, які мали другу дитину та третю і більше, порівняно з тими, які народили першу дитину (недостатній досвід). Меншу середню кількість випадків ГВ дітей, народжених матерями-студентками, можна пояснити небажанням даної категорії припиняти навчання [7].

Більшу частоту ГВ спостерігають у заміжніх жінок, порівняно із самотніми, та з тими, в кого шлюб не було зареєстровано, імовірно, що перші користувалися більшою підтримкою та допомогою від батька власної дитини.

Отже, ми виявили біологічні (вік матері), медичні (тип перебігу пологів) та соціальні чинники (професія, освіта) встановлення успішної лактації у жінок сільської місцевості, які мають дітей віком до 2-х років.

Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення оцінки стану ГВ середнім медичним персоналом сільської місцевості.

кількість випадків ГВ була найменшою у групі жінок 31–40 років і становила 4,05±1,5, що у 1,8 раза менше порівняно з групою жінок 26–30 років, p<sub>3-4</sub><0,05.

Частота грудного вигодовування відповідно до перебігу пологів була у 4,6 раза вірогідно більшою у жінок, в яких були фізіологічні пологи, ніж у тих, в кого був кесарів розтин (p<0,01).

Середня кількість випадків грудного вигодовування дітей відповідно до порядку народження дитини була в 3,3 раза більшою у матерів, які народили третю дитину, ніж ті, які народили першу дитину (p<sub>1-3</sub><0,01), та в 1,74 раза вищою у матерів, які народили другу дитину, ніж третю та більше (p<sub>1-3</sub><0,05) (табл.1).

Кількість випадків грудного вигодовування відповідно до сімейного стану була такою: вірогідно найбільшою вона була в жінок, які перебувають у зареєстрованому шлюбі, в 4,09 раза більше, ніж у групі жінок, які мають цивільний шлюб (p<sub>1-2</sub><0,001), та в 10,5 раза вище, ніж у самотніх (p<sub>1-2</sub><0,001) (табл. 2).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абольян А. В. Современные аспекты грудного вскармливания / А. В. Абольян, С. В. Новикова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 80–83.
- Киселева Е. С. Грудное молоко и его компоненты: влияние на иммунитет ребенка / Е. С. Киселева, Ю. Л. Мохова // Педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 62–69.
- Клименко Т. М. До питання про порушення грудного вигодовування у новонароджених з перинатальною патологією / Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 5. – С. 20–24.
- Котлуков В. К. Современные технологии для поддержки грудного вскармливания / В. К. Котлуков, Л. Г. Кузьменко, Н. В. Антипова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 102–106.
- Про подальше впровадження Розширеної Ініціативи "Лікарня, доброзичлива до дитини" в Україні: Наказ МОЗ України від 28.10.2011 №715 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
- Шеенко И. А. Доминанта лактации у современных женщин / И. А. Шеенко, Н. А. Кошечева, И. П. Королева // Медицинская сестра. – 2010. – № 8. С. 14–16.
- Юрьев В. К. Состояние действующей системы поддержки грудного вскармливания и ее оценка женщинами и врачами / В. К. Юрьев, В. В. Юрьева // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 4. – С. 48–53
- Abrahams S.W. Exploring the impact of the Baby-Friendly Hospital Initiative on Trends in Exclusive Breastfeeding / S. W. Abrahams, M. Labbok. // Int. Breastfeed. J. – 2009. – № 4 (1). – P. 11.

Отримано 19.06.12

УДК 616 – 053.2 – 071: 612.017.1] : 612.014.4

©Г. С. Чайковська, О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко  
ДУ "Інститут спадкової патології НАМНУ", м. Львів**КЛІНІЧНИЙ ТА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ  
З РІЗНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАБРУДНЕННЯ**

КЛІНІЧНИЙ ТА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РАЙОНАХ З РІЗНИМ ХАРАКТЕРОМ ЗАБРУДНЕННЯ – Проведено в 3-річній динаміці комплексне клінічно-імунологічне дослідження 170 дітей віком від 1-го до 16 років, які проживають в екологічно забруднених районах. Виявлено підвищену частоту та спектр соматичної патології, синдром ксеногенної інтоксикації та дезадаптації. Відмічають дисімуноглобулінемію класів А, М, G з формуванням зниженої імунологічної реактивності.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ИМУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В РАЙОНАХ С РАЗНЫМ ХАРАКТЕРОМ ЗАГРЯЗНЕНИЯ – Проведено в 3-годовой динамике комплексное клинико-иммунологическое обследование 170 детей возрастом от 1-го до 16 лет, которые проживают в экологически загрязненных районах. Виявлено повышенную частоту и спектр соматической патологии, синдром ксеногенной интоксикации и дезадаптации. Отмечают дисиммуноглобулинемию классов А, М, G с формированием пониженной иммунологической реактивности.

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL HEALTH CONDITION AMONG CHILDREN FROM DISTRICTS WITH DIFFERENT CHARACTER OF POLLUTION – Complex clinical-immunological examination in 3-years dynamics among 170 children aged from 1 to 16, who live in ecologically polluted region was carried out. Increased frequency and spectrum of somatic pathology, syndrome xenogenic intoxication and dis-adaptation was discovered. Disimmunoglobulinemia of Ig A, M, G with decreased immunological reactivity was recorded.

**Ключові слова:** діти, здоров'я, імунітет, екологія.**Ключевые слова:** дети, здоровья, иммунитет, экология.**Key words:** children, health, ecology, immunity.

**ВСТУП** Дитячий організм є надзвичайно чутливим індикатором до дії шкідливих чинників навколишнього середовища, які разом з генетичними впливають на фізичний розвиток дитини та стан здоров'я [6]. В останні десятиліття велику увагу приділяють вивченню впливу екопатологічних факторів на дитячий організм [5, 10]. Відомо, що його резистентність належить до числа найважливіших інтегральних функціональних показників і характеризує його стійкість до різних впливів [1].

Одночасно спостерігають негативні зміни в стані здоров'я дитячого населення. Найчастіше виявляються відхилення у фізичному розвитку, адаптаційно-реактивному гомеостазі, імунологічному статусі та появи синдромів екопатології [2, 7]. Неприятливого впливу екологічних

факторів найчастіше зазнає імунна система. Формування вторинних імунодефіцитних станів призводить до збільшення інфекційної, соматичної патології та формування хронізації захворювань [4, 8]. Рівень адаптаційних реакцій та резистентності дитячого організму залежить від дози та тривалості впливу генотоксичних чинників. Вони є показниками стабільності гомеостазу і стають одним із стартових ланок дестабілізації та імунологічної дисфункції формування екопатології [3, 9, 11]. Важливою ланкою залишається вивчення стану гуморального імунітету в дітей, які проживають на забруднених територіях. В науковій літературі інформація про стан здоров'я і варіабельність імунологічно-адаптаційних показників є поодиноким і потребує вивчення.

Метою роботи стало вивчити стан здоров'я та гуморального імунітету в дітей, які проживають в екологічно несприятливих районах Івано-Франківської області з радіаційним характером забруднення.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 170 дітей у віці від 1-го до 16 років, які з народження проживають в екологічно несприятливих за радіологічним навантаженням районах Івано-Франківської області (ЕНР-ІФ), що склали дві групи дітей: перша група – 31 дитина з с. Черче, де виявлена наявність у питній воді радіоактивного інертного газу радону (ГР) - ЕНР-ІФ-ЗГР та друга група – 66 дітей зі Снятинського району, який належить до зони радіаційного контролю після Чорнобильської катастрофи, і діти піддаються іонізуючому радіаційному забрудненню (ЕНР-ІФ-ІРЗ). Обстежено 73 дитини, які проживають в умовно екологічно чистому регіоні (ЕЧР) – м. Городенка. Вивчено в сироватці крові концентрацію імуноглобулінів А, М, G за методом Манчіні та детальний клінічний аналіз стану здоров'я обстежених дітей. Статистичну обробку отриманих даних проводили на основі медико-варіаційних методів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Поділ обстежених дітей за віком та статтю представлено у таблиці 1.

Обстежені групи дітей з ЕНР незначно відрізнялись між собою як за віком, так і за статтю: в обох групах переважали дівчата, а в групі загальнопопуляційного контролю більшість дітей (67,0 %) від 7 до 12 років, і хлопців та дівчат було практично однаково (табл. 1).

**Таблиця 1. Поділ обстежених дітей, які проживають в районах з різними шляхами забруднення**

Групи дітей	Кількість <i>n</i>	Вік у роках						Стать			
		1–6		7–12		13–16		хлопці		дівчата	
		<i>n</i>	<i>q</i>	<i>n</i>	<i>q</i>	<i>n</i>	<i>q</i>	<i>n</i>	<i>q</i>	<i>n</i>	<i>q</i>
I - ЕНР-ІФ-ЗГР	31	–	–	21	0,68*	10	0,32*	12	0,39**	19	0,61**
II - ЕНР-ІФ-ІРЗ	66	6	0,09**	32	0,48**	28	0,42**	17	0,24**	49	0,76**
III - ЕЧР-ЗПГК-ІФ	73	2	0,03	49	0,67	22	0,30	38	0,52	35	0,48

Примітки: 1.\* – вірогідна різниця показника між групами дітей з ЕНР за різними шляхами отримання радіаційного навантаження,  $p < 0,001$ ;

2.\*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з ЕНР ЕЧР (контроль);  $p_1 < 0,001$ .

Клінічний стан здоров'я дітей вивчали через аналіз частоти найтипівіших скарг (табл. 2), що вказували на наявність загальної неспецифічної інтоксикації організму. Найчастіше дітей обох груп турбував частий біль у животі ( $q=0,39$  та  $0,64$ ), головний біль ( $q=0,23$  та  $0,52$ ), зниження апетиту ( $q=0,49$  та  $0,56$ ) і втомлюваність ( $q=0,39$  та  $0,41$ ), тобто неспецифічні прояви загальної інтоксикації, що можна розцінити як наявність в обстежених дітей синдрому екологічної дезадаптації.

У дітей другої групи частота цих скарг була достовірно більшою порівняно з даними дітей, які отримували радіологічне навантаження газом родоном. Частота всіх скарг була в 2–3 рази вищою та достовірно відмінною в групах дітей, які проживають в районах з радіаційним забрудненням довкілля порівняно із даними дітей ЗПГК з екологічно чистого регіону (табл. 2).

Порівняльний аналіз стану здоров'я обстежених дітей з екологічно забруднених районів представлено в таблиці 3.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз характеру та частоти скарг у обстежених дітей

Скарги дітей на:	Частота скарг ( $q$ ) в групах дітей					
	I - ЕНР-ІФ-ЗГР		II - ЕНР-ІФ-ІРЗ		I - ЕЧР-ЗПГК - ІФ	
	$n=31$	$q$	$n=66$	$q$	$n=73$	$q$
Частий біль у животі	12	0,39 <sup>**</sup>	42	0,64 <sup>**</sup>	14	0,19
Частий головний біль	7	0,23 <sup>*</sup>	34	0,52 <sup>**</sup>	11	0,15
Втомлюваність	12	0,39 <sup>**</sup>	27	0,41 <sup>**</sup>	7	0,09
Зниження апетиту	6	0,19 <sup>**</sup>	38	0,56 <sup>**</sup>	20	0,27
Часту нудоту	5	0,16 <sup>**</sup>	12	0,18 <sup>**</sup>	4	0,05
Алергічні висипання на шкірі	3	0,10 <sup>*</sup>	1	0,02 <sup>*</sup>	9	0,12

Примітка: 1. \* – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕНР з різними шляхами отримання радіаційного навантаження,  $p < 0,001$ ;

2. \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з ЕНР–ЕЧР (контроль),  $p_1 < 0,001$ .

Таблиця 3. Порівняльний аналіз стану клінічного здоров'я у дітей із районів з різними шляхами отримання радіаційного навантаження

Клінічні прояви	Частота ( $q$ ) клінічних проявів у групах дітей					
	I - ЕНР-ІФ-ЗГР		II - ЕНР-ІФ-ІРЗ		I - ЕЧР-ГЗПГК - ІФ	
	$n=31$	$q$	$n=66$	$q$	$n=73$	$q$
Блідість шкірних покривів	5	0,16 <sup>*</sup>	42	0,64 <sup>**</sup>	11	0,15
Гіпертрофія мигдаликів	9	0,29 <sup>*</sup>	45	0,68 <sup>**</sup>	20	0,27
Мікрополіаденіт	1	0,03 <sup>**</sup>	21	0,32 <sup>**</sup>	17	0,23
Наявність карієсу зубів	11	0,36 <sup>**</sup>	24	0,36 <sup>**</sup>	2	0,03
Приглушеність тонів серця	6	0,19 <sup>**</sup>	19	0,29 <sup>**</sup>	1	1
Нудота та біль при пальпації епігастрію	12	0,39 <sup>**</sup>	13	0,20 <sup>**</sup>	6	0,08
Біль при пальпації живота в ділянці пупка	12	0,39 <sup>**</sup>	29	0,44 <sup>**</sup>	6	0,08

Примітки: 1. \* – вірогідна різниця показника між групами дітей з ЕНР з різними шляхами отримання радіаційного навантаження,  $p < 0,001$ ;

2. \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з ЕНР–ЕЧР (контроль),  $p_1 < 0,001$ .

