

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 № 15 від 30.04.2013 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.
Журнал включено до Міжнародної
наукометричної бази Google Scholar

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, 2013

- ◆ **Огляди і власні дослідження**
- ◆ **Внутрішні хвороби**
- ◆ **Хірургія**
- ◆ **Експериментальні дослідження**

2₍₇₁₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Суховолець І. О. РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ У
ВИНИКНЕННІ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА 4

Бандрівський Ю. Л. ОСТЕОТРОПНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУ-
ВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ 7

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Ярема Н. І. ЗМІНИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ
КІСТОК І ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З
ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОСТМЕНОПАУЗІ
ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МОЕКСИ-
ПРИЛОМ ТА ІНДАПАМІДОМ 9

Погорєлов В. М., Брек В. В., Мещерякова І. А.
ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ САРТАНІВ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВО-
РЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ 13

Господарський І. Я., Волинець К. В., Господар-
ська Х. О., Рега Н. І. ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ
КИСЛОТИ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С 17

Молчанова О. В. ЧАСТОТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА
УРОГЕНІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК З ГЕНІТАЛЬНИМ
ЕНДОМЕТРІОЗОМ 20

Сміян С. І., Антюк Ж. О. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
ТРИВАЛОГО ГІПОЛІПІДЕМІЧНОГО І ГІПОТЕНЗИВ-
НОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ З
ОЖИРІННЯМ 22

Присяжнюк В. П. ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
КВЕРЦЕТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО
ПОХОДЖЕННЯ 25

Гевкалюк Н. О. ЗАСТОСУВАННЯ СОЛОДКИ КОРЕНЯ
У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГРИПОЗНОГО СТОМА-
ТИТУ В ДІТЕЙ 28

Кресюн В. Й., Антоненко П. Б. ОСОБЛИВОСТІ
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЦИТОХРОМУ-450 2C19
СЕРЕД ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ 32

Гребеник М. В., Микуляк В. Р. МЕТАБОЛІЧНА
ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА:
ОБҐРУНТУВАННЯ, РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ
ЗАСТОСУВАННЯ 36

Меренцова О. О. ВМІСТ КОРОТКОЛАНЦЮГОВИХ
ЖИРНИХ КИСЛОТ У ВИПОРОЖНЕННЯХ ХВОРИХ ІЗ
СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ 39

Денефіль О. В. АДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ ДО ОРТОСТАТИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У
СТУДЕНТІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА 41

Ксьонз І. В. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ
КІСТ СЕЛЕЗІНКИ У ДІТЕЙ 44

Винничук М. О. ВПЛИВ БІОСПОРИНУ НА МІКРО-
ФЛОРУ РОТОГЛОТКИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
ЛЕГЕНЬ 49

Корнага С. І. РОЛЬ ВІДЕОТОРАКОСКОПІЇ В
ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПЛЕВРИТУ . 52

Сохор Н. Р., Шкробот С. І., Груб'як Л. М.
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
СЕРЦЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОДИНАМІЧНОГО
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ 54

Чепіль І. В. ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА ТЕРАПІЯ У
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НИРКОВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ 57

Лобода В. Ф., Добровольська Л. І. ОСОБЛИВОСТІ
КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУО-
ДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ
СОЦІОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ 59

Павлишин Г. А., Сарапук І. М. ПОКАЗНИКИ
ЕФЕКТИВНОСТІ ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ОЦІНКИ КЛІНІЧ-
НОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У
ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ 62

Вибирана Р. Й., Жулкевич І. В. ОСОБЛИВОСТІ
РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В
ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ
ЛЕЙКЕМІЮ 67

ХІРУРГІЯ

Дрижак В. І., Жулкевич І. В., Леськів І. М. СТАН
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО РАКУ
ПЕЧІНКИ 72

Стернюк Ю. М. АНАЛІЗ ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТА-
ЗУВАННЯ ЗА РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ... 74

Чурпій К. Л. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРИТО-
НІТУ 77

Смачило І. І. АРГІНІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ 79

Процайло М. Д. МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ СУГЛОБОВИХ
КОНТРАКТУР 82

Гур'єв С. О., Танасієнко П. В., Цвях А. І. ІНФЕКЦІЙНІ
УСКЛАДНЕННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІ-

СИСТЕМНИМИ ТА ПОЛІОРГАННИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ 85

Олійник О. В. СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК 88

Яшан О. І., Хоружий І. В. ІНТОКСИКАЦІЙНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРОМУ СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ 90

Гутор Н. С., Авдєєв О. В. ЗМІНИ ЗАГАЛЬНО-КЛІНІЧНИХ ТА МІСЦЕВИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АЛЬВЕОЛІТ ЩЕЛЕП 93

Запорожан С. Й. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У КРОВОТОЧИВІЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ КРОВОТЕЧІ 96

Грубар Ю. О., Грубар М. Ю., Гнатко І. В. СОНОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ НЕЗМІНЕНИХ СТРУКТУР ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА В ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ 101

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мисула І. Р., Левицький П. Р., Сван О. Б. ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОЇ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ 104

Борис Р. М., Дацко Т. В. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ 107

Шутурма О. Я. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТОВПЧАСТИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ З ОБЛЯМІВКОЮ В ЕПІТЕЛІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ 111

Романюк Т. В. МІСЦЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.. 114

Герасимець А. Ю. ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ 116

Хара М. Р., Бандрівська О. О. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЧУТЛИВОСТІ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ САМЦІВ І САМИЦЬ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ 119

Чарнош С. М. ГІПОТИРЕОЗ І СЕРЦЕВИЙ РИТМ .. 122

Салютін Р. В., Паляниця С. С., Панченко Л. А., Шаблій В. А., Лобинцева Г. С., Борис Р. М. ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ 125

Ляхович Р. М. ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КИСНЕВОГО ОБМІНУ, ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ НА ТЛІ ПОВТОРНОГО ОКСИДАНТНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ЩУРІВ 129

Ваврух П. О. ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ПРИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ 132

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.314.17-002.197-02:616.89-008.441.1

©І. О. Суховолець

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

РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ У ВИНИКНЕННІ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ У ВИНИКНЕННІ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА – У статті представлено узагальнені дані про пошкодження тканин пародонта та перебіг пародонтиту під дією стресу, а також наведено можливі механізми пошкодження та шляхи їх реалізації.

РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА – В статье представлены обобщенные данные о поражении тканей пародонта и течение пародонтита под действием стресса, а также приведены возможные механизмы повреждения и пути их реализации.

ROLE OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN THE OCCURANCE AND THE COURSE OF INFLAMMATORY-DYSTROPHIC PARODONTIUM DISEASE – Generalized data of investigations about damaging of parodontium and course of parodontitis under stress action are presented in this article. Also, possible mechanisms of damaging and ways of their realisation were under investigation.

Ключові слова: стрес, пародонтит, катехоламіни.

Ключовые слова: стресс, пародонтит, катехоламины.

Key words: stress, parodontitis, catecholamines.

За даними вчених, поширеність серед населення запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта є практично критичною та займає від 60 до 100 % у різних вікових групах. Це означає, що майже кожному другому пацієнту, який звертається за стоматологічною допомогою, буде діагностовано одне з цих захворювань. Серед цих осіб останнім часом зростає частка людей молодого, працездатного віку та дітей, що ще раз вказує на необхідність звернути увагу на пошук нових, ефективніших методів ранньої діагностики, профілактики та лікування [5, 8, 10, 11].

Основну частку серед захворювань пародонта становлять гострі та хронічні форми пародонтитів, що характеризуються значною кількістю ускладнень та можуть супроводжуватись розладами функціональності, больовими дисфункціями та складною реабілітацією пацієнтів [5, 11, 21].

Згідно з сучасними уявленнями, пародонтит – це запально-дистрофічний процес, що супроводжується деструкцією кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп. Цьому сприяють ендогенні та екзогенні чинники. До екзогенних чинників можна віднести мікробну бляшку, хронічну травму (неякісно виготовлені чи застарілі ортопедичні та ортодонтічні конструкції, нависаючі краї пломб, зникнення контактних пунктів у результаті патологічної стертості твердих тканин зубів, зміщення зуба чи його неправильне положення, травму як результат хронічного перевантаження тканин пародонта внаслідок відсутності певної групи зубів чи захворювань скронево-нижньощелепного суглоба), шкідливі звички пацієнта [5, 8, 23]. Ендо-

генні чинники – це переважно системні та супутні захворювання організму, низький рівень стоматологічної поінформованості населення та відсутність адекватної профілактики [1, 8].

Незважаючи на успіх попередніх досліджень, традиційні підходи до лікування пародонтиту, пов'язані з усуненням мікробного фактора, не завжди дають бажані результати, про що свідчить розповсюдженість та поширеність захворювань пародонта, та “омолодіння” захворювання зокрема. Це штовхає дослідників на пошук нових можливих причин розвитку запального процесу та вплив на його перебіг інших, ендогенних, факторів.

Досить часто останніми роками почали з'являтися дослідження, що стосуються впливу на організм, та пародонт зокрема, гострого та хронічного емоційного стресу.

Останніми роками кількість чинників, що можуть стресорно впливати на організм людини, суттєво зростає. Це несприятливі екологічні умови сучасного міста і нестабільність політичної ситуації в країні та економічна світова криза, що відбивається практично на кожному, забезпечуючи високий рівень тривоги стосовно матеріального та соціального забезпечення і необхідність працювати у не завжди задовільних, інколи навіть шкідливих умовах, та низька якість або ж відсутність відпочинку, гіподинамія і гіпокінезія, порушення режиму харчування, шкідливі звички. Все це створює негативний фон та умови для розвитку гострого стресорного пошкодження [6, 7, 16].

Протягом останнього десятиліття почастишали випадки стрес-індукованих міокардіопатій, відомих як міокардіопатії Такоцубо [15, 17–19, 22]. Вперше їх було описано в Японії у 1990 році та відтоді вони викликають гострий інтерес дослідників. Дана міокардіопатія виникає на тлі системної патології або хронічного стресу, коли гостра стресова реакція (внаслідок травми чи емоційного шоку – наприклад від смерті близької людини чи звільнення з роботи) провокує підвищений викид в кров катехоламінів (найчастіше адреналіну), що, разом з іншими чинниками, і призводить до руйнування міоцитів і мікрovasкулярної дисфункції, характерними рисами якої є порушення ендотеліальної вазодилатації, надмірне звуження судин і зниження перфузії міокарда.

За останніми статистичними даними, поширеність серцево-судинних захворювань та зокрема ішемічної хвороби серця та її ускладнень в Україні є надзвичайно високою, вони займають перше місце за смертністю та інвалідизацією [6, 7]. Дослідженнями останніх років доведено стійкий взаємозв'язок між ішемічною хворобою серця та хронічним генералізованим пародонтитом та,

навіть, можливість наявності пародонтиту, як фактора ризику для розвитку захворювань ССС, зокрема інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця. В пацієнтів з наявною серцево-судинною патологією запалення тканин пародонта діагностують практично у 92 % обстежених, при цьому лідирує хронічний генералізований пародонтит, перебіг якого чітко залежить від перебігу основного захворювання. В досліджуваних пацієнтів, у яких пародонтит поєднувався з серцево-судинними захворюваннями, спостерігали значне погіршення усіх показників запального та запально-деструктивного процесів, порівняно з пацієнтами, у яких пародонтит розвивався без супутньої патології [1, 3, 12, 13, 17, 20].

Вивчаючи механізм патогенної дії катехоламінів на організм, важливо враховувати основні фактори ризику для його виникнення. На сьогодні одним з найвагоміших таких факторів якраз і є стрес.

Згідно з повідомленнями іноземних колег, запропоновано декілька механізмів, що здатні пояснити патогенну дію стресу [24].

Перший реалізує себе через вплив психоемоційного стресу на центральну нервову систему за допомогою складного каскаду реакцій з активацією адреналової системи. В подальшому це призводить до пригнічення імунної системи через виснаження секреторних імуноглобулінів та функції нейтрофілів, підвищення ймовірності розвитку інфекційного процесу, що, у свою чергу, сприяє розвитку деструктивно-запальних явищ в пародонті.

Ймовірність розвитку цього патологічного шляху є обмеженою, а дані є дещо контраверсійними та потребують доопрацювання як експериментальними, так і клінічними та епідеміологічними дослідженнями.

Стрес також може генерувати шляхи, що передаються до автономної нервової системи, стимулюючи активацію катехоламінів, а згодом простагландинів і протеаз, які, у свою чергу, впливають на деструкцію тканин пародонта.