В обстежених дітей обох груп з ЕНР були наявні клінічні прояви синдрому загальної інтоксикації: блідість шкірних покривів ( $q=0,16$  та  $0,64$ ), гіпертрофія мигдаликів ( $q=0,29$  та  $0,68$ ), мікрополіаденіт ( $q=0,03$  та  $0,32$ ), приглушеність тонів серця ( $q=0,19$  та  $0,29$ ), болючість епігастрію ( $q=0,39$  та  $0,20$ ) та живота ( $q=0,39$  та  $0,44$ ) при пальпації, часта нудота ( $q=0,39$  та  $0,20$ ), частота яких вірогідно відрізнялась від даних

загальнопопуляційної групи дітей із ЕЧР (табл. 3). Спостерігають, що частота всіх об'єктивних даних була частіше у дітей, які зазнають іонізуючої радіації, тоді як наявність нудоти та болі при пальпації епігастрію частіше зустрічались у дітей, які проживають в районі, забрудненому газом родоном. Проведено детальний аналіз спектра та частоти захворювань, що були виявлені при клінічному огляді дітей (табл. 4).

Таблиця 4. Спектр захворювань у дітей з районів із різними шляхами забруднення

Виявлені захворювання	Частота патології ( $q$ ) в групах дітей					
	I - ЕНР-ІФ-ЗГР		II - ЕНР-ІФ-ІРЗ		I-ЕЧР-ЗПГК- ІФ	
	$n=31$	$q$	$n=66$	$q$	$n=73$	$q$
Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом (ДЖВШ)	6	0,19 <sup>**</sup>	12	0,18 <sup>**</sup>	2	0,03
Хронічний холецистит	2	0,07 <sup>**</sup>	8	0,12 <sup>**</sup>	–	–
Хронічний гастрит	12	0,39 <sup>**</sup>	16	0,24 <sup>**</sup>	7	0,07
Хронічний пієлонефрит	7	0,23 <sup>**</sup>	26	0,39 <sup>**</sup>	–	–
Нічний енурез	4	0,13 <sup>**</sup>	7	0,11 <sup>**</sup>	2	0,03
Хронічний тонзиліт	9	0,29 <sup>*</sup>	49	0,74 <sup>**</sup>	20	0,27
Часті простудні захворювання (в т. ч. бронхіти)	18	0,58	34	0,52	38	0,52
Шкірно-респіраторний алергоз	3	0,10 <sup>**</sup>	9	0,14 <sup>**</sup>	2	0,03

Примітка: 1. \* – вірогідна різниця показника між групами дітей з ЕНР із різними шляхами отримання радіаційного навантаження,  $p < 0,001$ ;

2. \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з ЕНР–ЕЧР (контроль),  $p_1 < 0,001$ .

Як видно з отриманих даних, у більшості обстежених дітей з ЗГР та ІРЗ району діагностували хронічний гастрит – у 24,0 % проти 39,0 % дітей із ЗГР, ДЖВШ – у 19,0 та 18,0 % дітей у двох районах з радіаційним забрудненням, хронічний холецистит – у 12,0 %, хронічний тонзиліт – у 29,0 % дітей із ЗГР та у 74,0 % дітей з ІРЗ, значну кількість дітей віднесли до контингенту частохворюючих – 58,0 % (табл. 4). Формування екопатології у дітей з ІРЗ перебігає тяжче, ніж у дітей, які проживають

у районі, забрудненому газом родоном, із залученням різних систем організму, носить полісистемний характер, що відповідає синдрому ксеногенної інтоксикації.

Вивчення імунологічного стану (гуморального імунітету) дітей залежно від характеру забруднення в динаміці спостереження протягом трьох років обстежень дало відповідні результати, про що свідчать показники концентрації імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові (табл. 5).

**Таблиця 5. Показники гуморального імунітету сироватки крові дітей, які проживають у районах з різним характером радіаційного забруднення**

Групи дітей	n	Класи та вміст імуноглобулінів		
		A	M	G
		M±m	M±m	M±m
I - ЕНР-ІФ- ЗГР	31	2,10±0,18 <sup>*</sup>	1,52±0,12 <sup>*</sup>	13,2±0,95 <sup>*</sup>
II - ЕНР-ІФ-ІЗР	66	1,7±0,18 <sup>**,***</sup>	1,42±0,21 <sup>***</sup>	15,7±1,9 <sup>***,***</sup>
III-ЕЧР- ЗПГК- ІФ	72	1,3±0,23	0,93±0,12	10,7±1,3

Примітки: 1. <sup>\*</sup> – вірогідна різниця показників між групами дітей I - ЕНР-ІФ- ЗГР та III-ЕЧР- ЗПГК- ІФ, p<0,001;

2. <sup>\*\*</sup> – вірогідна різниця показників між групами дітей II - ЕНР-ІФ- ЗГР та III-ЕЧР- ЗПГК- ІФ, p<0,001;

3. <sup>\*\*\*</sup> – вірогідна різниця показників між групами дітей I - ЕНР-ІФ- ЗГР та II - ЕНР-ІФ- ЗГР, p<0,01.

Із наведених даних з таблиці 5, показники 3 класів імуноглобулінів А, М, G сироватки крові дітей, які проживають в ЕНР з різним характером забруднення, перевищують допустиму норму показників сироватки крові дітей з ЕЧР проживання, що вказує на підвищений синтез антитілоутворення імунологічної відповіді дитячого організму на постійно діючий антиген радіаційного навантаження. Характер дії антигену (ксенобіотики хімічної природи – газ, родон), чи постійний вплив малого радіаційного контролю) має статистично вірогідну різницю (p=0,001) між показниками першої і третьої груп дітей. Наявну дисімуноглобулінемію спостерігають підвищенням IgA, IgM у 1,5 раза в сироватці крові дітей, які проживають на території із газом радоном у питній воді і в 1,5 раза від показників дітей з ЕЧР.

Вірогідно малі дози радіаційного контролю діють на імунологічний стан організму більш стабільніше в часі тривалості антигену. Концентрація Ig всіх класів сироватки крові дітей знижувалась повільно, особливо IgA, який, вірогідно, пов'язаний з наявністю патології шлунково-кишкового тракту і супутньої патології. IgG стабілізувався швидше й обстежені діти в 1,2 раза менше хворіли протягом трьохрічного спостереження. Отже, стан здоров'я дітей залежить від отримання антигенного навантаження, тривалості його дії, зниження динамічної резистентності організму з формуванням синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації та дезадаптації.

**ВИСНОВКИ** 1. Клінічний аналіз характеру та частоти скарг у обстежених дітей, які проживають в районах з різним характером радіаційного навантаження, показав достовірну різницю у формуванні синдромів пролонгованої інтоксикації та дезадаптації, порівняно з станом здоров'я дітей з екологічно чистого району.

2. Вивчення показників гуморального імунітету виявило статистично достовірну дисімуноглобулінемію А, М, G в сироватці крові дітей, які проживають у районах забруднення. Імунологічна опірність дитячого організму корелятивно залежить від характеру анти-

генів, тривалості їх дії, наявності супутньої патології і формування вторинного імунодефіциту та хронізації соматичної патології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Антіпкін Ю. Г. Діагностика порушень адаптації у дітей шкільного віку, які постійно мешкають в умовах дії малих доз іонізуючих випромінювань / Ю. Г. Антіпкін, Л. В. Квашніна, М. І. Величко // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 1. – С. 57–60.
- Дука К. В. Стан імунітету у дітей шкільного віку при комплексному впливі біотичних факторів / К. В. Дука, О. А. Каленникова // ПАГ. – 2005. – № 1. – С. 46–48.
- Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях / Е. Л. Дыбунова, А. А. Модестов, Р. Н. Терлецкая [и др.] // Вопр. совр. педиат. – 2007. – № 6 (4). – С. 12–16.
- П. В. Калущий Показатели иммунной системы у часто и длительно болеющих детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах Приднестровья / П. В. Калущий, Е. С. Шварцкопф, Р. В. Окушко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 124–126.
- Кундиев Ю. И. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологически неблагоприятных условиях / Ю. И. Кундиев, А. М. Нагорная, В. В. Кальниш // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 93–104.
- Моисеенко Р. А. Охрана здоровья матерей и детей в Украине: проблемы и перспективы / Р. А. Моисеенко // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 8–16.
- Музирчук Н. Т. Вплив забруднення атмосферного повітря на здоров'я населення / Н. Т. Музирчук // Довкілля та здоров'я. – 2000. – № 2 (13). – С. 38–42.
- Парменова Л. П. Эндогенная интоксикация у детей с заболеванием верхних отделов пищеварительного тракта / Л. П. Парменова // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 15–19.
- Пікуль К. В. Стан здоров'я школярів, які мешкають в умовах нітратного навантаження організму / К. В. Пікуль // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 39–43.
- Сердюк Я. М. Екологічна ситуація в Україні і здоров'я людини, теперішній стан та шляхи профілактики / Я. М. Сердюк // Журнал АМН України. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 218–230.
- Шарапова О. В. О мерах по улучшению охраны здоровья детей / О. В. Шарапова // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 18–20.

Отримано 19.06.12

УДК 616.314 – 002 - 053.2 – 058 (048.8)

©О. Є. Федорців, М. В. Голяк, Г. І. Корицький, В. Я. Крупей

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

Обласне управління охорони здоров'я КУТОР “Тернопільська обласна дитяча клінічна комунальна лікарня”

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ – У статті висвітлено основні проблеми стану здоров'я дітей Тернопільської області, пов'язані з медичними, соціальними та екологічними факторами. Відмічено зростання показника захворюваності та поширення її серед дітей та дитячої інвалідності. Показано вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТЕЙ ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ – В статье освещены основные проблемы состояния здоровья детей Тернопольской области, связанные с медицинскими, социальными и экологическими факторами. Отмечен рост показателя заболеваемости и распространения её среди детского населения и детской инвалидности. Показано влияние экопатологических факторов на состояние здоровья детей.

MEDICAL AND SOCIAL AND ECOLOGICAL PROBLEMS OF CHILDREN IN TERNOPIIL REGION – The article describes the basic problems of health of children in Ternopil region. It was marked the increase of morbidity and the spreading of disease among children and child disability. The article describes the effect of negative ecological factors on the health of children.

**Ключові слова:** здоров'я, діти, екопатологія, захворюваність, інвалідність.

**Ключевые слова:** здоровье, дети, экопатология, заболеваемость, инвалидность.

**Key words:** health, children, environmentally sensitive diseases, morbidity, disability.

**ВСТУП** Від здоров'я дітей та підлітків залежить майбутнє нашої країни, її трудовий, інтелектуальний, репродуктивний потенціал. Стан здоров'я дітей є одним із найчутливіших біологічних показників, які відображають якість навколишнього довкілля. У Конституції України вказується, що “людина, її життя та здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються найвищою соціальною цінністю” (стаття 3); “кожна людина має невід'ємне право на життя і здоров'я та право на їх захист” (стаття 27); “кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування” (стаття 49).

В Проекті Розпорядження Кабінету Міністрів України “Про схвалення Концепції Державної програми “Здорова дитина” на 2008–2017 рр.”, в загальній характеристиці говориться, що стан здоров'я дітей є однією з найгостріших соціальних проблем в Україні. Незадовільний стан здоров'я у дитячому віці призводить до порушень здоров'я протягом усього життя людини. Це створює соціальні та фінансові проблеми, негативно впливає на рівень соціально-економічного розвитку країни.

Сьогодні можна вважати стан здоров'я дітей в Україні незадовільним. Це пов'язано із зростанням захворюваності та поширеності її, збільшенням кількості

дітей-інвалідів. Невпинне зменшення населення нашої країни, яке почалося ще в 1990 році, набуло характеру демографічної кризи. Тому збереження життя і здоров'я кожної дитини набирає загальнодержавного значення. В 1989 році Україна, у складі 189 країн світу, підписала Декларацію тисячоліття Організації Об'єднаних Націй (ООН), згідно з якою основою для досягнення стійкого соціального та економічного розвитку є ліквідація бідності й соціальної несправедливості. Наша держава зобов'язалася досягти до 2015 року зниження смертності дітей віком до 5 років на дві третини порівняно з 1990 роком. Важливою подією було також прийняття в 2002 році спеціальною сесією Генеральної Асамблеї ООН підсумкового документу в інтересах дітей “Світ, сприятливий для дітей”. Було розроблено план дій відносно створення світу, сприятливого для дітей, і визначено завдання щодо забезпечення права кожної дитини на життя та охорону здоров'я [1, 2].

Проблеми охорони здоров'я дітей Тернопільської області безпосередньо пов'язані з загальними проблемами охорони здоров'я країни: відсутністю пріоритетного фінансування заходів щодо охорони здоров'я дітей; недостатністю взаємодії усіх органів влади та відомств щодо реалізації державної політики відносно охорони здоров'я; послабленням в останні роки уваги до реалізації профілактичного напрямку, який в охороні здоров'я дітей має бути пріоритетним; незадовільною динамікою щодо забезпеченості кадрами, насамперед первинної ланки, та лікарями саме тих спеціальностей (педіатрами, неонатологами, дитячими анестезіологами), діяльність яких безпосередньо впливає на рівень смертності та інвалідності дітей; недостатньою спрямованістю науково-дослідних робіт щодо основних напрямів, які вирішують завдання відносно виживання та розвитку дітей на основі науково-доказової медицини та медико-економічної доцільності; невідповідністю рівня оснащення медичним обладнанням та санітарним транспортом закладів охорони здоров'я, де надається медична допомога дітям і матерям, сучасним потребам; недостатнім рівнем доступності до спеціалізованої медичної допомоги, насамперед дітей, які проживають у сільській місцевості; недостатньою поінформованістю населення щодо здорового способу життя, раціонального харчування, профілактики інфекційних захворювань, у тому числі тих, що передаються статевим шляхом, збереження репродуктивного здоров'я тощо [2].

Основним інтегрованим показником, що відображає стан здоров'я дітей віком до 1 року, є показник малюкової смертності, який визначає рівень соціально-економічного розвитку та ефективності діяльності системи охорони здоров'я. Великий вплив на смертність

дітей мають соціально-економічні фактори. Смертність дітей є чутливим показником благополуччя країни. Згідно з даними ВООЗ, діти, які проживають у країнах із низьким і середнім рівнями достатку, мають ризик смерті до досягнення віку 5 років у 10 разів вищий, ніж діти в економічно розвинених країнах. На формування показника смертності впливає і рівень освіти та санітарної культури батьків. За даними соціологічних досліджень, лише 28 % батьків в Україні, які мають дітей віком до 1 року, вважають постійне медичне спостереження за дитиною за необхідне, а за даними ВООЗ, смертність серед дітей може в 3–5 разів бути вищою у сім'ях із низьким рівнем освіти. Таким чином, високий рівень малюкової смертності потребує заходів, спрямованих на соціальну підтримку малозабезпечених сімей із дітьми та тих, що опинилися в складних життєвих умовах, підвищення рівня їх інформованості щодо здорового способу життя, створення безпечного для дитини середовища. Однією з причин незадовільного стану здоров'я дітей є травми та насилля. Травми, нещасні випадки та отруєння займають у структурі смертності дітей віком до 14 років перше місце і становлять 26 %, а у підлітків – 65 %. Зростає рівень побутового, дорожньо-транспортного та шкільного травматизму, якому можна запобігти. Негативний вплив на формування здоров'я, у тому числі психічного, має насилля, жорстоке поводження з дитиною удома, в навчальних закладах. Це потребує здійснення заходів, спрямованих на попередження травматизму та насилля, шляхом створення безпечного середовища для дитини на всіх етапах її життя, активізації діяльності органів місцевого самоврядування щодо інформування батьків з цих питань, соціального супроводу сімей групи соціального ризику.

Підлітковий період характеризується наявністю проблем здоров'я, в основі яких лежить ризикова поведінка. Насамперед – це травми, інфекції, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ/СНІД, підліткова вагітність, нездорові форми поведінки підлітків, пов'язані зі вживанням психоактивних речовин та алкоголю, раціоном харчування, недостатньою фізичною активністю, а також психічні розлади. За роки незалежності показник захворюваності підлітків зріс в 1,8 раза, в т. ч. на хвороби органів крові – в 6 разів, сечостатевої системи – в 3,5 раза, нервової системи – у 2 рази. Все це вимагає розробки заходів щодо формування здорового способу життя, раннього виявлення та попередження проблем психічного здоров'я, захисту від ризикових форм поведінки, включаючи зловживання курінням, алкоголем, наркотиками, захисту від пасивного куріння, експлуатації та найгірших форм дитячої праці, створення сприятливого середовища у сім'ї та суспільстві.

Насторожує той факт, що в 2011 році кількість дітей-інвалідів, госпіталізованих в ТОДККЛ, які потерпіли від аварії на Чорнобильській АЕС, зросла з 242 в 2010 році до 284 в 2011 році. У віковому аспекті найбільший відсоток дітей, госпіталізованих в обласну дитячу лікарню, припадає на вік до 1-го року (16,4 %) та після 15 років (17,7 %). У 2011 році в структурі госпіталізованих хворих перше місце займали захворювання органів дихання – 2985 (21,0 %); друге – хвороби органів травлення – 1790 (12,6 %); третє – трав-

ми та отруєння – 1786 (12,6 %); четверте – хвороби органа зору – 1223 (8,6 %). Збільшилась кількість хворих з уродженими вадами розвитку з 1097 (7,9 %) в 2010 році до 1174 (8,3 %) у 2011 році.

У 2011 році померла 51 дитина (показник летальності – 0,36), в 2010 році – (показник летальності – 0,34), з них 37 дітей (72,6 %) – у віці до 1-го року життя. Серед померлих переважали жителі сільської місцевості (31 – 60,8 %). У цій віковій групі зросла летальність дітей в ранньому неонатальному періоді з 1,60 у 2010 році до 1,99 в 2011 році. Має місце ріст летальності у віковій групі 7–14 років з 2 (4,3 %) до 6 (11,8 %).

У структурі лікарняної летальності провідне місце займають ВВР: 25 випадків (49 %) (у 2010 році – 11 випадків (21,6 %)), на II місці – перинатальні захворювання – 11 випадків (21,6 %), на III місці – хвороби системи кровообігу – 5 (9,8 %).

За 12 місяців 2011 року в області народилося 11 964 дітей, у 2010 – 11 872, померло 96 дітей до року, у попередньому році – 98, мертворождалих – 65 (у 2010 – 59). Показник дитячої смертності становить 8,03.

В області ускладнилась епідемічна ситуація щодо захворюваності на туберкульоз як усіх форм його, так і бацилярних. Зросла кількість випадків захворюваності дітей та підлітків. Так, якщо протягом 10-ти місяців 2010 року захворіло на всі форми активного туберкульозу 475 осіб, то за аналогічний період 2011 року – 477, бацилярні форми туберкульозу в 2010 році були зафіксовані у 405 осіб, з них – у 3-х дітей, а в 2011 році – у 412, з них у 5 дітей. На 9 випадків зросла захворюваність на туберкульоз серед підлітків: 3 випадки у 2010 році, 12 – в 2011 році.

У дітей переважають позалегеневі форми туберкульозу: туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та туберкульоз шкіри. Найвищу захворюваність на туберкульоз спостерігали у Заліщицькому, Березанському, Підгаєцькому, Терехівському та Тернопільському районах. Серед хворих – 7 дітей, 5 підлітків. У віковій структурі захворюваності дітей на туберкульоз спостерігають помітне зростання відсотка дітей раннього віку з ускладненим перебігом хвороби та розвитком менінгіту, міліарного туберкульозу і казеозної пневмонії. Особливо це стосується дітей грудного віку, в котрих імунна система є недосконалою і не має ефективного захисту від туберкульозу. Значну кількість дітей, які захворіли на туберкульоз, становлять особи дошкільного віку. З року в рік зростає число померлих від туберкульозу дітей. Вмирають не лише діти раннього віку, які є найчутливішими до туберкульозної інфекції, а й діти старшого віку. Наукові дослідження показали, що обсяг і якість профілактичних заходів, в тому числі ранне виявлення туберкульозної інфекції та ефективність специфічної профілактики БЦЖ в Україні, особливо останніми роками, були недостатніми [3].

Вивчаючи причини несвоєчасного виявлення туберкульозу, встановлено недостатню настороженість педіатрів щодо цієї недуги, їх невідомість з питань раннього виявлення та діагностики хвороби. Не налагоджено співпрацю між педіатрами і фтизіатрами. Про це свідчить тривале (від одного місяця до 1,5 року) помилкове лікування дітей, хворих на туберкульоз, нерідко у кількох лікарнях з приводу інших хвороб.



Основними профілактичними заходами попередження цього захворювання є: вакцинація і ревакцинація; хіміопротекція; ізоляція дітей із мікобактеріального вогнища; оздоровлення дітей у дитячих колективах та сім'ях; санітарно-освітня робота серед населення; раннє виявлення туберкульозу; організація диспансерного спостереження: педіатром за дітьми груп ризику щодо туберкульозу; фтизіатром за дітьми, які живуть в умовах контакту з хворим на туберкульоз, інфікованими мікобактеріями туберкульозу (МБТ) та дітьми, хворими на туберкульоз; організація лікування хворих на туберкульоз дітей до їх одужання.

Протитуберкульозні заходи серед дітей здійснюються загальною медичною мережею, протитуберкульозною і санітарно-епідемічною службою.

Для раннього та своєчасного виявлення туберкульозу в умовах епідемії хвороби протитуберкульозні заходи слід спрямовувати у таких напрямках: серед здорового контингенту дітей; груп ризику, що знаходяться на диспансерному обліку в дитячих поліклініках; груп ризику, що спостерігаються в протитуберкульозному диспансері; контингентів, що є під наглядом фтизіатра у протитуберкульозному диспансері (виявлення загострень процесу). Дотримуючись розробленої методики організації протитуберкульозних заходів серед дітей в умовах епідемії туберкульозу, ефективність раннього виявлення туберкульозної інфекції підвищується у 2,8 раза. Запропонована методика у перспективі підвищить настороженість педіатрів щодо цього захворювання.

У структурі алергічних захворювань дитячого віку бронхіальна астма (БА) займає одне з провідних місць. Це пов'язано з щорічним ростом частоти захворюваності та тяжчанням перебігу цієї хвороби. Згідно з результатами багатоцентрових епідеміологічних досліджень, в розвинених країнах поширеність БА сягає 8 % серед дорослого і 15 % серед дитячого населення. В Україні проблема ускладнюється гіподіагностикою астми на етапах роботи лікарів загальної практики і педіатрів. У результаті цього багато хворих не отримує своєчасного та адекватного лікування. Це призводить до ранньої інвалідизації і навіть смертності. "Глобальна ініціатива по бронхіальній астмі" (Global Initiative For Asthma, GINA), прийнята ВООЗ і визнана урядами багатьох країн, в тому числі Україною, визначає бронхіальну астму як проблему світового масштабу і пропонує регулярно поновлювати рекомендації щодо діагностики та лікування цього захворювання, розроблені провідними спеціалістами світу.

В жовтні 2006 року GINA опублікувала керівництво щодо менеджменту і профілактики бронхіальної астми в новій редакції.

Атопічний дерматит у 1,7 раза частіше зустрічається в дітей з районів із підвищеним вмістом нітратів та важких металів у ґрунті. Різносторонній вплив екопатологічних чинників на гомеостаз при алергічних захворюваннях вимагає ретельного вивчення патогенетичних механізмів та відповідної корекції.

На сьогодні практично все населення України терпить йоддефіцит. Більшість наших регіонів має недостатній вміст йоду в ґрунті, воді, продуктах харчування. В цих ендемічних щодо йоду регіонах проживає 4/5 населення країни. Йодна недостатність є найпоширенішою в світі причиною церебральних порушень, затримки розумового та фізичного розвитку. Неприятливу роль у розвитку дефіциту йоду відіграє низьке споживання морської риби, морепродуктів, багатих на йод, м'яса, молочних продуктів. Негативною є і відсутність масової йодної профілактики. Діти, народжені в ендемічних щодо йоду регіонах, мають в середньому на 10 % нижчий коефіцієнт інтелектуальних здібностей, порівняно з тими, які народилися в звичайних регіонах (ЮНІСЕФ). 120 країн визнали, що дефіцит йоду – це серйозна проблема, яка гальмує нормальний розвиток суспільства.

Ще однією важливою медичною проблемою є дефіцит заліза. Практично кожна 10 дитина в Україні народжується з проявами гіпоксії як результат кисневого голодування. У 70 % новонароджених від матерів з анемією виявляються перинатальні ураження нервової та серцево-судинної систем гіпоксично-ішемічного ґенезу, порушення гемо-ліквородинаміки, імунної системи, метаболічної адаптації, різні дезадаптаційні синдроми.

**ВИСНОВКИ** 1. Виявлені негативні тенденції у здоров'ї дітей різних вікових груп Тернопільської області, пов'язані з впливом екопатогенних, біологічних, медико-організаційних та соціально-детермінованих чинників.

2. Головним напрямком у вивченні патології дитячого віку повинно стати виявлення дітей з підвищеним ризиком для здоров'я.

3. Педіатричній службі області слід систематично проводити аналіз патології з екологічно несприятливих районів.