Крім цього, існує ще і непрямий вплив стресу на розвиток пародонтиту через формування шкідливих для здоров'я звичок, таких, як куріння, періодичне часте вживання алкоголю та недбале ставлення до гігієни ротової порожнини.

Дія стресу супроводжується, за даними авторів [4, 5, 14], численними мікроциркуляторними порушеннями, підвищується вміст глюкокортикоїдів, підсилюються процеси перекисного окиснення ліпідів, що призводить до прямого пошкодження тканин пародонта. Зокрема, продукти ПОЛ інгібують синтез колагену в кістковій тканині щелеп, яка згідно з думками сучасних вчених, взагалі найбільш піддатлива шкідливій дії стресу. При дослідженні виявлялося зниження показників мінералізації, що спричиняло підсилення резорбції альвеолярного відростка різних ступенів тяжкості. Найбільш виражені зміни спостерігались в кістковій тканині, що оточувала кровоносні судини.

Результати досліджень свідчать про дезорганізаційний вплив стресу на сполучнотканинну структуру пародонта, на що вказує збільшення концентрації сілових кислот, що утворюються при розпаді глікопротеїнів міжклітинного матриксу.

Також виявлено, що стрес діє імуносупресорно, знижуючи кількість інтерлейкіну-1. Також, навіть не

викликаючи даних змін відразу, хронічний стрес створює підґрунтя для їх розвитку в майбутньому. Окрім прямої, гормонозалежної дії, стрес чинить і непрямий вплив – призводить до виникнення численних парадоксів, що через скронево-нижньощелепний суглоб призводять до функціонального перевантаження тканин альвеолярного відростка та їх поступовій реорганізації і деструкції.

В умовах експерименту доведено, що гострий емоційно-больовий стрес викликає гіпокальціємію, яка, у свою чергу, призводить до остеопору. Особливо ці явища посилюються у весняний період, коли значно знижується антиоксидантний захист організму [9].

За допомогою морфологічних досліджень встановлено, що при гострому стресі в тканинах ясен виникає набряк, лейкоцитарна інфільтрація, розширення дрібних судин. Також підтверджено деструктивну дію стресу на фібробласти, що синтезують компоненти органічного матриксу та пошкодження структур, які відповідають за енергозабезпечення клітин.

Цікавими є повідомлення стосовно патогенного впливу стресу на організм тварин та, зокрема, пародонт, залежно від типологічних особливостей організму. Так, за даними Л. М. Тарасенко, Т. А. Петрушанко [9], найсприятливішими до патогенної дії стресу є тварини гальмівного типу, досить сприятливими – збудливого, а найменш – врівноваженого типу, що підтверджується відповідним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів у крові цих груп тварин.

Таким чином, очевидно, що стрес пригнічує захисні системи організму та призводить до порушення всіх обмінних процесів у ньому, що є основою для виникнення запально-дистрофічних процесів.

Вивчення його впливу на організм на макро- та мікрорівнях є необхідним для кращого розуміння причин виникнення пародонтиту, дозволить спланувати і провести ефективне лікування та забезпечити профілактику виникнення захворювань пародонта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарук Л. В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии / Л. В. Гончарук, К. Н. Косенко, С. Ф. Гончарук // Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 37–40.
2. Григорин А. С. Морфофункциональные основы воспалительных заболеваний пародонта / А. С. Григорин, О. А. Фролова // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 11–17.
3. Гросси Сара Г. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно-сосудистые заболевания / Сара Г. Гросси // Клиническая стоматология. – 2006. – № 1. – С. 40–44.
4. Губський Ю. І. Ліпопероксидація ротової рідини у хворих не генералізований пародонтит / Ю. І. Губський, А. В. Юрченко, О. В. Задорніна // Медична хімія. – 2008. – № 3. – С. 5–9.
5. Захворювання пародонта / Данилевський М. Ф., Борисенко А. В., Політун А. М., Антоненко Н. Ю. [та ін.] // Київ : Медицина, 2008.
6. Ігрунова К. М. Механізми розвитку пошкоджень серця при багаторазовому стресі та їх корекція : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2007. – 360 с.
7. Корнацький В. М. Вплив психоемоційних порушень на розвиток і перебіг серцево-судинної патології : огляд / В. М. Корнацький, І. В. Третяк // Укр. кардіолог. журнал. – 2008. – № 6. – С. 96–100.
8. Матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К., 2004.

9. Тарасенко Л. М. Стрес і пародонт / Л. М. Тарасенко, Т. А. Петрушанко // Полтава, 1999. – 192 с.
10. Терапевтическая стоматология / под ред. проф. Г. М. Барера. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 236 с.
11. Ткаченко А. Г. Особенности клинического течения, лечения и профилактики генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста (18–25 лет): автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 “Стоматология” / А. Г. Ткаченко. – К., 2006. – 20 с.
12. Ярова С. П. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на гіпертонічну хворобу / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Український стоматологічний альманах. – 2008. – № 1. – С. 11–13.
13. Ярова С. П. Структура стоматологічної патології при серцево-судинних захворюваннях / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 21–22.
14. Borrell L. N. The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: the third National Health and Nutrition Examination Survey / L. N. Borrell, B. A. Burt, R. C. Warren // Journal of periodontology. – 2006. – № 77(3). – P. 44–53.
15. Buchholz S. Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature/S. Buchholz, G. Rudan //Postgraduate Medical Journal. – 2007. – № 83(978). – P. 261–264.
16. Celeste R. K. Contextual effect of socioeconomic status influences chronic periodontitis / R. K. Celeste // The Journal of Evidence-Based Dental Practice. – 2007. – № 7(1). – P. 29–30.
17. Karnoutsos K. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: the role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies/K. Karnoutsos, P. Papastergiou, S. Stefanidis, A. Vakaloudi // Hippokratia. – 2008. – № 12(3). – P. 144
18. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy - a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning/ A. R. Lyon, P. S. Rees, S. Prasad [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc Med. – 2008. – № 5(1). – P. 22.
19. Milinis K. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology and treatment/K. Milinis, M. Fisher //Postgrad. Med. J. – 2012. – № 88(1043). – P. 530.
20. Oliveira F. J. Systemic inflammation caused by chronic periodontite in patients victims of acute ischemic heart attack/ F. J. Oliveira, R. W. Vieira // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – № 25(1). – P. 51.
21. Pihlstrom B. L. Periodontal diseases/ B. L. Pihlstrom, B. S. Michalowicz, N. W. Johnson // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 1809–1820.
22. Broken heart or takotsubo syndrome: support for the neurohumoral hypothesis of stress cardiomyopathy/G. L. Soares-Filho, R. C. Felix, J. C. Azevedo [et. al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2010. – № 34(1). – P. 247.
23. Van Dyke T. E. Risk factors for periodontitis/ T. E. Van Dyke, D. Sheilesh// J. Int. Acad. Periodontal. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 3–7.
24. Razina A. H. Perceived stress, coping styles and periodontitis: a cross cultural analysis : dyss. submitted in partial fulfillment of the requirements for PhD degree (Epidemiological science)/ A. H. Razina. – Michigan, 2007. – P. 172.

Отримано 28.03.13

ОСТЕОТРОПНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

ОСТЕОТРОПНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ – У статті наведено сучасні дані остеотропної терапії в осіб, хворих на генералізований пародонтит. Традиційне лікування генералізованого пародонтиту зводиться до ліквідації запалення у ньому шляхом усунення місцевоподразнювальних факторів та використання у складі місцевої та загальної терапії антимікробних, протизапальних, десенсибілізуювальних, імуномодельовальних, вітальних засобів; та рідше воно доповнюється засобами, що специфічно стимулюють обмінні процеси у навколорізних тканинах.

ОСТЕОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА – В статье представлены современные данные остеотропной терапии в пациентов, больных генерализованным пародонтитом. Традиционное лечение генерализованного пародонтита сводится к ликвидации воспаления в пародонте путем устранения местных факторов и использования в составе местной и общей терапии антимикробных, противовоспалительных, десенсибилизирующих, иммуномоделирующих, витальных средств; и реже оно дополняется средствами, что специфически стимулируют обменные процессы в околозубных тканях.

OSTEOTROPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS – The article adduces modern data of osteotropic therapy in patients suffering from generalized parodontitis. Traditional treatment of generalized parodontitis is to eliminate parodontal inflammation by removing factors and use in local and general therapy antimicrobial, anti-inflammatory, desensitizing, greening means, and at least it is complemented by means that specifically stimulate the metabolic processes in the tooth tissues.

Ключові слова: остеотропна терапія, генералізований пародонтит, кісткова тканина.

Ключевые слова: остеотропная терапия, генерализованный пародонтит, костная ткань.

Key words: osteotropic therapy, generalized parodontitis, bone tissue.

За даними останніх епідеміологічних досліджень, в Україні серед населення у віці 35–44 роки комплексного лікування генералізованого пародонтиту потребують (34,3±1,6) % осіб [2, 3]. Тому проблема ефективного етіопатогенетичного лікування захворювань пародонта залишається актуальною.

Традиційне лікування генералізованого пародонтиту зводиться до ліквідації запалення у пародонті шляхом усунення місцевоподразнювальних факторів та використання у складі місцевої та загальної терапії антимікробних, протизапальних, десенсибілізуювальних, імуномодельовальних, вітальних засобів; та рідше воно доповнюється засобами, що специфічно стимулюють обмінні процеси у навколорізних тканинах [1, 4].

Разом з тим, відомо, що прогностичними ознаками захворювання пародонта є дистрофічно-деструктивні зміни у кісткових тканинах, а саме, остеопороз альвеолярної кістки та, як наслідок, атрофія міжзубних перетинків [2, 3, 6, 8]. Таким чином, вищеописане лікування є симптоматичним.

Особливості морфології та фізіології кісткової тканини, що відрізняються від інших тканин пародонтального комплексу, зумовлюють безперечно необхідність застосування патогенетичної остеотропної терапії [8, 11].

На метаболізм кісткової тканини впливає багато біологічно активних з'єднань. Так, паратгормон (гормон парашитоподібних залоз) та кальцитонін (гормон щитоподібної залози) відповідають за підтримку хімічної рівноваги між мінеральними компонентами кістки та іонами кальцію і фосфату в сироватці крові. При зменшенні концентрації іонів кальцію у сироватці крові збільшується секреція паратгормону, і це, у свою чергу, призводить до збільшення кількості остеокластів і підвищення їх метаболічної активності. При підвищенні у сироватці крові вмісту іонів кальцію щитоподібна залоза починає посилено секретувати кальцитонін. Він збільшує мінералізацію кісткової тканини та зменшує кількість остеобластів у зоні дії – порушена рівновага відновлюється [10, 11].

Все частіше звертають увагу на взаємозв'язок пародонтиту із системним остеопорозом. Останній проявляється зменшенням кісткової тканини та порушеннями структури кісткової тканини всього скелета. Обидва захворювання частіше (більше 50 % випадків) починаються на 30–50 роках життя людини. Ймовірно, дистрофічно-деструктивні зміни у кістковому компоненті пародонта, прогресуючи з віком, пов'язані з системною втратою мінеральної щільності кісткової тканини та є наслідком впливу загальних для обох патологій етіопатогенетичних факторів. Більше того, якщо дивитись на зубощелепну систему, як на частину всього опорного скелета, то чинники, що викликають розвиток системного остеопорозу, без сумніву, відображаються на стані тканин пародонта [1, 3, 5, 11].

Між пародонтальним статусом і станом кісткової системи скелета при деяких захворюваннях дозволяло поповнити схеми загального лікування генералізованого пародонтиту засобами, що пригнічують резорбцію кісткової тканини (препарати кальцію, вітаміну D, кальцитоніни, біфосфонати, засоби гормональної замісної терапії) та препаратами, які стимулюють кісткоутворення (флюориди, анаболітичні стероїди).

На сьогодні цікаві результати отримано при вивченні ефективності застосування препарату “Бівалос” виробництва компанії “Servier” (Франція). Бівалос (стронцію ранелат) має унікальну здатність регенерувати кісткову тканину. Результати досліджень свідчать, що стронцію ранелат діє і на остеобласти, збільшуючи реплікацію їх попередників, і сприяє утворенню кістки *in vitro*. З іншого боку, препарат знижує рівень резорбтивних процесів у кістковій тканині. Згідно з даними клінічного застосування препарату, відбувається регенерація трабекулярної та кортикальної кістки, а вже через 1 рік лікування бівалосом, об'єм кістки достовірно збільшується на 30 % (висновки на підставі тримірних мікрокомп'ютерних томограм біопатів кісткової тканини пацієнтів) [2, 7, 20, 21].