4. Науковцям області доцільно розробити скринінгові методи діагностики ранніх проявів екопатології в дітей, патогенетично обґрунтувати, розробляти та впроваджувати ефективні методи профілактики і лікування патологічних станів дитячого віку.

5. При розробці принципів лікування та профілактики дитячих хвороб необхідно враховувати, насамперед, психосоматичну суть патології та екосоціальні чинники формування захворювання.

6. Посилити санітарно-просвітню роботу серед населення щодо необхідності проведення профілактичних щеплень з метою попередження небезпечних інфекційних захворювань у дітей.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Концепція Державної програми "Здорова дитина" на 2008 – 2017 рр. // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С. 17.
2. Проект Розпорядження Кабінету Міністрів України "Про схвалення Концепції Державної програми "Здорова дитина" на 2008–2017 рр.//www.health-ua.com.
3. Розвиток людського потенціалу та його вплив на соціально-економічний розвиток України//old.niss.gov.ua/Monitor/November/5.htm.

Отримано 19.07.12

УДК 616 – 022.854-053.2:313.13 (477.83)

©Л. В. Беш, С. З. Новікевич, О. І. Задворна, Л. Ю. Оліярник  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СТРУКТУРИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ДО РОСЛИННОГО ПИЛКУ

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СТРУКТУРИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ДО РОСЛИННОГО ПИЛКУ – У статті представлено динамічний аналіз чутливості до пилку рослин в дітей протягом 20 років, який дозволив показати помітні зміни у якісному та кількісному складі спектра пилкової сенсibilізації. В останні роки у структурі пилкової сенсibilізації дітей Львівської області із сезонною алергією провідне місце посідають пирій, тимофіївка, лісохвіст, грястиця та райграс.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СТРУКТУРЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ К РАСТИТЕЛЬНОЙ ПЫЛЬЦЕ – В статье представлен динамический анализ чувствительности к пыльце растений у детей на протяжении 20 лет, который показал заметные изменения в качественном и количественном составе спектра пыльцевой сенсibilізации. В последние годы в структуре пыльцевой сенсibilізации детей Львовской области с сезонной аллергией ведущее место занимают пырей, тимopheevka, лісохвост, райграс.

THE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF CHILDREN'S SENSITIZATION TO THE POLLEN IN LVIV REGION – The article represents the dynamical analysis of the sensitization to pollen in children during past 20 years. It had shown the reasonable changes in qualitative and quantitative composition of pollen sensitization spectrum. In Lviv region, the past years had shown that in the structure of pollen sensitization of children who has seasonal allergy the principal places take bluegrass, timothy, foxtail, dactyls and ryegrass.

**Ключові слова:** діти, Львівська область, сезонна алергія, пилкова сенсibilізація.

**Ключевые слова:** дети, Львовская область, сезонная аллергия, пыльцевая сенсibilізация.

**Key words:** children, Lviv region, seasonal allergy, pollen sensitization.

**ВСТУП** Протягом останніх років значно зросла частота реєстрації сезонних алергічних захворювань у дітей, основною причиною яких є сенсibilізація організму до пилку рослин. За даними вітчизняних науковців, близько 10 % дитячого населення страждає від даної патології [2, 4]. Більше того, сьогодні доведено, що під впливом забруднення навколишнього середовища змінюються терміни полінації рослин, антигенна структура пилку, його алергенність [2]. Незважаючи на те, що пилкова сенсibilізація не впливає на тривалість життя чи показники смертності дитячого населення, однак вона часто стає причиною розвитку алергічного риніту, кон'юнктивіту та суттєво ускладнює перебіг таких алергічних захворювань як бронхіальна астма, атопічний дерматит. Тяжкість клінічних проявів сезонної алергії коливається від легкої закладеності носа до тяжких нападів ядухи і залежить більшою мірою від індивідуальних особливостей імунної відповіді, аніж від алергенних властивостей пилку [4]. Значна кількість пацієнтів з алергічним ринітом відчуває посилення симптомів зранку, що вказує на залежність тяжкості й частоти симптомів від циркадних

ритмів. Такий ранок знижує якість життя пацієнтів, більше 60 % з них відмічає втомленість і роздратування протягом всього дня.

Клінічні прояви полінозу можуть спостерігатися і поза сезоном полінації рослин і виникати через перехресну реактивність пилкових алергенів з деякими харчовими продуктами та фітопрепаратами. Зокрема, у людей із алергією до пилку дерев та складноцвітних трав перехресні алергічні реакції на фрукти й овочі розвиваються частіше, ніж при сенсibilізації до пилку злакових трав.

В Україні традиційно виділяють три періоди загострення алергічної реакції на пилок рослин, які відповідають трьом пікам цвітіння різних типів рослин. Перший пік – це весняний період, що зумовлений цвітінням рослин, які запилюються вітром. Літній – другий період, спричинений полінацією злакових, та третій (літньо-осінній) – сезон цвітіння бур'янів [2]. Сьогодні доведено серйозний вплив клімато-географічних умов на особливості пилкування рослин на конкретних територіях України. Водночас сучасний стан вивчення проблеми полінозів у дітей диктує потребу обговорення багатьох її аспектів. Зокрема, у доступній спеціальній літературі практично не існує даних стосовно тривалого аналізу динаміки структури пилкової сенсibilізації і її порівняння в різних регіонах нашої країни. Викладена вище ситуація визначила актуальність і мету нашого дослідження.

Метою дослідження стало вивчення динаміки структури пилкової сенсibilізації у дітей Львівської області протягом 20-річного спостереження за результатами специфічного алерготестування.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили на базі Львівського міського дитячого алергологічного центру і двох дитячих поліклінічних відділень м. Львова. Проаналізовано результати алергологічного обстеження 2519 дітей віком від 5 до 18 років. Алергологічне обстеження включало збір анамнестичних даних і проведення специфічного алерготестування із пилковими алергенами. Математичне і статистичне опрацювання результатів досліджень проводили з використанням ліцензійного програмного пакета Statistica of Windows 6.1.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед обстежених дітей було 62 % хлопчиків і 38 % дівчаток. Обстеження проводили протягом 20 років (з 1990 до 2009 р. включно).

Проведені дослідження дозволили встановити, що спектр пилкової сенсibilізації протягом періоду спостереження помітно змінився. Так, збільшилася частота реєстрації сенсibilізації до таких рослин, як пирій, тимофіївка, ліщина, дуб, береза, клен (рис. 1). Спостерігають помітну тенденцію зниження рівня чутливості у дітей до пилку кукурудзи, циклохени, костра, вівсяниці, райграсу, мятлика, мітлици (рис. 2). Віднос-

но незмінним залишається поріг чутливості до лісоховосту, жита і вільхи. У 1990 році в спектрі пилкової сенсibiлізації основне місце займала циклохена – 40 %

дітей з усіх обстежених були чутливими до неї. Через 20 років, у 2009 році, провідне місце займає пирій (27 %).

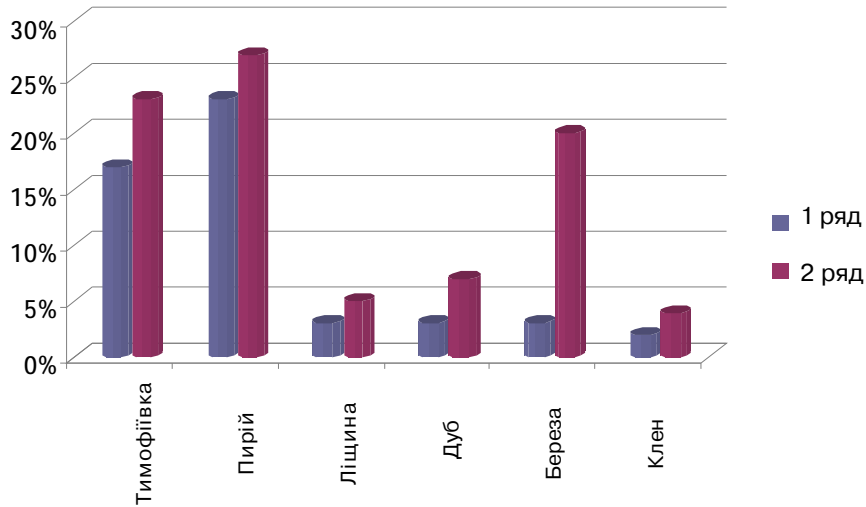


Рис. 1. Аналіз спектра рослин, серед яких відмічено зростання частоти реєстрації пилкової сенсibiлізації. Примітка: 1. Ряд 1 – показники чутливості у 1990 році; 2. Ряд 2 – показники чутливості у 2009 році.

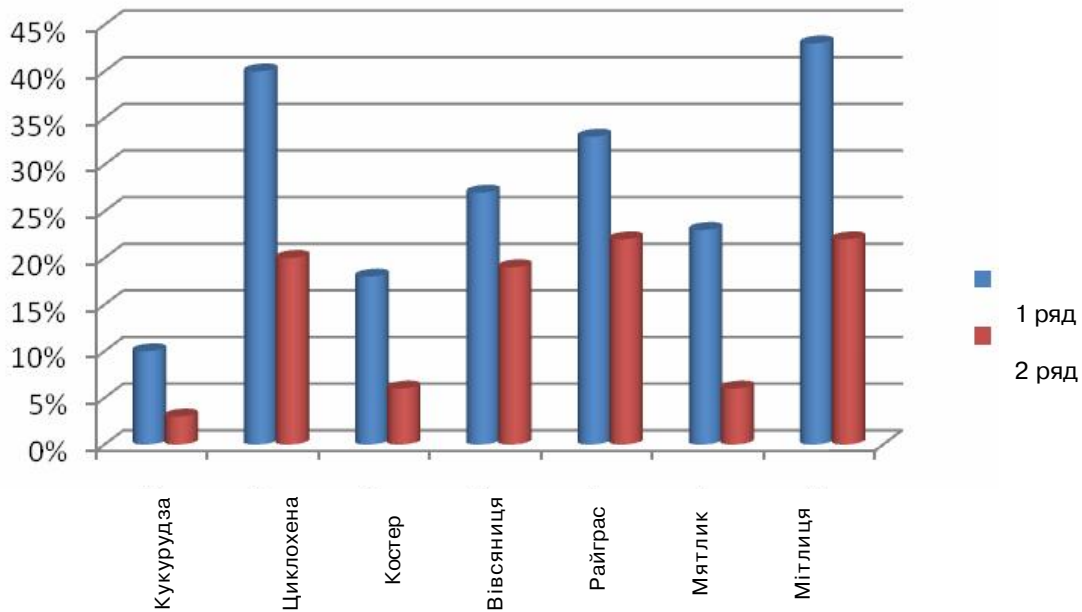


Рис. 2. Аналіз спектра рослин, серед яких відмічено зниження частоти реєстрації пилкової сенсibiлізації. Примітка: 1. Ряд 1 – показники чутливості у 1990 році; 2. Ряд 2 – показники чутливості у 2009 році.

Аналіз структури сенсibiлізації до різних рослин при пилковій чутливості дітей з полінозами за 20 років показав, що сенсibiлізація до пилкових алергенів змінилася як в кількісному, так і у якісному складі. Зокрема, в структурі пилкової сенсibiлізації дітей із сезонною алергією провідне місце займають пирій, тимофіївка, лісохвіст, грясниця та райграс (рис. 3).

Протягом останніх років практичні лікарі спостерігають зростання частоти звернень пацієнтів із симптомами полінозу в другій половині літа та восени. На цей період припадає пилкування деяких злакових, також лободових та айстрових. Серед них особливу стурбованість викликає амброзія, пилок якої є одним з найагресивніших в плані розвитку алергії. За ре-

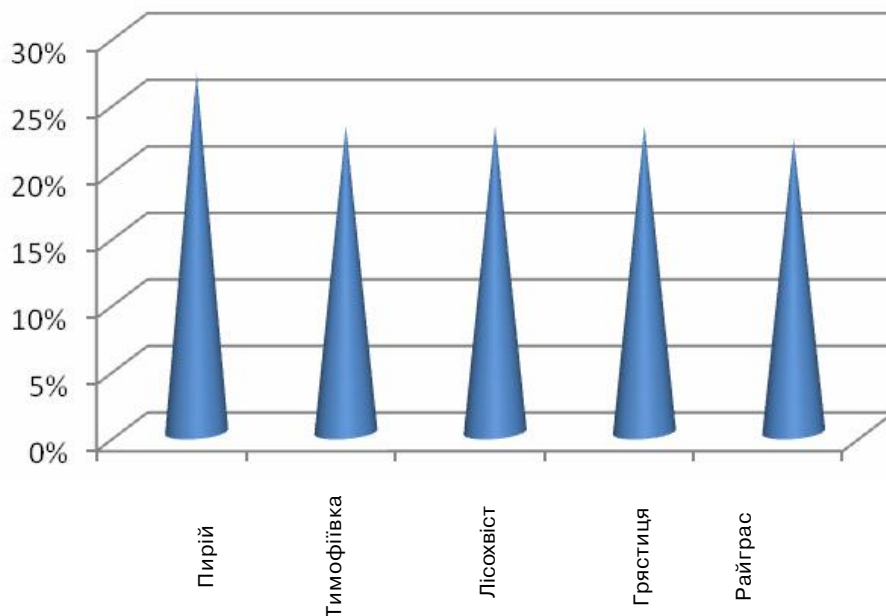


Рис. 3. Частота реєстрації сенсibiliзації до провідних рослин у загальній структурі пилкової сенсibiliзації.