Враховуючи центральну роль кальцитріолу при формуванні кісткової тканини та зниженні активності 1 α -гідрокси-вітаміну D₃ в пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі ендокринної патології, при проявах остеопорозу успішно застосовують активні форми вітаміну D (про-D-гормону), який не потребує метаболічної ак-

тивації у нирках. Активною формою вітаміну D є препарат "Альора D₃-Тева", якому крім остеотропного, притаманний також протизапальний ефект. Так, у дослідженнях було показано зниження концентрації фактора некрозу пухлин (ФНП-α) та інших прозапальних медіаторів, які проявляються у зниженні вираженості запального процесу та больового синдрому [2, 10, 13, 14].

При лікуванні захворювань зубоутримувальних тканин особливе місце займає реконструктивна хірургія пародонта із застосуванням різноманітних кісткових тканинних трансплантатів з метою зміцнення дії репаративних процесів [6, 17, 19]. Російські стоматологи запропонували застосування нового оптимізатора репаративної регенерації "Остеосит". Проведені дослідження довели, що застосування цього оптимізатора на хірургічному етапі комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II–III ступенів тяжкості дозволяє скоротити терміни лікування, кількість рецидивів та досягнути більш тривалої ремісії [1].

За даними дослідників [14, 21, 24], при операційному втручанні на пародонті успішно використовують трансплантат алофібробласта, висіяний на тверду мозкову оболонку (фіброласти спеціалізуються на синтезі глікозамінгліканів та колагену, які відіграють суттєву роль у процесах мінералізації кістки). За рахунок своєї еластичності трансплантат легко вкладається у ділянку на кількох зубних проміжках, заповнюючи кістковий дефект альвеолярного паростка у повному обсязі. На 7 день після втручання операційна рана епітелізувалася, а впродовж 3 місяців спостерігалася укріплення зуба в альвеолярній лунці.

В останні роки особливу увагу стоматологів привертає застосування резорбуючих мембран у комплексному лікуванні захворювань пародонта, що сприяють оптимальним умовам регенерації кісткової тканини. Така дія зумовлена трьома факторами: попередження впливу м'яких тканин на кісткову рану, утворення простору для росту кісткової тканини та наявність у їх складі компонентів, що стимулюють остеогенез [1, 6]. На даний момент для стимуляції оновлення кісткової тканини та одночасного місцевого зміцнення кісткових дефектів після хірургічних втручань рекомендовано використання ліофілізованих, формалізованих, деменералізованих, депротейнізованих препаратів кістки та хряща, брешоматеріалів, ауто трансплантатів, біопластмас, тканинних трансплантатів. Різноманітність пластичних матеріалів для реставрації альвеолярного паростка при генералізованому пародонті більшою мірою свідчить про їх недоліки, ніж про позитивні якості. Так, низька біологічна сумісність, антигенна активність, а також висока вартість та трудомісткий процес отримання та зберігання, обмежують широке застосування згаданих матеріалів у клінічній практиці [1, 6, 14].

Таким чином, разом із остеотропною терапією, яка, безумовно, показана та ефективна у певних випадках, місцева, у зв'язку із порушеннями метаболізму кісткової тканини альвеоли, рекомендується усім хворим на генералізований пародонтит. Однак необхідний диференційований підхід, залежно від ступеня тяжкості уражень тканин пародонта: при легкому та середньому ступенях достатньо консервативного лікування; тяжкий перебіг захворювання потребує додаткового хірургічного втручання з використанням остеопластичних матеріалів для заповнення кісткових дефектів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аболмасов Н. Н. Стратегия и тактика заболеваний пародонта / Н. Н. Аболмасов // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 34–39.
2. Бандрівська Н. Н. Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактика захворювань пародонта у працівників цементного виробництва : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" // Н. Н. Бандрівська. – Львів, 2010. – 16 с.
3. Бандрівський Ю. Л. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування захворювань пародонта у працівників кондитерського виробництва : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" // Ю. Л. Бандрівський. – Львів, 2012. – 17 с.
4. Борисенко А. В. Терапевтична стоматологія / А. В. Борисенко. – К. : Медицина, 2008. – 490 с.
5. Бруско А. Т. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение / А. Т. Бруско, Г. В. Гмийко. – Луганск, 2011. – 212 с.
6. Дерейко Л. В. Особливості діагностики, клініки та лікування агресивних форм пародонтитів / Л. В. Дерейко // Новини стоматології. – 2009. – № 1. – С. 6–13.
7. Клименко Ю. В. Новые подходы к лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде в практике эндокринолога / Ю. В. Клименко // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – С. 46–47.
8. Мазур И. П. Костная система и заболевания пародонта / И. П. Мазур, В. В. Поворознюк // Современная стоматология. – 2010. – № 2. – С. 32–36.
9. Мазур И. П. Порівняльна характеристика структурно-функціонального стану тканин пародонта та кісткової тканини скелета у населення різних регіонів України / І. П. Мазур // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 8, № 16. – С. 44–46.
10. Мищенко Н. С. Остеопороз и эндокринная патология: к вопросу о выборе препарата / Н. С. Мищенко // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 51.
11. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под. ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка. – Х. : Золотые страницы, 2009. – 648 с.
12. Косенко К. Н. Профилактическая гигиена полости рта / К. Н. Косенко Т. П. Терешина. – Одеса : КПОГТ, 2003 – 288 с.
13. Кундієв Ю. І. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Укр. журнл з проблем медицини праці. – 2008. – № 1. – С. 3–11.
14. Заболотний Т. Д. Лікування та профілактика захворювань пародонта : метод. вказівки / Т. Д. Заболотний, Л. В. Дерейко, О. О. Жизномірська. – Л., 2011. – 44 с.
15. Машенко И. С. Заболевания пародонта / И. С. Машенко. – Днепропетровск : Коло, 2009. – 272 с.
16. Мельничук Г. М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування: навч. посібн. / Г. М. Мельничук, М. М. Рожко. – Івано-Франківськ, 2012. – 248 с.
17. Павленко О. В. Лікувально-реабілітаційні заходи у хворих на генералізований пародонтит / О. В. Павленко, І. П. Мазур // Новини стоматології. – 2008. – № 2 (35). – С. 4–8.
18. Пародонтальні пов'язки / [С. С. Різник, Б. С. Гриник, В. С. Гріновець]. – Львів : Ліга-Прес, 2011. – 40 с.
19. Заболотний Т. Д. Фізичні методи діагностики і лікування в стоматології : метод. розр. лекції / Т. Д. Заболотний, О. І. Бумбар, А. В. Кавка. – Львів, 2004. – 40 с.
20. Шипка Г. О. Оцінка стану техногеннозміненого середовища та його вплив на показники здоров'я населення / Г. О. Шипка // Актуальні проблеми профілактичної медицини : зб. наук. праці. – Львів : Афіша, 2009. – Вип. 5. – С. 104–106.
21. Yeffcoat M. C. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss [Review] / M. C. Yeffcoat // Annals of Periodontology. – 2008. – Vol.1. – P. 312–321.
22. White S. C. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density / S. C. White, A. Taguchi, D. Kab // Osteoporos. Int. – 2005. – Vol.16. – № 3. – P. 339–346.
23. Bras Y. Mandibular atrophy and metabolic bone loss / Y. Brass // Int. J. Oral Surg. – 2005. – Vol. 14. – P. 16–21.

Отримано 18.03.13

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2-06:616.71-007.234]-02:618.173

©Н. І. Ярема

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

ЗМІНИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК І ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОСТМЕНОПАУЗІ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МОЕКСИПРИЛОМ ТА ІНДАПАМІДОМ

ЗМІНИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК І ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОСТМЕНОПАУЗІ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МОЕКСИПРИЛОМ ТА ІНДАПАМІДОМ – У 95 хворих жінок в постменопаузальному періоді з II стадією гіпертонічної хвороби і 2 та 3 ступенями АГ вивчали вплив моексиприлу та індапаміду на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) з врахуванням антигіпертензивної ефективності цих препаратів та їх впливу на варіабельність ритму серця (ВРС). Обстежені пацієнтки склали дві групи: до першої групи увійшли 38 хворих жінок, яким було призначено монотерапію моексиприлом в добовій дозі 7,5–15 мг 1 раз на добу, другу групу склали 57 пацієнток, які приймали комбіновану терапію моексиприлом в добовій дозі 7,5–15 мг та індапамідом в дозі 2,5 мг на добу. Зниження АТ до цільового рівня після проведеного лікування досягли у 65,8 % пацієнток першої групи й у 80,7 % пацієнток другої групи. Після монотерапії моексиприлом (перша група) була відмічена тенденція до покращання денситометричних показників. Комбінована терапія моексиприлом з індапамідом у пацієнток другої групи сприяла достовірному підвищенню МЩКТ. Під впливом комбінації моексиприлу з індапамідом у обстежених пацієнток спостерігалось значиме поліпшення показників ВРС.

ИЗМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С ЭС-СЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТ-МЕНОПАУЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕ-РАПИИ МОЕКСИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ – У 95 боль-ных женщин в постменопаузальном периоде со II стадией гипертонической болезни и 2 и 3 степенями АГ изучали влия-ние моексиприла и индапамида на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у больных женщин с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузальном пе-риоде с учетом антигипертензивной эффективности этих пре-паратов и их влияния на вариабельность ритма сердца (ВРС). Обследованные пациентки составили две группы: в первую группу вошли 38 больных женщин, которым проводили мо-нотерапию моексиприлом в суточной дозе 7,5–15 мг 1 раз в сутки; вторую группу составили 57 пациенток, принимав-ших комбинированную терапию моексиприлом в суточной дозе 7,5–15 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг на сутки. Сни-жения АД до целевого уровня после проведенного лечения до-стигли у 65,8 % пациенток первой группы и у 80,7 % паци-енток второй группы. После монотерапии моексиприлом (пер-вая группа) была отмечена тенденция к улучшению денситометрических показателей. Комбинированная терапия моексиприлом с индапамидом у пациенток второй группы способствовала достоверному повышению МПКТ. Под влия-нием комбинации моексиприла с индапамидом у обследо-ванных пациенток наблюдалось значимое улучшение пока-зателей ВРС.

THE INFLUENCE OF MOEXIPRIL AND INDAPAMIDE ON CHANGES OF HEART RATE VARIABILITY AND VEGETATIVE REGULATION IN FEMALE PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL PERIOD – The aim of our study was to examine the influence of Moexipril and

Indapamide on bone mineral density of female patients with essential arterial hypertension in postmenopausal period taking into account the antihypertensive efficacy of these drugs and their effects on heart rate variability. The study involved 95 women of postmenopausal period with II stage of hypertension, that is the essential hypertension of 2nd and 3rd grade of hypertension. Examined patients were divided into two groups: the first group included 38 female patients who were assigned to monotherapy by Moexipril in daily dose 7.5–15 mg 1 time per day, the second group included 57 patients who received combination therapy of Moexipril in a daily dose of 7.5–15 mg and Indapamide in a dose of 2.5 mg/day. After treatment the reduction of blood pressure to the target level in the first group was observed in the 65.8 % patients, in second group – 80.7 % patients. Moexipril monotherapy provided tendency to improving densitometric parameters. Combination therapy with Moexipril and Indapamide in postmenopausal patients with hypertension and osteoporosis caused meaningful increase of bone mineral density. Moexipril and Indapamide improved heart rate variability of examined patients.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, постменопауза, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, вегетативна регуляція, моексиприл, індапамід.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, постменопауза, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, вегетативная регуляция, моексиприл, индапамид.

Key words: essential hypertension, postmenopause, bone mineral density, osteoporosis, heart rate variability, Moexipril, Indapamide.

ВСТУП Сьогодні для практичної охорони здоров'я проблема АГ у жінок у постменопаузі є актуальною, оскільки обидва фактори – АГ і настання статевої інволюції є прогностично несприятливими чинниками, що істотно підвищують ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень [4, 8]. У багатьох жінок в цьому періоді розвиваються вазомоторні, нервово-психічні та ендокринно-обмінні порушення, що значно погіршують якість їх життя і прогноз.

Причиною, що спонукає лікарів приділяти велику увагу власне АГ у жінок в постменопаузі, є недостатня кількість даних і конкретних рекомендацій з вирішення цієї проблеми. Зокрема, є результати застосування одного з інгібіторів АПФ – моексиприлу при лікуванні АГ у жінок в постменопаузі [1]. Високу ефективність, успішність і безпеку застосування моексиприлу було виявлено у дослідженні MADAM (моксиприл як активно діючий антигіпертензивний препарат у постменопаузі), що представляє комплекс клінічних та експериментальних досліджень [3]. В результаті досліджень було виявлено, що крім антигіпертензивного ефекту, моексиприл не чинив несприятливого впливу на ліпідний і вуглеводний обмін, та зменшував резорбцію кісткової тканини, стимулювану ангіотен-

зином, тим самим сповільнюючи прогресування остеопорозу в жінок у період постменопаузи [5].

Відомо, що при прийомі тіазидних діуретиків як у чоловіків, так і у жінок покращується всмоктування кальцію в кишечнику, зменшується екскреція кальцію проксимальним відділом канальців нирок і знижується ризик розвитку остеопорозу [9]. Згідно з результатами спостережень, переломи кісток значно рідше спостерігають у хворих на АГ, які лікувались тіазидними діуретиками, порівняно з хворими, які отримували інші антигіпертензивні препарати [12]. За даними деяких авторів, у нейрогуморальній регуляції остеогенезу відіграє певну роль вегетативна нервова система. На сьогодні одним з найдоступніших та інформативних методів, що дозволяє вивчати кількісні характеристики функціонування вегетативної нервової системи, є метод вивчення варіабельності ритму серця [10].

Метою нашої роботи було вивчити вплив моексиприлу та індапаміду на мінеральну щільність кісткової тканини у хворих жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією у постменопаузальному періоді з врахуванням антигіпертензивної ефективності цих препаратів та їх впливу на варіабельність ритму серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 95 пацієнок з II стадією есенціальної АГ в постменопаузальному періоді з 2 та 3 ступенями АГ. Всім хворим проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження для верифікації діагнозу есенціальної АГ на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ (1999) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2004). Обстежені пацієнтки склали дві групи: 38 увійшли в першу і 57 – у другу групи. Хворі обох груп подібні за віком (відповідно $(52,4 \pm 2,8)$ і $(51,8 \pm 3,6)$ року і тривалістю хвороби $(9,2 \pm 2,5)$ і $(8,7 \pm 2,9)$ року. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок того ж віку. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar. Аналізували наступні показники: BMD – bone mineral density – мінеральну щільність губчатих кісток поперекового відділу хребта в г/см^2 , відносні показники T і Z у одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T – від рівня здорових молодих людей і Z – стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення кальцію (Ca) в крові проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону – імуноферментним методом. Контролювали АТ методом стандартної сфигмоманометрії за методом Короткова вранці до прийому препарату. Дослідження ВРС здійснювали за допомогою Холтерівського моніторування ЕКГ (фірми MediTech, Угорщина); визначення часових та спектральних показників серцевого ритму проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології [10]. При аналізі ВРС використовували наступні параметри: SDNN-i – стандартне відхилення інтервалів R-R, SDANN – стандартне відхилення середніх R-R-інтервалів, pNN50 – відсоток послідовних інтервалів R-R з різницею між ними більше 50 мс, а також частотні характеристики: LF – потужність спектра області низьких частот, VLF – дуже низьких

частот; HF – високих частот, LF/HF – показник симпато-парасимпатичного індексу. Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи Холтерівського моніторування Cardiotens (фірми MediTech, Угорщина). Оцінювали добовий двофазний ритм АТ за ступенем зниження систолічного АТ (САТ) в денний і нічний час з розрахунком добового індексу (ДІ).

Усіх хворих жінок в постменопаузі після відміни антигіпертензивної терапії, що не забезпечувала цільовий рівень АТ нижче 140/90 мм рт. ст., було переведено на монотерапію інгібітором АПФ моексиприлом в добовій дозі 7,5–15 мг 1 раз на добу, з врахуванням клінічних показань для призначення ІАПФ і при виявленні у них методом денситометрії зниженої МЩКТ, тобто остеопенії чи остеопорозу. Протягом 2–3 тижнів проводили корекцію дози моексиприлу для досягнення цільового рівня АТ. Пацієнтки із задовільним гіпотензивним ефектом (38 жінок) склали першу групу і продовжили монотерапію моексиприлом. Хворим жінкам, у яких антигіпертензивний ефект від моексиприлу був недостатній, до лікування додавали індапамід 2,5 мг на добу. Ці пацієнтки увійшли до другої групи (57 жінок). Дослідження виконували до і через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакета програм "STATISTICA 6.0" (Statsoft, USA). Середні значення показників представлені з їх стандартними похибками ($M \pm m$). Проводили кореляційний аналіз показників МЩКТ і ВРС. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Динаміка середніх значень АТ, за даними його реєстрації за стандартною методикою сфигмоманометрії в ранкові години до прийому препарату свідчить, що середні значення САТ і ДАТ в групі спостереження до призначення моексиприлу були відповідно: (162 ± 9) мм рт. ст. і (101 ± 4) мм рт. ст. У першій групі пацієнок, які були на монотерапії моексиприлом, через 6 місяців лікування рівень САТ знизився до (144 ± 4) мм рт. ст., ДАТ – до (91 ± 3) мм рт. ст. Антигіпертензивна ефективність монотерапії моексиприлом склала 60,6 %. Достовірних змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) в процесі монотерапії моексиприлом не спостерігали. В другій групі хворих жінок на есенціальну АГ у постменопаузі, які приймали комбіновану терапію моексиприлом та індапамідом, рівень САТ знизився до (136 ± 3) мм рт. ст., ДАТ – до (86 ± 3) мм рт. ст. Антигіпертензивна ефективність комбінованого застосування моексиприлу з індапамідом склала 72,9 %. ЧСС практично не змінилось. За даними ДМАТ, середньодобові показники САТ і ДАТ знижувались у першій групі відповідно на 14,1 і 8,2 мм рт. ст., в другій групі – на 18,3 і 10,4 мм рт. ст. Зниження САТ і ДАТ відбувалось як в спокої в нічний час, так і у денний час при виконанні звичайних для пацієнок фізичних навантажень. При цьому в пацієнок-діперів зберігся наявний у них нормальний добовий ритм АТ, а з 7 нондіперів, завдяки більш суттєвому зниженню у них САТ і ДАТ в нічний час, 3 хворих перейшли у групу діперів. У другій групі хворих наявний нормальний добовий ритм також не порушувався, а в групу діперів перей-

шли 4 хворих з 11 нон-діперів. Середні показники ступеня нічного зниження ДІ САТ після проведеного лікування склали відповідно: в першій групі ($12,5 \pm 2,1$) %, а в другій групі – ($14,0 \pm 1,8$) % порівняно з вихідним ДІ ($8,1 \pm 1,6$) %.

Вихідний середній показник МЩКТ поперекового відділу хребта в першій групі обстежених пацієнток склав ($0,912 \pm 0,027$) г/см², в другій групі – ($0,903 \pm 0,025$) г/см². Середні значення показників стандартних відхилень МЩКТ від рівня здорових молодих людей Т і від рівня здорових людей своєї вікової групи Z становили в першій групі відповідно ($-1,80 \pm 0,05$) од. і ($-1,42 \pm 0,04$) од., в другій групі ($-1,87 \pm 0,05$) од. і ($-1,46 \pm 0,04$) од. МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки у пацієнток першої групи до лікування становило ($0,869 \pm 0,023$) г/см², у другій групі – ($0,848 \pm 0,024$) г/см², показники стандартних відхилень Т і Z склали відповідно ($-1,40 \pm 0,05$) од. і ($-1,22 \pm 0,04$) од. в першій групі пацієнток та ($-1,53 \pm 0,05$) од. і ($-1,35 \pm 0,04$) од. в другій групі обстежених хворих жінок. Потрібно зауважити, що у хворих з остеопенією і остеопорозом показники МЩКТ поперекового відділу хребта були нижчими у L1 і L2 хребцях – відповідно ($0,902 \pm 0,019$) г/см² і ($0,908 \pm 0,021$) г/см² порівняно з L3 і L4 хребцями – ($0,921 \pm 0,023$) г/см² і ($0,914 \pm 0,020$) г/см². Проведений аналіз даних, за показниками МЩКТ, Т і Z свідчив про найглибші зміни у трикутнику Варда, порівняно з величиною в шийці, великому вертлюзі й загальним показником у проксимальному відділі стегнової кістки [2]. У хворих жінок з АГ та супутніми остеопенією чи остеопорозом виявлено зниження вмісту загального Са у плазмі венозної крові, найнижчим він був при остеопорозі ($2,07 \pm 0,03$) ммоль/л. Разом з тим, у цих же пацієнток в постменопаузі з АГ і супутнім остеопорозом спостерігався найвищий рівень ПТГ – (73 ± 12) нг/л і його концентрація виявилась у 2 рази більшою, ніж у контрольній групі.

У хворих жінок першої групи, які були на монотерапії миексприлом, середні значення МЩКТ поперекового відділу хребта після лікування стало ($0,955 \pm 0,018$) г/см², що свідчить про деяке покращання денситометричних показників, особливо у пацієнтів з остеопенією. У групі пацієнток, які приймали комбіновану терапію миексприлом та індапамідом, виявилось достовірне збільшення МЩКТ до ($0,982 \pm 0,016$) г/см² ($p < 0,05$). Після проведеного лікування миексприлом в першій групі хворих жінок на есенціальну АГ в постменопаузі показники Т і Z дещо зменшились, тобто спостерігалась тенденція до покращання денситометричних показників, хоча їх достовірних змін

не відбувалось. У другій групі пацієнток після комбінованого застосування миексприлу та індапаміду впродовж 6 місяців показник Т зменшився з ($-1,53 \pm 0,05$) од. до ($-1,36 \pm 0,03$) од. ($p < 0,05$), Z зменшився з ($-1,35 \pm 0,04$) од. до ($-1,21 \pm 0,03$) од. ($p < 0,05$). Відомо, що тіазидні діуретики, покращуючи всмоктування кальцію в кишечнику і знижуючи його екскрецію з сечею, попереджують розвиток вторинного гіперпаратиреозу і тим самим зумовлюють призупинення прогресування остеопорозу [11]. Згідно з отриманими нами даними, тривале застосування миексприлу значною мірою попереджує прогресування остеопорозу [6, 7]. Ймовірно, саме комбіноване застосування ІАПФ миексприлу і тіазидоподібного діуретика індапаміду спричинило достовірне підвищення МЩКТ. Показники Са і ПТГ в крові у хворих обох груп після проведеного лікування достовірно не змінились.

При визначенні середніх значень ВРС виявилось, що в обох групах пацієнток з АГ у постменопаузальному періоді більшість показників спектрального аналізу ВРС були значно нижчими порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Так, до лікування у пацієнток з АГ в обох групах відмічались низькі рівні SDANN, SDNN-і, рNN50, зниження потужності спектра HF, LF і підвищення LF/HF, що вказує на знижену варіабельність ритму і підвищений тонус симпатичної ланки ВНС у хворих жінок з есенціальною АГ в постменопаузальному періоді.

Ряд авторів також виявив порушення вегетативної регуляції у хворих з АГ: активацію симпатичної нервової системи, що на ранніх стадіях хвороби є компенсаторною реакцією і способом збереження кровообігу на достатньому рівні. На більш пізніх стадіях гіперсимпатикотонія може відігравати пошкоджувальну роль, ймовірно, через дію норадреналіну [12].

Після 6 місяців лікування у групі хворих, які приймали миексприл, виявлено достовірне підвищення SDANN на 12,6 % ($p < 0,05$), SDNN-і на 16,1 % ($p < 0,05$), рNN50 – на 35,1 % ($p < 0,05$). Спостерігалось підвищення парасимпатичної активності ВНС, що проявлялось збільшенням HF на 22,7 % ($p < 0,05$) і зниженням симпато-вагусного індексу на 23,8 % ($p < 0,05$), що свідчить про зниження симпатичного тону ВНС. У другій групі пацієнток, які отримували комбіновану терапію миексприлом та індапамідом, показники ВРС істотно змінились порівняно з вихідними даними.