зультатами специфічного алерготестування, протягом двадцятирічного періоду спостереження встановлено помітне зростання частоти реєстрації гіперчутливості до алергенів амброзії, хоча її традиційно не вважали рослиною, яка спричиняє поліноз серед дітей Західного регіону України. За результатами досліджень, які ми провели, частота виявлення гіперсенсibiliзації дітей до амброзії у 1990 році становила 6,7 %, а в 2009 році – уже 10 %. Згідно з літературними даними, частота гіперчутливості до пилку амброзії зростає не лише в Україні, але й у всьому світі. Сьогодні багато дослідників довели також високий сенсibiliзаційний потенціал пилку полину, що, у свою чергу, впливає на тяжкість перебігу і частоту загострень полінозу [5]. За нашими даними, в 1990 році у Львові та області кількість дітей, чутливих до полину, становила 15 %, а у 2009 році їх кількість зросла до 18 %.

**ВИСНОВКИ** Проведені дослідження дозволили виявити суттєві зміни якісного і кількісного плану в структурі пилкової сенсibiliзації дітей протягом 20-річного періоду спостереження. Зокрема, суттєво зросла частота реєстрації сенсibiliзації до пилку пирію, тимофіївки і водночас спостерігають помітну тенденцію до зниження рівня чутливості до пилку кукурудзи,

циклохени, вівсяниці тощо. Серйозне занепокоєння викликає зростання реєстрації підвищеної чутливості до пилку амброзії та полину, сенсibiliзаційний потенціал яких є надзвичайно високим.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ уровня сенсibiliзации к пыльцевым алергенам у детей: значение растения солидаго в развитии поллиноза у детей / В. М. Бержец, О. В. Пронькина, С. В. Хлгатян, А. И. Бержец // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 67–68.
2. Імунний статус дітей, сенсibiliзованих до пилку смітникових трав, залежно від інтенсивності поленої завантаженості / Т. Г. Бессікало, С. М. Недельська, А. Г. Давидова, М. Л. Таврог та ін. / Запорізький державний медичний університет // <http://medicconference.narod.ru/2006/tz03.htm>.
3. Дитятковська Є.М. Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом різних курсів АСІТ / Є. М. Дитятковська // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011(2). – С. 61.
4. Сигаєва І. А. Особливості перебігу полінозу в Києві / І. А. Сигаєва // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011(2). – С. 116.
5. Межрегиональное атмосферное загрязнение территории / под ред. В. Б. Милыева. – СПб., 2000. – 120 с.
6. The influence of age and gender on sensitization to aeroallergens / E. Govaere, D. van Gysel, G. Massa, K. V. C. Verhamme // Pediatric allergy and immunology. – 2007. – Vol. 18, № 8. – P. 671–679.

Отримано 21.05.12

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ**

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ** – У статті наведено аналіз особливостей перинатального анамнезу дітей із бронхолегеневою дисплазією. Неприятливі чинники, що діяли як під час першої, так і другої половини вагітності, сприяли змінам при формуванні та дозріванні всіх органів і систем та призвели до розвитку бронхолегеневої дисплазії.

**ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ** – В статье приведен анализ особенностей перинатального анамнеза детей с бронхолегочной дисплазией. Неблагоприятные факторы, действующие как во время первой, так и во второй половине беременности, способствовали изменениям при формировании и созревании всех органов и систем и привело к развитию бронхолегочной дисплазии.

**FEATURES OF PRENATAL HISTORY OF CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA** – The paper analyzes the characteristics of the perinatal period, children with bronchopulmonary dysplasia. Risk factors acting as during the first and second half of pregnancy have contributed to changes in the formation and maturation of all organs and systems, and led to the development of bronchopulmonary dysplasia.

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, перинатальний період, анамнез, діти.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, перинатальный период, анамнез, дети.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, perinatal history, children.

**ВСТУП** Удосконалення методів виходжування новонароджених, інтенсивної терапії та респіраторної підтримки, використання замісної сурфактантної терапії дозволили не тільки значно підвищити виживання недоношених новонароджених, але і поставило перед неонатологами нові проблеми, серед яких на перше місце за частотою і клінічною значущістю вийшла бронхолегенева дисплазія (БЛД) [2, 4, 6, 8]. За сучасними даними, бронхолегенева дисплазія – це поліетіологічне хронічне захворювання морфологічно незрілих легень, яке розвивається у новонароджених, головним чином, глибоко недоношених дітей, у результаті інтенсивної терапії респіраторного дистрес-синдрому та/або пневмонії [5, 7].

На цей час існують докази, що мультифакторні захворювання, у тому числі й органів бронхолегеневої системи, виникають при різних несприятливих впливах, але при наявності генетичної схильності [1, 3]. Тому під час аналізу анамнезу слід звертати увагу на наявність у родині не тільки захворювань бронхолегеневої системи, а й захворювань серцево-судинної системи, пухлин, туговухості, патологій органів зору, метаболічних порушень, аутоімунних хвороб тощо. Особливої уваги заслуговує також акушерсько-гінекологічний анамнез матері: наявність гестозу, нефропатій вагітних, кількарязових мимовільних викиднів, ускладнених пологів, загибелі плода або дітей від численних вад розвитку, на думку деяких авторів, підвищують ризик розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Метою дослідження стало удосконалення діагностики бронхолегеневої дисплазії шляхом вивчення особливостей перинатального анамнезу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили на кафедрі педіатрії № 1 і неонатології ХНМУ (зав. кафедри – д.мед.наук, професор Г. С. Сенаторова) на базі пульмонологічного відділення КЗОЗ “Харківська обласна дитяча клінічна лікарня” (головний лікар – канд.мед.наук, доц. Г. Р. Муратов).

Обстежено 83 дитини віком від 1 місяця до 3 років, серед яких у 43 пацієнтів діагностовано класичну форму БЛД (перша група), у 22 – нову форму БЛД (друга група), у 18 – БЛД доношених (третя група). Діагноз бронхолегеневої дисплазії було встановлено згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (шифр Р 27.0). Роботу було виконано згідно з етичними принципами медичного дослідження, які проводять на людях, що було прийнято Гельсінської декларацією. У всіх обстежених пацієнтів ретельно вивчено анамнестичні дані. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0. Результати вважали статистично вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Під час аналізу перинатальних чинників зазначили, що більша половина матерів в усіх обстежених групах мала патологію першої половини вагітності (відповідно перша група –  $(60,5 \pm 7,5) \%$ , друга група –  $(59,1 \pm 10,7) \%$ , третя група –  $(55,6 \pm 12,1) \%$ . Проаналізувавши динаміку показників патології як першої половини вагітності, так і другої, визначено односпрямовану тенденцію до зростання питомої ваги патологічних чинників під час другої половини вагітності, що у вірогідній більшості випадків призвело до невиношування вагітності та передчасних пологів (перша група –  $(95,3 \pm 3,2) \%$ , друга група –  $(100,0 \pm 0,02) \%$ ). У дітей із БЛД доношених (третя група) патологія першої половини вагітності можливо призвела до змін процесів органогенезу та зміненої реактивності організму дитини, що і було фоном для розвитку БЛД. Але в подальшому загрозу передчасних пологів реєстрували лише у 5,6 % матерів, що вплинуло на здатність жінки народити дитину своєчасно.

Міжгруповий аналіз акушерського анамнезу з'ясував деякі особливості серед дітей із різними формами БЛД. Наявність передчасних пологів лежить в основі приналежності дитини, хворої на бронхолегеневою дисплазією, до тієї чи іншої групи. Тому зрозуміло, чому вірогідно частіше в дітей як першої ( $F=63,4$ ,  $p < 0,001$ ), так і другої ( $F=70,3$ ,  $p < 0,001$ ) груп достовірно частіше, ніж в дітей третьої групи реєстрували загрозу передчасних пологів, яка маніфестувала в передчасні пологи ( $F=92,9$ ,  $p < 0,001$ ;  $F=97,7$ ,  $p < 0,001$  відповідно).

При проведенні множинного порівняння за методом Краскла-Уолліса критерій Н для терміну гестації та маси тіла при народженні високий ( $H=44,9$ ,

$p=0,0000$ ), що дає змогу стверджувати, що статистичні характеристики різних груп дітей із бронхолегеневою дисплазією істотно відрізняються, а рівень цих показників залежить від приналежності до тієї чи іншої групи. Під час проведення попарного порівняння непараметричним методом Манна-Уїтні, за рівень статистичної значущості відмінностей між групами, згідно з

урахуванням поправки Бонферроні, прийнято  $p<0,017$ , і зазначили наявність вірогідних відмінностей у дітей із бронхолегеневою дисплазією лише за терміном гестації та масою тіла при народженні, що відображають ймовірну незрілість усіх органів і, передусім, бронхолегеневої системи (табл. 1)

**Таблиця 1. Статистичні характеристики показників терміну гестації та маси тіла в дітей із бронхолегеневою дисплазією**

Показник	Статистичні показники	Групи обстежених дітей із БЛД		
		перша група, n=43	друга група, n=22	третья група, n=18
Термін гестації:	Me	32	27	38
	( Lq; Uq )	(28; 34)	(26; 30)	(38; 39)
	Min	24	24	37
	Max	41	33	41
KW ANOVA byRanks: H=44,9, p=0,0000; MW U Test: $p_{1,2}=0,0007$ ; $p_{1,3}=0,0000$ ; $p_{2,3}=0,0000$ ;				
Маса тіла при народженні	Me	1700	1105	2835
	( Lq; Uq )	(1100; 2390)	(800; 1450)	(2480; 3500)
	Min	630,0	560,0	1900,0
	Max	4100	2350,0	4780,0
KW ANOVA byRanks: H=32,5, p=0,0000; MW U Test: $p_{1,2}=0,005$ ; $p_{1,3}=0,00001$ ; $p_{2,3}=0,0000$ ;				

Примітки: ДІ – довірчий інтервал, Me – медіана; Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль; Min – мінімальне значення; Max – максимальне значення, KW ANOVA by Ranks – дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса для множинного порівняння; MW U Test – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння.

Під час аналізу кореляційних зв'язків між показниками першої і другої груп встановлено, що сила кореляційних зв'язків між терміном гестації та тривалістю ШВЛ вірогідно вища ( $p=0,0199$ ), ніж між терміном гестації та масою тіла при народженні ( $p=0,2024$ ) та між масою тіла та тривалістю ШВЛ ( $p=0,8001$ ).

Усі діти з бронхолегеневою дисплазією потребували реанімаційних заходів вже в пологовій залі, в тому числі у вигляді штучної вентиляції легень. Було проаналізовано характер кореляційних зв'язків між терміном гестації, масою тіла при народженні – як маркерів незрілості легеневої тканини, та тривалістю проведення ШВЛ і киснезалежності, що вважають пусковими причинами розвитку БЛД у дітей.

Проведений кореляційний аналіз у дітей першої та другої груп виявив наявність вірогідних кореляцій, а саме: позитивної між терміном гестації й масою тіла при народженні ( $r=+0,82$ ;  $p=0,0000$  і  $r=+0,68$ ;  $p=0,0004$  відповідно) та негативних зв'язків між терміном гестації й тривалістю ШВЛ ( $r=-0,39$ ;  $p=0,02$  і  $r=-0,82$ ;  $p=0,000005$  відповідно) та між масою тіла при народженні й тривалістю ШВЛ ( $r=-0,39$ ;  $p=0,02$  і  $r=-0,57$ ;  $p=0,0009$  відповідно). Більш сильний кореляційний зв'язок між терміном гестації та тривалістю ШВЛ у дітей із новою формою БЛД ( $p=0,000005$ ), порівняно із дітьми з класичною формою, пов'язано з тим, що саме у другій групі переважають діти, які народилися глибоко недоношеними.

Виходячи з аналізу одержаного, цілком логічно можна припустити, що чим менший термін гестації, тим менша маса тіла при народженні, що зумовлює ймовірну незрілість легеневої тканини. Це, у свою чергу, призводить до неспроможності адекватного самостійного дихання, а діти потребують проведення штучної вентиляції легень.