Проаналізовано кореляційні зв'язки МЩКТ і показників ВРС на початку дослідження, тобто проводилось порівняння ступеня вираженості остеопорозу з параметрами ВРС у обстежених пацієнток. Виявлено

Таблиця 1. Показники ВРС у жінок з есенціальною АГ в постменопаузі

Показники ВРС	Величина показника (M±m)				
	контрольна група	до лікування		через 6 місяців	
		перша група	друга група	перша група	друга група
SDANN, мс	124,12±4,55	98,40±3,25*	95,70±4,10*	108,84±5,15*	110,75±4,28*,**
SDNN-і, мс	162,55±6,68	112,55±6,24*	116,20±5,23*	130,69±5,7*,**	134,40±5,10
PNN50, %	14,50±2,50	6,41±1,14*	6,79±1,07*	8,66±1,21*	10,53±0,82*,**
LF, мс ²	1525,0±74,5	945,5±98,4*	993,6±94,3*	1146,9±112,3*	1240±97,5*,**
HF, мс ²	930,3±64,4	577,5±73,2*	550,3±78,6*	708,9±63,4*	822,2±80,7**
LF/HF	1,4±0,2	2,1±0,2*	2,2±0,2*	1,6±0,2**	1,5±0,2**

Примітки: 1.* – достовірність різниці показників порівняно з контролем;

2) ** – достовірність різниці показників у групах пацієнток після лікування порівняно з вихідними значеннями.

кореляційні зв'язки між МЩКТ і наступними показниками ВРС: з SDNN-i – $r = 0,35$; з PNN50 – $r = 0,47$; з LF/HF – $r = -0,41$, що свідчить про підвищену активність симпатoadреналової системи при прогресуванні остеопорозу.

ВИСНОВКИ 1. При монотерапії мексиприлом спостерігається тенденція до збільшення МЩКТ у хворих жінок на есенціальну АГ із супутнім остеопорозом у постменопаузальному періоді.

2. Комбінована терапія мексиприлом та індапамідом у пацієнок з есенціальною АГ і остеопорозом сприяє достовірному підвищенню МЩКТ.

3. В обстежених пацієнок покращання показників варіабельності ритму серця і зниження активності симпатичної нервової системи під впливом мексиприлу та індапаміду відбувалось у більшій мірі, ніж при монотерапії мексиприлом.

4. Вираженість остеопорозу корелює з підвищенням симпто-вагусного індексу в жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією у постменопаузальному періоді, що свідчить про підвищену активність симпатoadреналової системи при прогресуванні остеопорозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Оцінка ефективності "Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні" за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. О. Смирнова, І. П. Кваша, А. П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6(14). – С. 51–67.
- Изменения структурно-функционального состояния костной ткани при гипертонической болезни у женщин в постменопаузе / В. В. Поворознюк, В. И. Коломиец, О. И. Нишкумай, Н. Б. Некрасова // Пробл. остеологии. – 2011. – Т. 14. – № 4. – С. 21–24.
- Кириченко А.А. Терапия мексиприлом женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и его влияние на остеопороз / А. А. Кириченко // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 34–37.
- Коваленко В. М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 3–12.
- Сравнительная эффективность и безопасность современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента мексиприла и спираприла у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом / М. В. Леонова, М. А. Демидова, А. В. Тарасов, Ю. Б. Белоусов // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 43–49.
- Насонов Е. Л. Остеопороз в практике терапевта / Е. Л. Насонов // Здоров'я України. – 2006. – № 4. – С. 978–982.
- Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленьской. – 2-е изд., перераб. и доп. (Серия "Клинические рекомендации"). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
- Свищенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є. П. Свищенко // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.
- Чазова И. Е. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 08, № 2. – С. 35–38.
- Antonio da Silva Menezes Junior. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors / Antonio da Silva Menezes Junior, Humberto Graner Moreira, Murilo Tavares Daher // Arq. Bras. Cardiol. – 2004. – Vol.83, No.2. Sao Paulo Aug.
- Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A. Burgaz, N. Orsini, S. C. Larsson, A. Wolk // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 636.
- Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension / J. M. H. Chen, B. S. Heran, J. M. Wright [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol 4. – CD007187.

Отримано 12.03.13

УДК 616.24-007.272-0361-008.9-085.225

©В. М. Погорелов, В. В. Брек, І. А. Мещерякова
Харківський національний медичний університет
Дорожня клінічна лікарня станції Харків

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ САРТАНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ САРТАНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – У 65 пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень із легеневою гіпертензією, які приймали блокатори рецепторів ангіотензину II “Телмісартан” (перша група) і “Ко-Ірбесан” (друга група), вивчали тиск у легеневій артерії, показники ліпідів і ліпопротеїдів, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміки циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. У другій групі хворих, які приймали препарат “Ко-Ірбесан”, були більш виражені позитивні клінічні та лабораторні зміни, ніж у першій групі, за винятком ліпідного обміну.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ САРТАНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ – У 65 пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких и лёгочной гипертензией, принимавших блокаторы рецепторов ангиотензина II “Телмисартан” (первая группа) и “Ко-Ирбесан” (вторая группа), изучались давление в легочной артерии, показатели липидов и липопротеидов, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамики циклических нуклеотидов и эндотелина-1. Во второй группе больных, принимающих препарат “Ко-Ирбесан”, были более выраженные положительные клинические и лабораторные изменения, чем в первой группе, за исключением липидного обмена.

COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS OF SARTANS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES – There were investigated 65 patients suffered from chronic obstructive pulmonary diseases with pulmonary hypertension treated by angiotensin receptor blockers II telmisartan (first group) and Co-Irbesartan (second group). Pulmonary hypertension, rates of lipids and lipoproteids, renin-angiotensin-aldosterone system, cyclic nucleotides and endothelin-1 were studied. More positive clinical and laboratory effects were in the second group, treated by Co-Irbesartan with the exception for lipid metabolism.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, препарати “Телмісартан”, “Ко-Ірбесан”.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания лёгких, лёгочная гипертензия, препараты “Телмисартан”, “Ко-Ирбесан”.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension, telmisartan, Co-Irbesartan.

ВСТУП В економічно розвинених країнах світу спостерігається тенденція до збільшення кількості похилих людей. Вік цих людей виступає як фактор ризику формування протягом життя метаболічних, функціональних й структурних змін в судинах та міокарді [1]. У хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) протягом деякого періоду це пов'язано з формуванням хронічного легеневого серця (ХЛС) і, особливо, з його ускладненнями [2–4]. Тобто для ХОЗЛ існує прямий зв'язок між віковими змінами, що виникали природно й характером перебігу цього захворювання. Крім того, запалення, ендотеліальна дисфункція і місцева активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) спону-

кають до розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ), що є одним із механізмів формування ХЛС [5–7].

У терапії ХОЗЛ, залежно від стадії, перебігу та активності запального процесу використовують бронхолітики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II (телмісартан, ірбесартан та інші) та, при необхідності, антимікробні засоби тощо. На тлі прийому БРА II телмісартану й ірбесартану кашель і ангіоневротичний набряк, властивий інгібіторам АПФ, практично не зустрічаються [3, 7].

“Ко-Ірбесан” – це препарат, що містить БРА II – ірбесартан і тіазидовий діуретик – гідрохлортіазид. Ірбесартан блокує всі дії ангіотензину II (АII), що забезпечує рецептор (підтип AT₁) селективної дії. Ірбесартан не пригнічує АПФ-кініназу II – фермент, який генерує АII та трансформує брадікінін у неактивні метаболіти. Ми маємо достатній досвід його використання [7], але у хворих на ХОЗЛ при формуванні ХЛС наростаюча гіперкапнія знижує периферичний судинний опір, що призводить до венозного застою й переміщення рідини з судинного русла в тканини [3–6]. При цьому зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну і підвищує секрецію вазопресину, що сприяє затримці іонів натрію і води, зменшенню діурезу та розвитку набряку в цих хворих. У зв'язку з цим, використання препарату “Ко-Ірбесан” у хворих на ХОЗЛ з ЛГ, на наш погляд, є своєчасним. Йому властива антигіпертензивна дія, так як має вазодилататорні та діуретичні властивості й розглядається багатьма авторами як препарат із серцево-судинною та нефропротекторною спрямованістю [8–10].

Метою роботи стало порівняння антигіпертензивної дії препаратів “Телмісартан” і “Ко-Ірбесан” у хворих на ХОЗЛ з ЛГ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків у 2011–2013 рр. під спостереженням перебувало 65 хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Середній вік пацієнтів склав (62±3) року. Всі хворі одержували бронхолітичні, антикоагулянтні, дезагрегантні, метаболічні лікарські засоби та БРА II – телмісартан 80 мг на добу, але пацієнти другої групи (25 чоловік) одержували замість телмісартану препарат “Ко-Ірбесан” 150 мг/12,5 мг на добу. Обидві групи хворих на ХОЗЛ з ЛГ були порівняні за статтю, віком, клініко-функціональною формою ХОЗЛ. Усім пацієнтам проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні й інструментальні методи дослідження. Систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) оцінювали за допомогою доплероЕхоКГ. Визначали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФV₁). Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО₂ і рО₂ в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1, циклічних нуклеотидів та цитокінів визначали імуноферментним методом. Вміст загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької

щільності (ЛПНЩ) визначали за А. Н. Климовим (1999) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії у всіх хворих відзначалося значне поліпшення загального стану, тобто зменшилася, а у деяких пацієнтів зникла задишка, кашель, вільно стало відходити мокротиння, що супроводжувалося збільшенням порога перенесення фізичних навантажень без помітного для хворого приросту ЧСС. Крім того, зменшувалася слабкість і нездужання. Стан компенсації супроводжувався позитивними змінами СТЛА та ЧСС як в першій, так і другій групах спостереження, але в другій групі цей показник відповідав нормі, що представлено на рисунку 1.

Позитивні зміни тиску в легеневій артерії та ЧСС супроводжувались змінами ліпідів та ліпопротеїнів, що представлено на рисунку 2.

У першій, порівняно з другою групою спостереження, проведене лікування супроводжувалося зни-

женням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, що підтверджує антиатерогенну дію телмісартану. Лікування хворих на ХОЗЛ з ЛГ другої групи не призвело до істотних змін у спектрі ліпідів і ліпопротеїнів.

Показники РАС і вміст електролітів натрію й калію в сироватці крові представлено в таблиці 1 та рисунку 3.

Зміни показників РААС на тлі проведеної терапії свідчать, що свої ефекти ці препарати реалізують через вплив на РААС, де депресорна роль АІІ є головною. Це підтверджується зниженням рівня АІІ і альдостерону як у першій, так і у другій групах спостереження. Вміст іонів натрію і калію у сироватці крові в обох групах спостереження за період стаціонарного лікування практично не змінювався.

Поліпшення клініко-функціональних проявів у хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотидів, що представлено на рисунку 4.

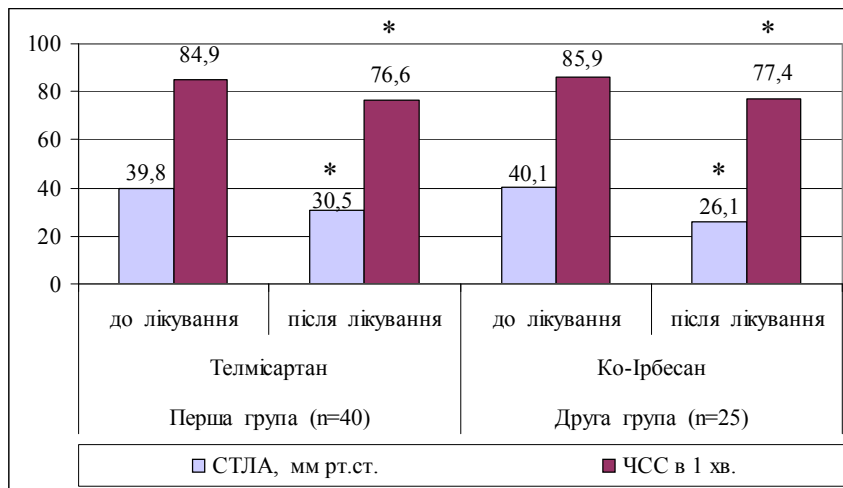


Рис. 1. Зміни СТЛА та ЧСС у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування (тут та на рисунках 2–5, в таблицях 1, 2).

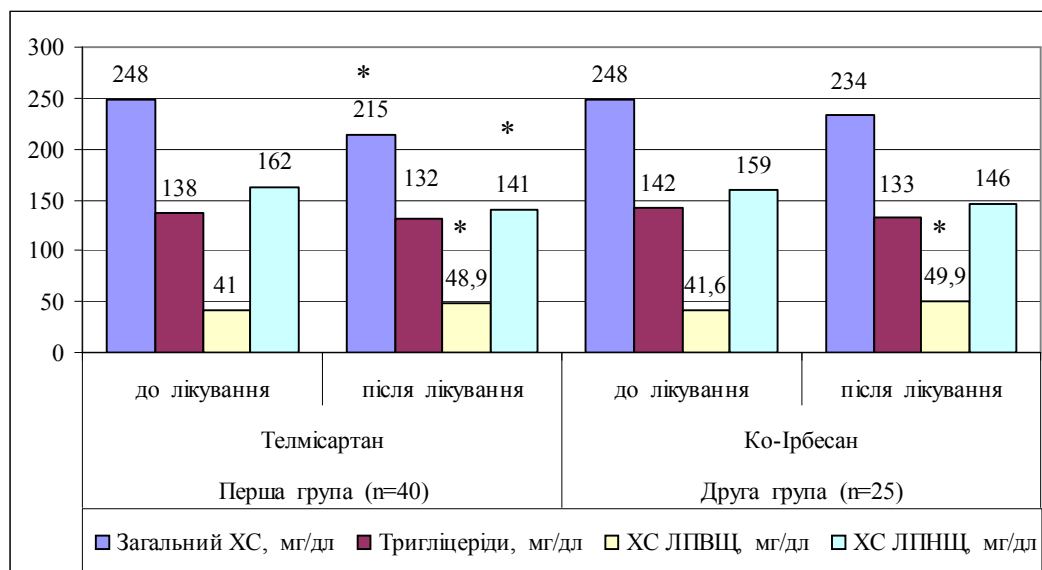


Рис. 2. Зміни вмісту ліпідів у сироватці крові в хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

Таблиця 1. Показники РААС і вміст калію й натрію у сироватці крові під впливом БРАІІ (М±m)

Показник	Перша група (n=40)		Друга група (n=25)	
	Телмісартан		Ко-Ірбесан	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ренін, нг/мл/год ⁻¹	8,42±1,14	4,22±1,10 *	7,59±1,17	4,18±1,11 *
Ангіотензин II, нг/мл	19,40±1,5	11,02±1,6 *	18,4±2,2	10,05±1,7 *
Альдостерон, нг/мл	328,0±30,6	182,9±20,5 *	313,4±21,4	202,3±33,8 *
Натрій, ммоль/л	143,5±2,2	136,1±3,60	142,6±2,3	141,8±3,24
Калій, ммоль/л	3,96±0,37	3,78±0,25	4,13±0,17	3,99±0,25

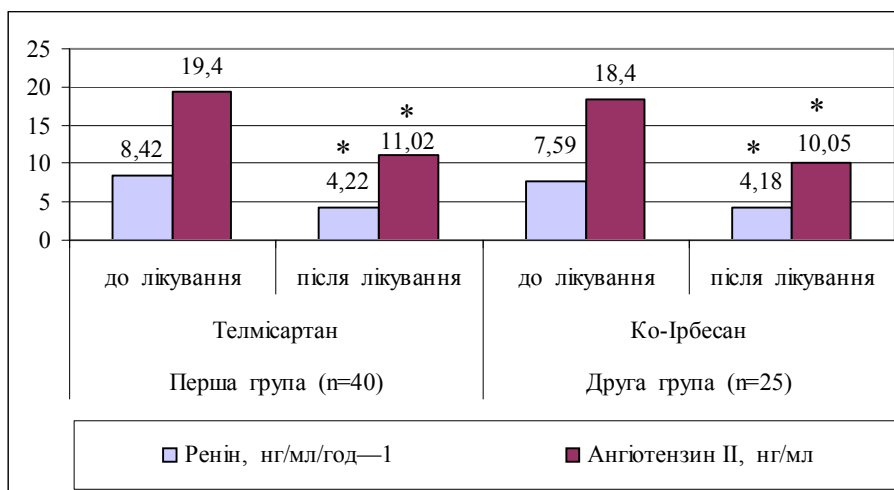


Рис. 3. Зміни показників реніну та ангіотензину II під впливом БРАІІ.

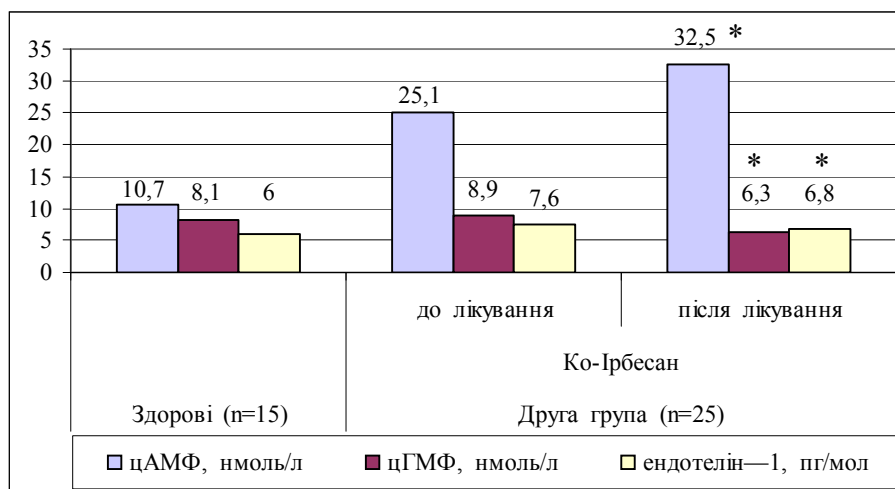


Рис. 4. Зміна стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

Таким чином, зміни стану циклічних нуклеотидів та ендотеліну-1 після проведеного лікування опосередковано підтверджують про зростання активності оксиду азоту, що викликає релаксацію судин та супроводжує зниження рівня СТЛА як у першій, так і у другій групах спостереження.

Вірогідне зменшення тиску у легеневій артерії дозволяє припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ та позитивно впливають на вентиляційну функцію бронхів і легень, що представлено в таблиці 2.

Поліпшення функції зовнішнього дихання та газового складу крові у хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалось деякими змінами цитокінового профілю, що представлено на рисунку 5.

Таким чином, наведені в таблицях та рисунках цифрові дані свідчать, що препарати "Телмісартан" і "Ко-Ірбесан" свій вплив реалізують через механізми РААС, циклічних нуклеотидів, ендотеліну, що сприяло відновленню функції ендотелію і зниженню тиску в легеневій артерії у хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Ці гемодинамічні та метаболічні зміни сприяли пригніченню

Таблиця 2. Показники ОФВ₁ і газового складу крові у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ (М±m)

Показник	Перша група (n=40)		Друга група (n=25)	
	Телмісартан		Ко-Ірбесан	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОФВ ₁ , % до належного	50,9±2,43	69,5±2,24 *	50,2±3,17	71,3±2,82 *
PO ₂ , мм рт. ст.	70,4±5,15	81,2±3,32 *	66,1±3,28	82,5±3,52 *
PCO ₂ , мм рт. ст.	41,0±2,45	37,2±2,41	40,8±2,08	30,4±2,19

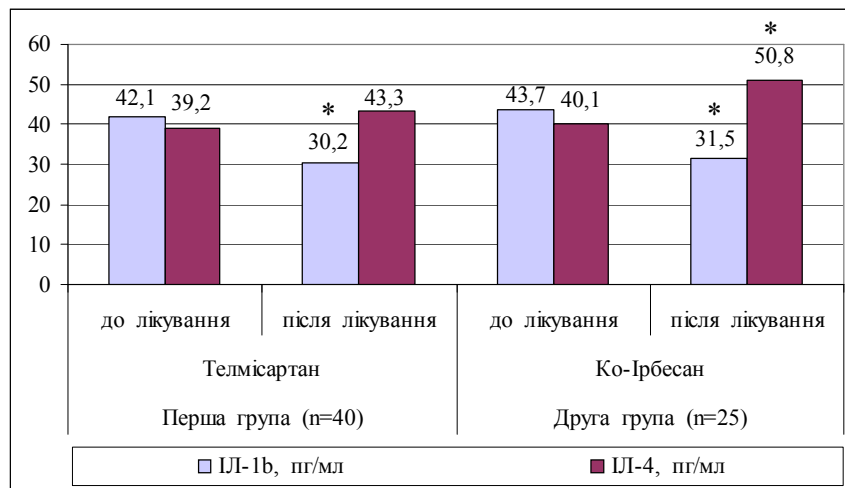


Рис. 5. Зміни цитокінів у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

активності запалення та поліпшенню функції бронхів. Про це свідчать показники цитокінового профілю.

ВИСНОВКИ 1. Застосування препаратів “Телмісартан” і “Ко-Ірбесан”, що містять БРАІІ, у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалося зниженням тиску в легеневій артерії та поліпшенням клінічних проявів цього захворювання.

2. Зазначені позитивні клінічні та гуморальні зміни створюють позитивні умови для більш якісного функціонування серцево-судинної і дихальної систем у хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Все це гальмує процес формування ХЛС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest*. – 2005. – № 128 (4). – P. 2640–2646.
- Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study / V. Peinado, S. Santos, J. Ramirez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 20. – P. 332–338.
- Погорелов В. М. Серцева недостатність у хворих з хронічним легеневим серцем і її терапія / В. М. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова [та ін.] // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 126–128.
- Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // *Circulation*. – 2002. – № 105 (16). – P. 1890–1896.
- Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 47 (12). – P. 2554–2560.
- Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation*. – 2003. – № 107 (11). – P. 1514–1519.
- Погорелов В. Н. Влияние ирбесартана на геморенальные показатели и вентиляционную функцию лёгких у больных с нефрогенной гипертензией / В. Н. Погорелов, И. К. Латогуз, О. Д. Кучеренко [и др.] // *Врачебная практика*. – 2001. – № 2. – С. 70–75.
- Сиренко Ю. Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов / Ю. Н. Сиренко // *Здоров'я України*. – 2012. – С. 49–50.
- Денисова С. В. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С. В. Денисова, І. О. Ярошенко, В. М. Погорелов [та ін.] // *Медицина транспорту України*. – 2009. – № 2 (30). – С. 43–46.
- Погорелов В. Н. Влияние торасемида, используемого в комплексной терапии, на нефрогенную гипертензию у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В. Н. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая медицина*. – 2012. – № 3 (56). – С. 124–128.

Отримано 04.04.13

УДК 616.153.96-092:612.592

©І. Я. Господарський, К. В. Волинець, Х. О. Господарська, Н.І. Рега
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”

ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С – Досліджено вплив препарату урсодезоксихолової кислоти на продукцію цитокінів у хворих на хронічний гепатит С. Виявлено регулювальну дію медикаменту на цитокіновий баланс у таких пацієнтів. Максимально виражений ефект засобу проявився у хворих із супутньою кріопатією 2-го типу.

ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ БАЛАНС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С – Исследовано влияние препарата урсодезоксихоловой кислоты на продукцию цитокинов у больных хроническим гепатитом С. Выявлено регулирующее действие медикамента на цитокіновий баланс у таких пациентов. Максимально выраженный эффект средства проявился в больных с сопутствующей криопатией 2-го типа.

THE INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON CYTOKINE BALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C – A studying of ursodeoxycholic acid medicine influence on cytokine production in patients with chronic hepatitis C was performed. Regulatory action of the medicine on cytokine balance was revealed. The medicine had maximal effect in the patients with 2nd type accompanying cryopathy.

Ключові слова: хронічний гепатит С, кріопатія, цитокіни, урсодезоксихолева кислота.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криопатия, цитокины, урсодезоксихоловая кислота.

Key words: chronic viral hepatitis C, cryopathy, cytokines, ursodeoxycholic acid.

ВСТУП У дослідженнях останніх років виявлено опосередковані імунотропні ефекти препаратів жовчних кислот, їх вплив на процеси холестази і цитолізу, антифібротичну й антиапоптотичну дії [1–3]. Попередні роботи свідчили про оптимізуючий вплив урсодезоксихолової кислоти (УДХК) на протівірусну та імунотропну дії препаратів інтерферону при їх комбінованому застосуванні [4]. Лише нещодавно підтверджено самостійний імунорегулювальний вплив цих засобів [3].

Саме цей аспект заслуговує на більш детальну увагу та подальше вивчення. Серед імунотропних ефектів УДХК – блокування гіперекспресії молекул HLA I на гепатоцитах, а також – аномальної експресії молекул HLA II на епітелії жовчних проток. За рахунок цього гальмується автоімунна відповідь цитотоксичних Т-лімфоцитів і NK-клітин проти структур печінки [3]. Інший аспект імунотропного впливу УДХК – регуляція синтезу про- і протизапальних цитокінів, медіаторів запалення (на кшталт простагландину Е тощо). Так, є публікації, що свідчать про пригнічення синтезу ІЛ-4, підвищення вироблення інтерлейкіну (ІЛ-2), інтерферону- α (ІФН- α) і туморонекротичного фактора- α (ТНФ- α), змінюючи при цьому співвідношення медіаторів Т-хелперів на користь субпопуляції 1-го типу [5].