У дітей із бронхолегеневою дисплазією доношених вірогідних зв'язків між терміном гестації, масою

тіла при народженні, тривалістю ШВЛ і киснезалежності виявлено не було (усі  $p>0,05$ ). Передусім, це пов'язано з тим, що діти третьої групи народилися у термін і неспроможність до спонтанного самостійного дихання була пов'язана не з розвитком дихальних розладів, які притаманні недоношеним дітям, а з наявністю супутньої патології, тяжкість якої потребувала проведення штучної вентиляції легень (уроджена патологія ЦНС, аномалії розвитку, проведення хірургічних втручань).

Враховуючи наявність високого негативного кореляційного зв'язку між терміном гестації та тривалістю ШВЛ у дітей із новою формою БЛД ( $r=-0,82$ ;  $p=0,000005$ ) (рис. 1), складено рівняння регресії, яке можна використовувати для прогнозування значення одного параметра за наявності іншого, а саме:

$$y=214,3182 - 6,6422 * x,$$

де курс  $y$  – тривалість ШВЛ, доба;  $x$  – термін гестації, тижні.

Таким чином, враховуючи термін гестації при народженні, можна припустити ймовірну тривалість проведення штучної вентиляції легень у дітей із новою формою бронхолегеневої дисплазії.

Патологічні стани в періоді новонародженості зустрічали в дітей усіх груп. Насамперед, це патологія центральної нервової системи. Звертає на себе увагу, що наявність перивентрикулярної лейкомаляції, субependимальних та внутрішньошлуночкових крововиливів, синдромом ліквородинамічних порушень статистично значуще переважали в дітей другої групи (усі  $p<0,05$ ). Патологія серцево-судинної системи, що представлена відкритим овальним вікном більш притаманна дітям, які народилися передчасно ( $F_{1,3}=8,1$ ,  $p<0,001$ ;  $F_{2,3}=16,2$ ,  $p<0,001$ ), відкрита артеріальна протока вірогідно частіше мала місце в дітей другої групи, ніж у дітей із третьої групи ( $F_{2,3}=5,1$ ,  $p<0,05$ ). Анемію зустрічали в дітей усіх груп, однак вірогідно частіше мала місце в дітей, які народилися недоношеними ( $F_{1,3}=5,1$ ,

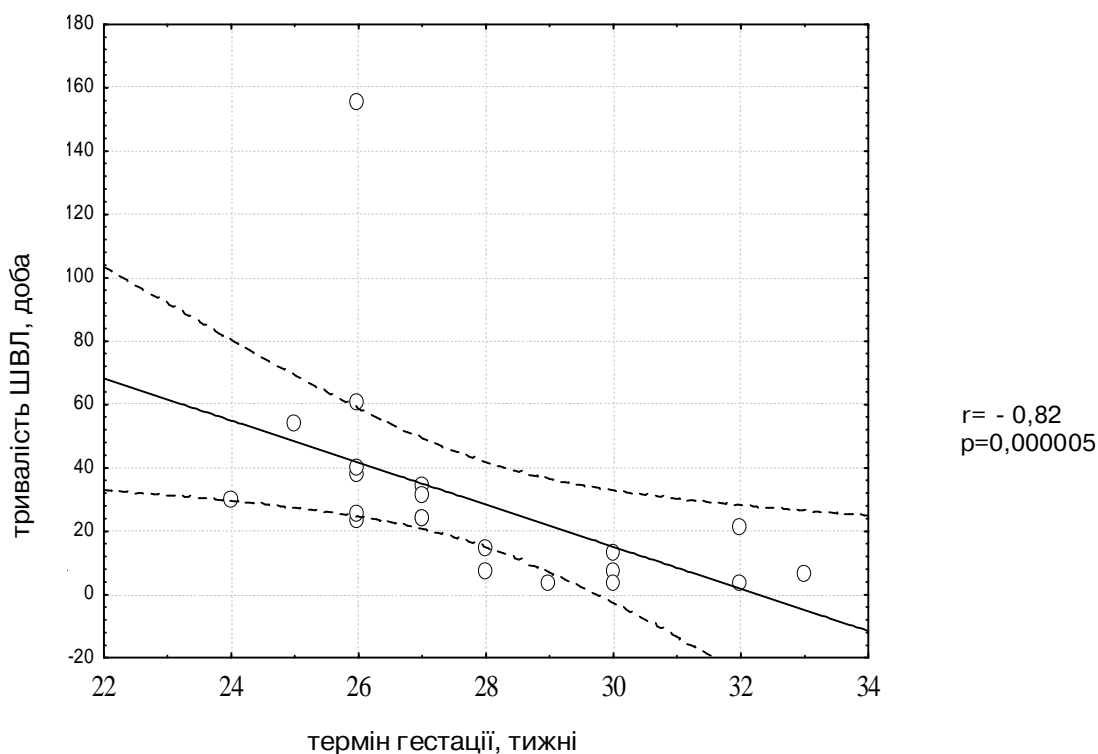


Рис. 1. Скатер-діаграма зв'язку між терміном гестації та тривалістю ШВЛ у дітей із новою формою БЛД (друга група).

$p < 0,05$ ;  $F_{2-3} = 8,2$ ,  $p < 0,001$ ). Ретинопатію реєстрували з максимальною питомою вагою серед пацієнтів другої групи, тоді як серед дітей третьої групи дану патологію не зустрічали зовсім ( $F_{1-2} = 8,8$ ,  $p < 0,01$ ;  $F_{1-3} = 20,3$ ,  $p < 0,001$ ;  $F_{2-3} = 52,9$ ,  $p < 0,001$ ).

Патологія дихальної системи в ранньому неонатальному періоді була також притаманна дітям усіх груп, однак знову ж таки, більш властива передчасно народженим дітям, у яких асфіксія ( $F_{1-3} = 3,9$ ,  $p = 0,05$ ;  $F_{2-3} = 5,0$ ,  $p < 0,05$ ), респіраторний дистрес-синдром ( $F_{1-2} = 11,4$ ,  $p < 0,01$ ;  $F_{2-3} = 16,1$ ,  $p < 0,001$ ) та внутрішньоутробна пневмонія ( $F_{1-2} = 7,9$ ,  $p < 0,01$ ;  $F_{2-3} = 4,6$ ,  $p < 0,05$ ) були вірогідно частіше, ніж у дітей, народжених у термін, з максимальною питомою вагою серед дітей другої групи. Переважання цих патологічних станів у дітей із новою формою БЛД не суперечить даним літератури [4, 5, 8], за якими, насамперед, у глибоко недоношених дітей відбувається порушення дозрівання усіх органів та систем і характеризується залученням у патологічний процес ЦНС, функціонуванням гемодинамічно значимих фетальних комунікацій, неспроможності до адекватного самостійного дихання. Саме ці стани можна вважати модуляторами розвитку БЛД, які самі по собі не можуть викликати формування БЛД, але посилюють тяжкість стану при народженні та впливають на тривалість штучної вентиляції легень та кисневу незалежність. Діафрагмальну грижу зустрічали у  $(11,1 \pm 4,8)$  % дітей лише третьої групи ( $F_{1-2} = 0,0$ ,  $p > 0,05$ ;  $F_{1-3} = 5,8$ ,  $p < 0,05$ ;  $F_{2-3} = 5,8$ ,  $p < 0,05$ ). Наявність даної патології у доношених дітей потребувало хірургічного втручання та застосування штучної вентиляції легень, що в подальшому вплинуло на стан дитини, їх

неспроможність до самостійного дихання та використання більш високих концентрацій кисню.

Таким чином, проведений ретельний аналіз перинатального періоду дітей із різними формами бронхолегеневої дисплазії дозволив зробити висновки.

**ВИСНОВКИ 1.** Міжгруповий аналіз перинатального періоду дітей із бронхолегеневою дисплазією встановив наявність несприятливих чинників, які діяли протягом як першої, так і другої половини вагітності, що сприяло змінам при формуванні та дозріванні усіх органів та систем.

2. Загроза передчасних пологів дітей із класичною й новою формою бронхолегеневої дисплазії маніфестувала в передчасні пологи, що є одним із факторів розвитку захворювання та критерієм встановлення діагнозу.

3. З'ясований сильний кореляційний зв'язок між терміном гестації та тривалістю штучної вентиляції легень у дітей із класичною та новою формою захворювання, що вважають пусковими причинами формування бронхолегеневої дисплазії.

4. Для дітей із новою формою бронхолегеневої дисплазії характерне переважання більш тяжких патологічних станів у періоді новонародженості з боку центральної, дихальної та серцево-судинної систем, що потрібно враховувати під час клінічного менеджменту за даним контингентом дітей.

5. У дітей із бронхолегеневою дисплазією доношених серед несприятливих перинатальних чинників розвитку захворювання можна вважати патологію першої половини вагітності, які ймовірно призвели до змін процесів органогенезу та зміненої реактивності організму.

му дитини, проведення штучної вентиляції легень у зв'язку з хірургічними втручаннями, аномаліями розвитку та патологією центральної нервової системи.

**ПЕРСПЕКТИВНИМ** є вивчення особливостей перебігу різних форм бронхолегеневої дисплазії з відокремленням маркерів прогнозу виходу захворювання, що дозволить розробити індивідуальний алгоритм клінічного спостереження за дітьми із БЛД.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – М. : ГЭОТАР-МЕД. – 2 изд., перераб. и доп. – 2002. – 448 с.
2. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей / Давыдова И.В. : автореф. дисс. ...докт.мед.наук. на соискание научн. степени М., 2010.
3. Иванов В. И. Генетика: учебник / Под ред. академика РАМН В. И. Иванова. – М. : ИКЦ "Академкнига". – 2006. – 638 с.
4. Козарезов С. Н. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2)/ С. Н. Козарезов // Медицинский журнал. – 2007. – № 4.
5. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко // Руководство для практикующих врачей. – Москва, 2010. – С. 151.
6. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Г. Р. Муратов [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.
7. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – С. 36–38.
8. Шишко Г. А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович // Учебно-методическое пособие для врачей. – Минск, 2006. – С. 31.

Отримано 21.05.12



УДК 616 – 008.9 – 053.2:615.24.244

©І. В. Сторожук, К. В. Хромих, М. О. Шаламай, І. І. Анрікевич, Г. Г. Однорогова  
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ L-КАРНІТИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ L-КАРНІТИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ** – В статті розглянуто результати лікування дітей з аліментарно-конституційним ожирінням L-карнітином. Проведено порівняння методів традиційної терапії із запропонованим методом. Зроблено висновки про те, що використання L-карнітину супроводжується зниженням індексу маси тіла та поліпшенням вуглеводного та ліпідного обміну у дітей.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-КАРНИТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ** – В статье рассмотрены результаты лечения детей с алиментарно-конституциональным ожирением L-карнитином. Проведено сравнение методов традиционной терапии с предложенным методом. Сделан вывод о том, что использование данного вещества сопровождается снижением ИМТ и улучшением углеводородного и липидного обмена.

**EFFICIENCY OF THE L-CARNITINE USE IN THE COMPLEX THERAPY OF CHILDREN'S OBESITY** – In the article the results of treatment with L-carnitine of children with alimentary-constitutional obesity are considered. There were made a comparison of traditional therapy methods with the proposed method. It is concluded that the use of the substance is accompanied by a decrease of BMI and improvement of carbohydrate and lipid metabolism.

**Ключові слова:** аліментарно-конституційне ожиріння, діти, L-карнітин.

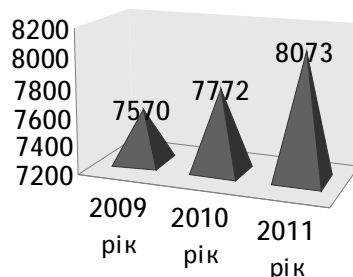
**Ключевые слова:** алиментарно-конституциональное ожирение, дети, L-карнитин.

**Key words:** alimentary-constitutional obesity, children, L-carnitine.

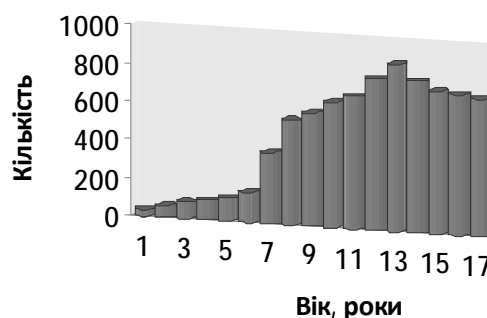
**ВСТУП** Ожиріння є однією із найбільших медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Згідно з даними ВООЗ близько 30 % населення світу має надмірну масу тіла або ожиріння, що складає приблизно 1,7–1,9 млрд людей. Масштаби його поширення у різних країнах світу нерідко порівнюють з епідемією [3]. Ця проблема стосується усього населення незалежно від віку та статі, соціального та професійного стану, місця проживання. У людей із ожирінням ризик смерті від різних причин на 50 % вищий, ніж у людей із нормальною масою тіла. Особливо занепокоює значний ріст цього захворювання серед дітей різних вікових груп [1]. В Україні, за статистичними даними, кількість дітей з ожирінням збільшується швидкими темпами. На початок 2011 року загальна кількість дітей із ожирінням віком до 17 років становила 112 914 осіб (14,11 на 1000 дитячого населення відповідного віку), з них дітей віком від 0 до 14 років склала 76 920 (11,84 на 1000 дитячого населення). Найпоширеніша ця патологія у дітей від 7 до 14 років (рис. 2) та налічує 68 343 хворих (21,2 на 1000 населення), та від 15 до 17 років — 35 994 дітей (23,88 на 1000 дитячого населення). Саме ці діти є групою ризику щодо виникнення у них метаболічного синдрому [2].

Поширеність ожиріння по Вінницькій області представлено на рисунку 1 і свідчить про світову тенденцію зростання захворюваності серед дітей. За 2011 рік

кількість дітей з ожирінням віком до 17 років складала 8 073 осіб (26,79 на 1000 дитячого населення), з них дітей віком від 0 до 14 років – 5 870 (24,18 на 1000 дитячого населення), та 15–17 років – 2 203 (37,63 на 1000 населення).



**Рис. 1.** Поширеність ожиріння серед дітей Вінницького регіону.



**Рис. 2.** Вікова структура ожиріння серед дитячого населення Вінницького регіону.

Вищеперераховане зумовило необхідність пошуку нових методів профілактики та лікування даної патології у дітей.

Метою дослідження стало оцінити ефективність використання L-карнітину в дітей із аліментарно-конституційним ожирінням.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** За період 2009–2011 роком на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова) під спостереженням знаходилося 47 дітей із аліментарно-конституційним ожирінням (АКО). Вони склали основну групу (ОГ): 21 хлопчик та 26 дівчаток віком від 14 до 18 років. У групі порівняння було 20 практично здорових дітей. Діагноз встановлювали на основі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного обстеження та результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Всім дітям проводили антропометричні вимірювання: зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), що оцінювали за відповідними

шкалами WHO Child Growth Standarts [4]. Діагноз ожиріння встановлювали при збільшенні маси тіла за рахунок жирової клітковини та перевищенні ІМТ 95-го перцентилля [4]. Дітям визначали цукор у крові натще та ліпідний спектр крові (холестерин, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди високої щільності). Було проведено статистичну обробку отриманих результатів з використанням середньої арифметичної, критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції.

Діти основної групи, окрім лікувальної фізкультури та гіпокалорійної дієти, отримували L-карнітин. Дана речовина є амінокислотою, що здатна активувати жириловий обмін, знижувати ступінь лактатацидозу та тканинної гіпоксії, тим самим знижувати надмірну масу та вміст жиру в скелетній мускулатурі, підвищувати запаси глікогену в печінці й толерантність до фізичних навантажень.

Проводилась дієтотерапія у вигляді "харчової піраміди": відчуття насичення у дитини забезпечували продукти, які вживали без обмежень (нежирні сорти м'яса, риба, свіжі овочі), потребу в солодкому задовольняли за рахунок споживання ягід та фруктів. У дієту включали молочні продукти низької жирності (1 % молоко та кефір, знежирений сир та йогурти), нежирні види твердих сирів. Виключали з раціону дитини спо-

живання швидкозасвоюваних вуглеводів (шоколад, морозиво, здоба, солодкі газовані напої та ін.), а також продукти, які містять "приховані" жири (ковбасні вироби, консерви та ін.) [6, 8]. Споживання їжі відбувалося кожні 3–4 год невеликими порціями (200–250 г) і припиняли за 2–3 год до сну. Виключали "харчування на ходу" – бутерброди, чипси, сухарики [5]. Крім того, дітям було рекомендоване постійне дозоване фізичне навантаження та заняття лікувальною фізичною культурою за відповідними програмами.

Усіх дітей поділили на 3 групи: перша група (n=20) – контрольна, друга група (n=23) – діти із АКО, які дотримувались тільки дієти та займалися ЛФК; третя група (n=24) – діти із АКО, що дотримувались дієти, займалися ЛФК та отримували L-карнітин у дозі 500 мг 1 раз на добу під час їди. Курс лікування становив 3 місяці. Батьки усіх дітей дали письмову згоду на проведення лікування та спостереження.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Обстеження дітей із абдомінально-конституційним ожирінням виявило суттєві зміни антропометричних показників порівняно із контрольною групою (табл.1). Так, індекс маси тіла був достовірно більшим в основній групі, ніж у контрольній, відповідно  $27,25 \pm 1,98$  та  $20,53 \pm 1,6$ .

Таблиця 1. Показники ІМТ та співвідношення ОТ/ОС

Показник	Контрольна група, n=20	Основна група, n=47
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,53±1,6	27,25±1,98
ОТ, см/ОС, см	0,71±0,04	0,92±0,05

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

Також дітям було проведено лабораторне дослідження з метою виявлення порушень ліпідного обміну: цукор у крові натще, холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності. Отримані дані представлено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, усі досліджені показники були достовірно вищі у дослідній групі дітей, що можна пояснити наявністю метаболічного синдрому [7, 9].

Після отримання комплексного лікування, протягом 3 місяців дітям основної групи було проведено повторне обстеження антропометричних показників та показників ліпідного обміну (табл. 3).

В основній групі дітей ІМТ, як один із основних критеріїв встановлення ступеня ожиріння, до лікування складав  $27,25 \pm 1,98$ . Після проведених заходів у другій групі, що включали гіпокалорійну дієту та фізичне навантаження, показник ІМТ знизився до  $26,31 \pm 1,55$ . У дітей третьої групи, які приймали L-карнітин, показник ІМТ знизився до  $25,85 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що на тлі проведеного лікування також знизилось співвідношення окружність талії до окружності стегон: від  $0,92 \pm 0,05$  на початку лікування до  $0,89 \pm 0,03$  у другій групі та  $0,85 \pm 0,05$  у третій групі.

Таблиця 2. Основні показники ліпідного обміну та рівень глікемії

Показник	Контрольна група, n=20	Основна група, n=47
Цукор крові натще, ммоль/л	4,83±0,23	5,58±0,26
Холестерин, ммоль/л	4,38±0,21	5,38±0,31
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,13±0,18	2,87±0,2
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,45±0,15	1,33±0,14

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3. Основні антропометричні показники до та після лікування у дітей основної групи, n=47

Показник	До лікування, n=47	Після лікування	
		друга група дітей, n=23	третя група дітей, n=24
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,25±1,98	26,31±1,55	25,85±1,2
ОТ, см/ОС, см	0,92±0,05	0,89±0,03	0,85±0,05

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з даними до лікування.

Глікемія натще, як необхідний лабораторний показник для визначення наявності порушення толерантності до вуглеводів, знизилась в обох групах дітей відповідно на  $(5,51 \pm 0,23)$  ммоль/л та  $(5,12 \pm 0,24)$  ммоль/л.

Значних змін зазнав ліпідний спектр крові у дітей після проведення медикаментозної терапії. Рівень холестерину до лікування становив  $(5,38 \pm 0,3)$  ммоль/л, а після проведеного курсу склав  $(5,06 \pm 0,23)$  ммоль/л

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну та рівень глікемії у дітей основної групи після лікування

Показник	До лікування, n=47	Після лікування		P
		друга група дітей, n=23	третя група дітей, n=24	
Глікемія натще, ммоль/л	5,58±0,26	5,51±0,23	5,12±0,24	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,38±0,31	5,06±0,23	4,87±0,18	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,87±0,2	2,64±0,17	2,37±0,19	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,33±0,14	1,37±0,16	1,39±0,11	<0,05

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з даними до лікування.

в другій групі та (4,87±0,18) ммоль/л у третій групі дітей. Рівень ЛПНЩ до лікування були дещо вищі від середніх значень і становив (2,87±0,2) ммоль/л в обох групах. Але після курсу лікування у дітей другій групі становив (2,64±0,17) ммоль/л та у третій групі дітей (2,37±0,19) ммоль/л. Показники ЛПВЩ зросли від (1,33±0,14) ммоль/л в основній групі дітей на початку дослідження до (1,37±0,16) ммоль/л в другій групі та (1,39±0,11) ммоль/л в третій групі дітей.

**ВИСНОВКИ** 1. Додавання L-карнітину в дозі 500 мг на добу протягом 3 місяців у схему лікування аліментарно-конституційного ожиріння дозволяє значно поліпшити, перш за все, якість життя дітей за рахунок зменшення маси.

2. Використання L-карнітину в комплексній терапії вірогідно знижує основні антропометричні показники ожиріння, показники ліпідного обміну, такі як холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, що є прогностично сприятливими ознаками щодо попередження розвитку метаболічного синдрому.

**Перспективи подальших досліджень** Перспективним є проведення подальших досліджень направлених на створення сучасних алгоритмів медикаментозної терапії з використанням L-карнітину, розробку оптимальних схем його призначення у різних вікових групах для корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну в дітей у різних вікових групах.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дедов И. И. Ожирение / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – С. 156.
2. Зелінська Н. Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату "Геладіф" / Н. Б. Зелінська, Т. М. Бегутова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 1(22). – С. 1–7.
3. Лифтеев Р. Б. Роль пищевого поведения в формировании избыточной массы тела и ожирения населения г. Баку / Р. Б. Лифтеев, А. А. Агаев // Міжнародний медичний журнал. – 2011. – № 2(66). – С. 65–68.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям з ендокринною патологією // Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 в редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 № 55.
5. Щербакова М. Ю. Ожирение у детей (данные амбулаторного обследования) / М. Ю. Щербакова, Г. И. Порядина, Е. А. Ковалева // Лечащий врач. – 2010. – №9. – С. 4–9.
6. Iughatti L. Nutrition and Obesity / L. Iughatti, G. Besideri – Oxford: Oxfordpress, 2008. – 272 p.
7. Mancini M. C. Metabolic syndrom in children and adolescents – criteria for diagnosis / M.C. Mancini // Diabetology and Metabolic syndrome. – 2009. – Vol 1(20). – P.13–17.
8. Reeves R. Principles of rational nutrition / R. Reeves, W. Poston, M. Pinkston // Eat Weight. Dirord. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 46–52.
9. The IDF Consensus definition of the Metabolic syndrome in children and adolescents / International Diabetes Federation. – 2007.

Отримано 08.05.12

УДК 616.23/24-007.12-053.16-06:[364.6:613.16]:

©Г. С. Сенаторова, О. Л. Логвінова, І. М. Галдіна  
Харківський національний медичний університет  
Харківська обласна дитяча клінічна лікарня

## МЕДИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СОЦІАЛЬНО-БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ

МЕДИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СОЦІАЛЬНО-БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА РОЗВИТОК БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ — За останні роки в Україні зростає частота формування бронхолегеневої дисплазії. Дослідження анамнезу 96 дітей хворих на бронхолегеневу дисплазію, показало, що найчастіше захворювання розвивається у дітей від матерів, мешканок мегаполісів, старше за 35 років, що мали більше за 4 попередніх вагітностей та курили.

МЕДИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЛИЯНИЯ СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГЕОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ — За последние годы в Украине растет частота формирования бронхолегочной дисплазии. Исследование анамнеза 96 детей, больных бронхолегочной дисплазией, показало, что наиболее часто заболевание развивается у детей от матерей, жительниц мегаполисов старше 35 лет, которые имели более 4 предыдущих беременностей и курили.

MEDICO-STATISTIC ANALYSIS OF SOCIO-BIOLOGICAL FACTORS INFLUENCE OF PRENATAL PERIOD ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA — In recent years Ukraine has increased the frequency of bronchopulmonary dysplasia formation. Study history of 96 children with bronchopulmonary dysplasia showed that bronchopulmonary dysplasia most often occurs in children of mothers who live in cities, older than 35 years, had more than 4 previous pregnancies and smoked.

**Ключові слова:** діти, бронхолегенева дисплазія, чинники.

**Ключевые слова:** дети, бронхолегочная дисплазия, факторы.

**Key words:** children, bronchopulmonary dysplasia, factors.

**ВСТУП** За останні роки в Україні на тлі росту показника виживаності недоношених новонароджених відмічено зростання частоти формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у дітей, що мали респіраторні розлади в перинатальному періоді [1]. Тривалий час провідною, у розвитку БЛД, вважали гіпероксію та механічне ураження легень (волюмо/баротравма). Терапевтичні втручання були направлені на щадну вентиляцію недоношених, з використанням високочастотних методик, що зменшило кількість випадків тяжкого перебігу БЛД, але не вплинуло на загальну кількість хворих [2]. Окрім того, з'явилась "нова" форма БЛД, зумовлена пригніченням онтогенезу легень. Тому останні десятиріччя присвячені дослідженню інших чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії. На сучасному етапі БЛД розглядають як групу захворювань з різноманітними патофізіологічними механізмами, важливу роль в яких відводять пренатальним чинникам.