На жаль, у дослідженнях останніх років немає одностайності щодо впливу препаратів жовчних кислот на

вироблення і баланс цитокінів. Так, є дані про пригнічення синтезу ІФН- α в мононуклеарних клітинах периферичної крові, а також – про збільшення продукції ІЛ-4 і 5 під впливом УДХК [6]. Більшість дослідників сходиться на думці, що її вплив залежить від початкового стану імунної системи на момент застосування: УДХК підвищувала вміст ІФН- α у мононуклеарах хворих на первинний біліарний цироз, але практично не впливала на його рівень у здорових людей та у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Підвищуючи вміст ІЛ-4 і 5 при автоімунному гепатиті, препарат не змінював його у здорових і у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією [5, 6].

Є навіть дані про те, що застосування УДХК впливало на експресію рецептора ІЛ-28b у потенційних нон-респондерів за цією ознакою [6].

З урахуванням сказаного вище, доцільно було б вивчити вплив УДХК на клінічний перебіг і цитокіновий баланс у хворих на ХГС з урахуванням факторів, які значною мірою впливають на формування імунної відповіді та продукцію інтерлейкінів. Одним з найважливіших таких чинників є також наявність кріоглобулінемії (КГЕ) та її тип [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення впливу УДХК на клінічний перебіг і цитокіновий баланс у хворих ми обстежили 66 хворих на ХГС. Тривалість гепатиту в них була від 1 до 8 років. У дослідження не включали пацієнтів з супутньою HBV-інфекцією, ураженням печінки алкогольної етіології, а також із симптомами цирозу печінки. Маркери HCV визначали імуноферментним методом, HCV-RНК – у полімеразній ланцюговій реакції. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовували методику [8], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. Урсодезоксихолєву кислоту (урсофальк) призначали по 25 мг/кг маси тіла протягом 2 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При обстеженні у хворих на ХГС спостерігали значне зменшення продукції ІЛ-2 та ІФН- α , порівняно з показниками у практично здорових донорів крові (р<0,05). Натомість показники ІЛ-4, ІЛ-6 і ТНФ- α були достовірно підвищеними (р<0,05). Перелічені зміни свідчать про зниження рівня цитокінів, асоційованих з Т-хелпер-1-імунною відповіддю (ІЛ-2, ІФН- α), на тлі наростання тих, які зв'язані з активністю Т-хелперів 2-го типу (табл. 1). Отримані результати вказують на домінування активності Т-хелперів 2-го типу, що зумовлює не ефективний вірусний захист і призводить до хронізації інфекції. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень [5]. Окрім того, у хворих на ХГС була достовірно знижена продукція інтерферону.

У пацієнтів з кріопатією 2-го типу перелічені зміни були виражені значно сильніше, а дисбаланс цитокінів

Таблиця 1. Динаміка вмісту цитокінів протягом 2 місяців лікування УДХК

Група	ІЛ-2, пг/мл		ІЛ-4, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ТНФ- α , пг/мл		ІФН- α , МО/мл	
	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
Перша (n=20)	72,2 $\pm$ 2,3	90,2 $\pm$ 4,9*	64,2 $\pm$ 2,5	50,7 $\pm$ 2,6*	8,9 $\pm$ 1,2	8,6 $\pm$ 0,7	75,0 $\pm$ 2,8	32,2 $\pm$ 2,1*	19,2 $\pm$ 1,2	24,4 $\pm$ 0,8*
Друга (n=21)	60,1 $\pm$ 4,8*	132,2 $\pm$ 7,2**	88,9 $\pm$ 4,1*	52,7 $\pm$ 2,0*	12,7 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,3*	89,3 $\pm$ 1,6*	32,1 $\pm$ 2,0*	16,7 $\pm$ 1,8	29,8 $\pm$ 0,9*
Третя (n=25)	112,2 $\pm$ 9,8*	116,2 $\pm$ 7,8	36,3 $\pm$ 2,8*	34,1 $\pm$ 3,8**	18,6 $\pm$ 0,8*	18,2 $\pm$ 0,6*	46,7 $\pm$ 3,4*	42,1 $\pm$ 4,2*	25,6 $\pm$ 2,1*	27,1 $\pm$ 3,1
Донори	192,2 $\pm$ 10,1		10,4 $\pm$ 1,2		5,4 $\pm$ 1,4		21,2 $\pm$ 1,8		35,6 $\pm$ 2,2	

Примітки: 1) * – достовірність різниці з показником до лікування ($p < 0,05$);2) * – достовірність різниці з показником у другій групі ($p < 0,05$).

– значно глибшим (табл. 2). З урахуванням отриманих показників можна пояснити більш глибокі зміни в роботі імунної системи таких хворих, порівняно з пацієнтами без супутньої КГЕ, а також швидший розвиток у них цирозу печінки [9].

Разом з тим, за наявності КГЕ 3-го типу спостерігали найменш виражені зміни показників досліджуваних цитокінів і менш глибокий дисбаланс порівняно з пацієнтами без супутньої кріопатії. Це узгоджується з даними інших робіт [5] і наших попередніх досліджень [10], які свідчать про менш виражені зміни показників імунної відповіді та біохімічних показників функції печінки, значно меншу ймовірність розвитку цирозу. Рівень інтерферону в таких пацієнтів був найвищим серед усіх обстежуваних. Але при цьому у хворих із супутньою кріопатією 3-го типу відмічено найвищі серед обстежуваних груп показники ІЛ-6, що за свідченнями інших дослідників [11], пов'язано з розвитком позапечінкових ускладнень.

Прийом УДХК у хворих на ХГС значною мірою усував цитокіновий дисбаланс (табл. 2), проте не відновлював вмісту жодного з досліджуваних цитокінів до

нормальних показників. Застосування УДХК сприяло зниженню вмісту Т-хелпер-2-асоційованих цитокінів і наростанню – Т-хелпер-1-асоційованих імунорегуляторів. Усі перелічені зміни (окрім рівня ІЛ-6) були достовірними ($p < 0,05$). У хворих із супутньою кріопатією 2-го типу лікувальний ефект УДХК був більш вираженим, а зміни концентрації цитокінів більш глибокими ($p < 0,05$). Під впливом терапії в обстежуваних з 2 типом кріопатії збільшився рівень ендogenous інтерферону. На противагу цьому, при кріопатії 3-го типу ефект УДХК був мінімальним, а після 2-місячного курсу лікування не відмічено достовірних змін у концентрації цитокінів.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновки про цитокінорегулювальний вплив УДХК. Її корегуючий ефект на баланс цитокінів максимальний у випадках найглибшого його порушення, а також у випадках найбільш вираженого домінування активності Т-хелперів 2-го типу, тобто у пацієнтів з кріопатією 2-го типу. У випадку кріопатії 3-го типу цитокіновий дисбаланс був найменш вираженим, а регулювальний вплив УДХК – мінімальним.

Таблиця 2. Динаміка балансу цитокінів протягом 2 місяців лікування УДХК

Група	ІЛ-2/ІЛ-4		ТНФ- α /ІФН- α	
	до	після	до	після
Перша (n=20)	1,1 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1*	3,9 $\pm$ 0,4*	1,3 $\pm$ 0,1*
Друга (n=21)	0,7 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1*	5,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,1*
Третя (n=25)	3,1 $\pm$ 0,2*	3,4 $\pm$ 0,2*	1,8 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,1
Донори	18,4 $\pm$ 0,4		0,6 $\pm$ 0,1	

Примітки: 1) * – достовірність різниці з показником до лікування ($p < 0,05$);2) * – достовірність різниці з показником у другій групі ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування УДХК сприяє відновленню цитокінового балансу у хворих на ХГС, сприяючи збільшенню рівня Т-хелпер-1-цитокінів у випадку зниження їх продукції, і зменшенню – Т-хелпер-2-цитокінів при підвищеному їх рівні.

ВИСНОВКИ 1. Призначення УДХК забезпечує збільшення рівня Т-хелпер-1-цитокінів у випадку зниження їх продукції, і зменшення – Т-хелпер-2-цитокінів при підвищеному їх рівні.

2. Застосування препарату сприяє відновленню цитокінового балансу в пацієнтів з ХГС.

3. Максимальний цитокінорегулювальний ефект УДХК проявляє у пацієнтів з кріопатією 2-го типу.

4. Імунотропний вплив УДХК у хворих на ХГС без супутньої кріопатії менш виражений.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворожбит О. Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. Б. Ворожбит. – К., 2006. – 20 с.
2. Scholtes C. Enhancement of genotype 1 hepatitis C virus replication by bile acids through FXR / C. Scholtes, O. Diaz, V. Icard // J. Hepatol. – 2008. – N 48(2). – P. 192–199.
3. Patton J. B. Bile Acids Promote HCV Replication through the EGFR/ERK Pathway in Replicon-Harboring Cells / J. B. Patton, D. George, K. O. Chang // Intervirology. – 2011. – N 54. – P. 339–348.
4. Combined treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha and taurodeoxycholic acid / M. Angelico, C. Gandin, C. Del Vecchio [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 23. – P. 61–68.
5. Цитокины мононуклеарных клеток в эффектах урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных болезнях пе-

- чени / А. В. Ягода, Н. И. Гейвандова, Н. Д. Селезнева // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. В колопрокт. – 1999. – № 6. – С. 37–40.
6. Cieñła A. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C / A. Cieñła, M. Bocińska-Jasik, I. Sobczyk-Krupiarz // World. J. Gastroenterol. – 2012 – Vol. 21, N. 18(35). – P. 4892–4897.
7. Вермель А. Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А. Е. Вермель // Клин. Мед. – 2000. – № 12. – С. 14–19.
8. Господарський І. Я. Спосіб діагностики кріоглобулінемії. – Деклараційний патент на корисну модель // 2005. – Бюл. № 9.
9. Pellicano R. Epatopatia cronica da HCV e crioglobulinemia. Lo spettro clinico associato / R. Pellicano, N. Leone, I. A. Maiocco // Minerva Med. – 2009. – Vol. 90, N 1–2. – P. 1–5.
10. Господарський І. Я. Кріопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С / І. Я. Господарський // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 4. – С. 46–48.
11. Шульпекова Ю. О. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1-3-ростковой цитопенией в крови / Ю. О. Шульпекова, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. и колопрокт. – 2001. – № 6. – С. 58–64.

Отримано 11.02.13

ЧАСТОТА ЗАХВОРЮВАНOSTI НА УРОГЕНІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК З ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

ЧАСТОТА ЗАХВОРЮВАНOSTI НА УРОГЕНІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК З ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ – Проведено аналіз частоти урогенітальних інфекцій при генітальному ендометріозі у жінок репродуктивного віку, які перебували на лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні (ЛОКЛ) за період 2003–2012 рр. Встановлено, що перенесені малосимптомні урогенітальні інфекції ускладнюють перебіг генітального ендометріозу та погіршують больові відчуття пацієнток, особливо у випадках хронізації інфекційного процесу.

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ У ЖЕНЩИН С ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ – Проведен аналіз частоти урогенітальних інфекцій при генітальному ендометріозі у жінок репродуктивного віку, які перебували на лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні (ЛОКЛ) за період 2003–2012 гг. Установлено, что перенесенные малосимптомные урогенитальные инфекции осложняют течение генитального эндометриоза и ухудшают болевые ощущения пациенток, особенно в случаях хронизации инфекционного процесса.

THE FREQUENCY OF UROGENITAL INFECTIONS IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS – The analysis of the frequency of urogenital infections for women with genital endometriosis in the reproductive age who were treated at the Lviv Regional Clinical Hospital for the period of 2003–2012 was made. It was found out that the transferred tract infections complicate the endometriosis and increase the pain of patients especially in cases of chronic infection.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, теорія порушення імунітету, урогенітальні інфекції.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, теория нарушения иммунитета, урогенитальные инфекции.

Key words: genital endometriosis, urogenital infections, theory of immune disorders.