Відомо, що практично всі діти з бронхолегеневою дисплазією недоношені, які мали респіраторні розлади в неонатальний період. За даними статистики рівень народжуваності недоношених у Європі складає 5–9 %, в Сполучених Штатах Америки досягає 12–13 % [3]. В Україні питома вага недоношених – 5 % [4]. Із них бронхолегенева дисплазія формується у 62 % дітей з масою до 1000 г, у 39 % новонароджених з масою тіла

1000–1500 г та у 10 % новонароджених з масою більше 1500 г [3]. Безумовно, розвиток бронхолегеневої дисплазії лінійно залежить від маси тіла при народженні. Нарівні з тим, у частки дітей навіть з екстремально низькою та низькою масою тіла БЛД не формується, що зумовлює необхідність ретельного пошуку чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Метою дослідження стало удосконалення діагностики чинників розвитку бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення причино-наслідкового зв'язку між несприятливими соціально-біологічними факторами та впливу цих факторів на формування захворювання.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили на кафедрі педіатрії № 1 і неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри – Г. С. Сенаторова) в Обласному центрі діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар – Г. Р. Муратов).

Під даним спостереженням знаходилося 96 дітей від 1 місяця до 3 років життя з діагнозом бронхолегеневої дисплазії. Діагноз було встановлено згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (шифр R27.0), форму захворювання визначали за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.) [5]. В якості групи порівняння було обстежено 20 дітей, народжених недоношеними, які мали респіраторні розлади в неонатальному періоді, але не сформували бронхолегеневу дисплазію. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження. При аналізі віку обстежених, з метою оптимізації репрезентативності обчислювали скорегований вік. Статистичний аналіз залежностей ознак проводили за непараметричними методами: Спірмена ( $r_s$ ), Манна-Уїтні ( $p$ ). Ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії за критерієм Фішера ( $\phi$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед 96 обстежених 56 дітей (58,3 %) було з класичною формою БЛД, 40 пацієнтів (41,6 %) – "новою" формою бронхолегеневої дисплазії. Середній скорегований вік хворих із класичною формою БЛД складав  $(5,21 \pm 4,39)$  місяців. У дітей з "новою" формою бронхолегеневої дисплазії середній скорегований вік –  $(5,562 \pm 5,83)$  місяців. У групі порівняння вік обстежених був  $(7,069 \pm 4,29)$  місяців.

Гестаційний вік при народженні дітей із класичною БЛД складав  $(30,83 \pm 3,49)$  тижнів. Діти з "новою" формою БЛД народжувались у середньому гестаційному віці  $(27,96 \pm 1,96)$  тижнів. Отримано слабку зворотну кореляцію ( $r_s = -0,333$ ) між віком матері та терміном гестації дітей з "новою" формою БЛД. Середній гестаційний вік у обстежених групи порівняння складав  $(30,91 \pm 2,63)$  тижнів.

У групі дітей із класичною формою БЛД виявлено в 1,8 раза більше пацієнтів чоловічої статі ( $p < 0,01$ ). Поділ жінок:чоловіків у хворих на “нову” форму бронхолегеневої дисплазії складав 1:1,45 ( $p < 0,01$ ). В обстежених чоловіків у групі порівняння було в 1,1 раза більше ніж жінок, що достовірно відрізняється від показників дітей із БЛД ( $p < 0,05$ ), і доводить більшу частоту формування бронхолегеневої дисплазії у пацієнтів чоловічої статі. При використанні аналізу якісних ознак виявлено, що ризик до розвитку БЛД у хлопчиків наближається до рівня значущості 1,64

( $\phi$  – емпіричне = 1,584), але не досягає достовірності ( $\phi > 0,05$ ). Отримані дані зумовлюють необхідність подальшого спостереження за гендерним ризиком формування БЛД у недоношених.

Серед соціально-біологічних чинників враховували вік матері. Так, середній вік матерів у групі з класичною БЛД складав ( $27,59 \pm 5,65$ ) років, у обстежених з “новою” БЛД – ( $29,4 \pm 5,29$ ) років, у групі порівняння – ( $25,09 \pm 3,2$ ). Діти з класичною та “новою” формами БЛД достовірно частіше народжувалися від матерів старше 35 років ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

**Таблиця 1. Порівняльний аналіз віку та наявності шкідливих звичок у матерів пацієнтів, хворих на БЛД, та в групі порівняння**

Чинники	Пацієнти з класичною БЛД	Пацієнти з “новою” БЛД	Обстежені групи порівняння	Достовірність різниць (p)	
	перша група (n=56)	друга група (n=40)	третья група (n=20)	перша група / третя група	перша група / третя група
Вік матері старше 35 років	11 (19 %)	6 (25 %)	1 (5 %)	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Вік матері молодше 18 років	3 (5,3 %)	–	–		
Вік батька старше 35 років	3 (5,3 %)	6 (25 %)	2 (10 %)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Вік батька молодше 18 років	–	–	–	–	–
Куріння під час вагітності	21 (37 %)	4 (10 %)	1 (5 %)	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Вживання алкоголю під час вагітності	12 (21 %)	–	–		

При аналізі даних анамнезу 11 матерів старше 35 років у групі пацієнтів, хворих на класичну БЛД, виявлено, що достовірно частіше, вони були мешканками мегаполісу 3 (36,3 %;  $p < 0,05$ ), порівняно з іншими представницями групи (5 матерів; 11 %). Більшість матерів старше 35 років у групі дітей із новою БЛД (6 матерів; 25%) також були мешканками мегаполісу (4; 66 %). Значно частіше матері старше 35 років у групі з “новою” БЛД були жительками міста (4 (66 %);  $p < 0,05$ ), порівняно з матерями молодшого віку (14 матерів; 41 %). Ризик народження дитини з “новою” БЛД при комбінації віку старше 35 років та мешкання у мегаполісі складав 1,69 (рівень значущості за критичними ознаками  $\phi = 1,64-2,31$  ( $\phi > 0,05$ )). Не виключний вплив даних ознак в комбінації з іншими чинниками, що потребує подальших досліджень.

Аналіз даних щодо шкідливих звичок у сім'ях дітей із класичною БЛД під час вагітності виявив, що матері старше 35 років частіше мали шкідливі звички. П'ять (45 %) із них вживали алкоголь під час вагітності. Серед інших представниць групи тільки 15,5 % (7 матерів) страждали від алкогольної залежності, що достовірно рідше ( $p < 0,01$ ). Курили 7 матерів (63,6 %) старше 35 років та 14 (31 %) жінок, які були молодшими ( $p < 0,01$ ). Ми простежили вплив сукупності чинників та розглянули ризик впливу комбінації факторів віку старше 35 років та алкогольної залежності матерів на розвиток класичної БЛД. Так, ризик розвитку класичної форми бронхолегеневої дисплазії складав 1,482, рівень значущості за критичними ознаками  $\phi = 1,64-2,31$  ( $\phi > 0,05$ ). Ризик класичної БЛД у матерів старше 35 років, які курили, складав 1,587 ( $\phi > 0,05$ ). Ризик наближається до достовірних. Дана ознака потребує подальших зі збільшеною чисельністю вибірки.

У групі дітей з “новою” БЛД тільки 4 жінки курили (10 %), що достовірно рідше, ніж в групі пацієнтів із

класичною БЛД ( $p < 0,01$ ). Серед жінок, які курили не було матерів старше 35 років. Жодна мати в групі хворих із “новою” формою БЛД не була залежна від алкоголю під час вагітності.

Таким чином, у дітей з “новою” формою БЛД, для яких характерна глибока недоношеність, помірну роль відіграє вік матері, з лінійною непрямою кореляцією. У пацієнтів із класичною БЛД більш вагомий вплив шкідливих звичок на розвиток захворювання, що в комбінації з віком матері старше 35 років може підвищувати ризик респіраторних розладів із формуванням бронхолегеневої дисплазії за рахунок слабкості центральної регуляції дихання та м'язів діафрагми.

Неповні сім'ї були у 7 (63,6 %) пацієнтів, хворих на класичну БЛД, матері яких були старше 35 років, і тільки у 13 (28 %) з інших обстежених груп ( $p < 0,01$ ). Серед дітей з “новою” БЛД 6 (15 %) були із неповноцінних сімей. Серед них не було пацієнтів, матері яких були старше 35 років.

При аналізі попередніх вагітностей виявлено, що пацієнти з класичною БЛД народжувались у середньому від ( $4,31 \pm 2,01$ ) вагітності, що достовірно частіше, ніж хворі із “новою” формою БЛД ( $p < 0,05$ ) та обстежені з групи порівняння ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Статистичний аналіз даних показав відсутність ризику БЛД та кількості вагітностей до четвертої вагітності ( $r_s = 0,188$ ) та наявність ризику формування БЛД у матерів, що мали більше 4 попередніх вагітностей – 1,76 (рівень значущості за критичними ознаками  $\phi = 1,64-2,31$  ( $\phi < 0,05$ )).

Достовірно частіше виявлено викидні у попередніх вагітностях та медичні аборти попередніх вагітностей за бажанням матері в групі дітей, хворих на класичну бронхолегеневу дисплазію ( $p < 0,05$ ). Значно нижчим був цей показник у пацієнтів з “новою” БЛД ( $p < 0,01$ ). Виявлено значний ризик виникнення класичної брон-

холегенової дисплазії у недоношеної дитини з респіраторними розладами в неонатальному періоді при наявності попередніх абортів та викиднів – 2,321 (рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  – 1,64-

2,31 ( $\varphi < 0,01$ )). Нарівні з тим, вплив попередніх абортів ( $U=0$ ;  $\varphi > 0,05$ ) та викиднів на розвиток “нової” БЛД ( $U=0,702$ ;  $\varphi > 0,05$ ).

**Таблиця 2. Порівняльний аналіз особливостей попередніх вагітностей у дітей, хворих на БЛД, та в групі порівняння (M±m)**

Чинники	Пацієнти з класичною БЛД	Пацієнти з “ною” БЛД	Обстежені групи порівняння	Достовірність різниць (p)	
	перша група (n=56)	друга група (n=40)	третья група (n=20)	перша група / третя група	перша група (n=56)
Кількість попередніх вагітностей ( $n_b$ )	4,31±2,01	2,22±1,13	2,18±0,96	p<0,05	p>0,05
Медичні аборти попередніх вагітностей за бажанням матері ( $n_a(\%)$ )*	23 (41 %)	2 (5 %)	5 (25 %)	p<0,05	p>0,05
Викидні у попередніх вагітностях ( $n_v(\%)$ )*	23 (41 %)	4 (10 %)	–	–	–
Проміжок між цією і попередньою вагітностями менший за рік ( $n_r$ )	5 (8,9 %)	3 (7,5 %)	1 (5 %)	p>0,05	p>0,05

Примітка. \* – число не відповідає кількості спостережених хворих, що пояснюється варіантом поєднання синдромів та наявністю декількох вагітностей з вказаними кінцями.

Достовірних розбіжностей у частоті коротких проміжків між даною вагітністю та захворюваністю на бронхолегеневу дисплазію виявлено не було. Батьки обстежених не мали діагностованих генетичних захворювань.

**ВИСНОВКИ 1.** Бронхолегеневу дисплазію на сучасному етапі розглядають як групу захворювань із різноманітними патофізіологічними механізмами, важливу роль у яких відводять соціально-біологічним пренатальним факторам.

2. Статистичний аналіз даних показав наявність ризику формування бронхолегенової дисплазії у матерів, які мали більше 4 попередніх вагітностей – 1,76 (рівень значущості за критичними ознаками  $\varphi$  – 1,64–2,31 ( $\varphi < 0,05$ )), що потребує використання заходів пролонгування подальших вагітностей та попередження розвитку респіраторних розладів у цих новонароджених.

3. У дітей з “ною” формою бронхолегенової дисплазії, для яких характерна глибока недоношеність, помірну роль відіграє вік матері та місце проживання, з лінійною непрямою кореляцією, що свідчить про високий ризик народження дітей з екстремально низькою та низькою масою тіла від матерів-мешканок мегаполісів старше 35 років.

4. У дітей із класичною бронхолегеновою дисплазією виявлено вагомий внесок шкідливих звичок, особливо в комбінації з віком старше 35 років. Наявність шкідливих звичок може підвищувати ризик бронхолегенової дисплазії за рахунок слабкості центральної регуляції дихання та м'язів діафрагми.

5. Неприятливі умови попередніх вагітностей (аборти та викидні), які зареєстровані, достовірно частіше у хворих із класичною бронхолегеновою дисплазією ( $\varphi < 0,01$ ), визначають ризик формування цієї форми захворювання у новонароджених.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников – М. : МДВ, 2010. – 151с.
2. Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами. – Наказ МОЗ № 484 від 21. 08. 2008.
3. Goldenberg R. L. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero. – 2008. – The Lancet. – Vol. 371. – P. 75–84.
4. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. – Наказ МОЗ № 584 від 29. 08. 2006.
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний детей. – 2009. – М., Российское респираторное общество.

Отримано 18.06.12