ВСТУП Ендометріоз – патологічний процес, що характеризується доброякісним розростанням тканини, морфологічно і функціонально подібної до слизової оболонки тіла матки (ендометрію), за межами її звичайного розташування. Знаходячись у місцях з незвичним мікрооточенням, тканина росте, зберігаючи гормональну активність, проходить циклічні перетворення та призводить до порушення анатомічної та функціональної цілості органів і тканин. Вогнища ендометріозу – кістозні утворення, заповнені щільною масою “шоколадного” кольору, або невеликі інфільтрати. У такій слизовій тканині є цитогенна строма та залозисті елементи, порожнини яких вистелені однорядним циліндричним або кубічним епітелієм, а у випадку атрофії останнього – фіброзною тканиною; співвідношення залозистих елементів і строми може бути різним. Перебіг захворювання – довготривалий, зі схильністю до рецидивів. Клінічна картина ендометріозу в багатьох випадках залежить від локалізації, форми та розповсюдження патологічного процесу.

Існує багато теорій виникнення ендометріозу, в яких робиться спроба пояснити походження цього захворювання. На сьогодні їх налічують 34, а одне з

лідуючих місць займає теорія порушення імунітету. Вперше гіпотеза про імунне походження ендометріозу була висунута С. Рореско, V. Jonesco (1975), які припускали можливість розвитку ендометріозу лише в умовах змін місцевого імунітету. Вони вважали, що за умов нормального імунного статусу блукаючі елементи ендометрію повинні лізуватися. Цю теорію підтримали вчені з Харкова [1, 2], які розробляють концепцію розвитку генітального ендометріозу з позиції порушень у місцевому імунному гомеостазі. Згідно з цією теорією виникнення генітального ендометріозу пов'язано з порушенням перш за все місцевих імунних реакцій, а саме: вмісту в перитонеальній рідині макрофагів, Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, цитотоксичної активності NK-клітин, вмісту окремих класів імуноглобулінів, антиендометріальних антитіл тощо.

На сьогодні велику увагу приділяють змінам імунного статусу в пацієнток з ендометріозом (зниження активності Т-клітинного імунітету, підвищення активності В-лімфатичної системи зі збільшенням кількості IgG та IgA, поява аутоантитіл у субстратах ендометріюїдних вогнищ), що свідчить про імунологічну залежність захворювання. Встановлено, що активність жіночої імунної системи великою мірою залежить від коливань рівня статевих і гонадотропних гормонів. Дослідження Н. Старцевої (1997) [3] довели наявність чіткої залежності активності імунітету від фаз менструального циклу, концентрації прогестерону, естрогенів, тестостерону. Автор вважає, що у патогенезі ендометріозу велика роль належить дефіциту та пригніченню функції імуномодуляторних Т-супресорних клітин, які призводять до порушення проліферації ендометріальних клітин. Але стверджувати тезу лише про пригнічення імунітету в жінок з ендометріозом не зовсім правильно. Швидше за все зміни, що спостерігаються при цьому захворюванні, свідчать про напруження імунітету, вплив якого спрямований на локалізацію процесу. Та у випадках, коли захисних сил недостатньо, спостерігається активізація ендометріозу. У сучасних дослідженнях [4, 5] дедалі частіше з'являються повідомлення про зміни імунної системи у жінок з ендометріозом, що дозволяє і далі наполягати на існуванні імунної концепції цього захворювання. Саме ця гіпотеза дозволяє пояснити той факт, що генітальний ендометріоз часто супроводжують супутні патології статевих органів – специфічні та неспецифічні, діючи за принципом взаємообтяження.

Хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмоз, цитомегаловірус, токсоплазмоз, гарднерельоз, герпес-вірус HSV-2 – це основний перелік урогенітальних інфекцій, які визначають у жінок репродуктивного віку методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Метою дослідження було провести аналіз частоти урогенітальних інфекцій при генітальному ендометріозі у жінок репродуктивного

віку, які перебували на лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні (ЛОКЛ) за період 2003–2012 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми провели ретроспективне дослідження 90 історій хвороб жінок з генітальним ендометріозом. Середній вік пацієнток склав $(38,26 \pm 9,4)$ року. Урогенітальні інфекції відзначено в 27,3 % випадків. У розділі перенесених гінекологічних захворювань вказана частота вищенаведених патологій складала 1–3 випадки за життя. Такі низькі відсоткові межі та невисока частота захворювання пояснюється не рутинним обстеженням пацієнток з генітальним ендометріозом на урогенітальні інфекції. Другим етапом нашого дослідження стало анкетування-листування з пацієнтками. Важливо зазначити, що відсоткові межі виявлення урогенітальних інфекцій значно зросли – майже до 40 %. Частота перенесення цих патологій склала від 2 разів за життя, в структурі домінували уреapлазмоз (12,1 %) та гарднерельоз (24,3 %). Варто зазначити, що частота захворювання на урогенітальні інфекції зростала з 2003 року та досягла максимуму в 2010 році (патологію зафіксовано майже у 80 % випадків). Таке зростання відсоткових меж можна пояснити тенденцією до омолодження ендометріозу, адже, якщо середній вік хворих у 2003 році склав 38,3 року, то у 2010 році становив вже 32,5 року. За допомогою запропонованої пацієнткам шкали оцінки больових відчуттів, ми відзначили, що у жінок із поєднанням ендометріозу та урогенітальних інфекцій больовий синдром був інтенсивнішим (порівняно з пацієнтка-

ми, які страждали лише від генітального ендометріозу), що підтверджує своєрідний факт взаємообтяження. Жінки характеризували біль як відчуття середньої (4–7 балів) та значної інтенсивності (8–10 балів).

ВИСНОВОК Перенесені малосимптомні урогенітальні інфекції ускладнюють перебіг генітального ендометріозу та погіршують больові відчуття, особливо у випадках хронізації інфекційного процесу.

Перспективи подальших досліджень Необхідним видається детекція урогенітальних інфекцій у жінок з генітальним ендометріозом, особливо молодого віку. Вчасне виявлення та адекватне лікування дозволить покращити стан таких пацієнток.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Потапова Л. В. Характер местной иммунной реакции у больных с “малыми” формами генитального эндометриоза / Л. В. Потапова, О. П. Липко, И. Н. Щербина // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – № 4. – С. 173–174.
2. Роль нарушения клеточного метаболизма Ca^{2+} в развитии эндометриоза / И. А. Щербина, Л. В. Потапова, О. П. Липко, И. Н. Щербина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів. – К. : “Інтермед”, 2002. – С. 256–259.
3. Старцева Н. В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации (вопросы патогенеза, диагностики и лечения) / Н. В. Старцева. – Пермь, 1997. – 179 с.
4. Баскаков В. П. Эндометриодная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. – СПб. : ООО “Изд-во Н-Л”, 2000. – 452 с.
5. Вдовиченко Ю. П. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза / Ю. П. Вдовиченко, П. Н. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3. – С. 72–76.

Отримано 04.04.13

УДК 616.153.857+616.002.78+616.12-008.331.1+616-056.52+ 616.37-008.64]:614.23-055.5/.7(048.8)

©С. І. Сміян, Ж. О. Антюк

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

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРИВАЛОГО ГІПОЛІПІДЕМІЧНОГО І ГІПОТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ З ОЖИРІННЯМ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТРИВАЛОГО ГІПОЛІПІДЕМІЧНОГО І ГІПОТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ З ОЖИРІННЯМ – Проведено порівняльну оцінку ефективності тривалого (протягом 3 і 36 місяців) лікування хворих на ожиріння і подагру з використанням телмісартану з гіпотензивною і фенофібрату з гіполіпідемічною метою на підставі вивчення поширеності факторів серцево-судинного ризику і динаміки складових його показників, таких, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, а також рівня сечової кислоти і СРП. Показана необхідність тривалого застосування запропонованої терапії, що виявило за цей час стабільний ефект за показниками, які вивчали, і відсутність коронарних подій та інсультів у даній когорті пацієнтів на відміну від хворих, які за різних обставин припинили лікування.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО И ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ И ПОДАГРОЙ – Проведена сравнительная оценка эффективности длительного (на протяжении 3 и 36 месяцев) лечения больных ожирением и подагрой с использованием телмисартана с гипотензивной и фенофибрата с гиполлипидемической целью на основании изучения распространенности факторов сердечно-сосудистого риска и динамики составительных его показателей, таких, как артериальная гипертензия, дислипидемия, а также уровня мочевой кислоты и СРП. Показана необходимость длительного применения предложенной терапии, которая показала за это время стабильный эффект по показателям, которые изучались, отсутствие коронарных происшествий и инсультов в данной группе пациентов в отличие от тех больных, которые по разным обстоятельствам остановили лечение.

EFFECTIVENESS ASSESSMENT OF LONG-TERM HYPOLIPIDEMIC AND HYPOTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH GOUT WITH OBESITY – Comparative assessment of the effectiveness of long-term (for 3 and 36 months) treatment of adiposity and gout using telmisartan with hypertensive aim and fenofibrate with lipid-lowering aim is made on the grounds of studying of the prevalence of factors of cardiovascular risk and the dynamics of the constituents of its indicators such as arterial hypertension, dyslipidemia as well as the level of uric acid and C-reactive protein. The necessity of long-term use of the proposed therapy is shown which during this time proved to have stable effect on indicators that were studied and the absence of coronary events and strokes in this cohort of patients as opposed to patients who due to different circumstances discontinued treatment.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, фенофібрат, телмісартан.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, фенофибрат, телмисартан.

Key words: gout, hyperuricemia, diposity, arterial hypertension, dyslipidemia, fenofibrate, telmisartan.

ВСТУП За даними ВООЗ, більше 4 % населення земної кулі страждає від різних захворювань суглобів та хребта, 10 % причин інвалідизації пов'язано з ревматичними захворюваннями, серед яких подагра займає одне з провідних місць. Захворюваність на подагру серед чоловічого населення за останні два десятиліття повільно зростає. У країнах Західної Європи

на подагру хворіє до 2 % чоловічого населення, а серед чоловіків старше 55 років – близько 6 %. Серед основних причин смерті хворих на подагру, крім хронічної ниркової недостатності (за різними оцінками від 25 до 41 %), є кардіальні й мозкові судинні катастрофи, прогресуючі форми ІХС, хронічна серцева недостатність [1]. Водночас при розвитку ХНН при подагричній нефропатії до 50 % хворих помирає від кардіоваскулярних причин. Вважається, що ураження серцево-судинної системи виникає приблизно у 50 % хворих зі звичайним перебігом подагри в перші 6–10 років з моменту дебюту захворювання, а метаболічний синдром, однією із складових якого є дисліпідемія, розвивається, за даними різних авторів, у 25–60 % хворих на подагру [2]. Тип ліпідемії впливає на форму суглобового синдрому, причому порушення ліпідного обміну значно частіше зустрічається у хворих з хронічною формою артриту. Ожиріння, МС, що поширені серед пацієнтів з подагрою, стали в сучасному світі однією з основних проблем охорони здоров'я. У кожній країні захворюваність на ожиріння зростає безупинно і, отже, пов'язані з ним захворюваності, смертності, а також медичні й економічні витрати відповідно збільшуються також. Більшість поєднаних станів, яка включає гіпертонію, цукровий діабет типу 2 супроводжуються дисліпідеміями. Якщо стосовно атерогенних дисліпідемій, а саме: збільшення рівня холестерину, дисбалансу між ЛПНЩ і ЛПВЩ є достатньо доведеними фактами щодо зростання КВ-ризик, то збільшення рівня тригліцеридів, як можливого чинника щодо виникнення ССЗ, не у всіх авторів приводить до однакових висновків. Більшість публікації щодо цього питання стосується ожиріння і МС, за умов яких збільшується КВ-ризик через такі фактори ризику, як підвищення натще тригліцеридів, високий рівень холестерину ЛПНЩ, низький рівень холестерину ЛПВЩ, підвищені рівні глюкози й інсуліну в крові та високий рівень АТ. Вважається, що однаковою мірою ці порушення ліпідного спектра пов'язані з активацією прозапальних механізмів, які частково можуть відбуватися в самій жировій тканині й безпосередньо впливати на ендотелій судин [3, 6]. Збільшення рівня тригліцеридів на тлі метаболічного синдрому пов'язані з майбутнім ризиком розвитку діабету, а також серцево-судинних захворювань. Підвищений рівень тригліцеридів є маркером атерогенних ЛПНЩ, перевищує базовий і кінцевий ризик ССЗ навіть після терапії статинами. Тому корекція дисліпідемії сприятиме профілактиці ССЗ і, можливо, покращувати клінічний перебіг подагри. Додатковими препаратами для зниження рівня тригліцеридів є ніацин, фібрати і омега-3-жирні кислоти [7, 8].

Метою нашого дослідження було вивчити особливості динаміки ліпідного обміну, кардіоваскулярного (КВ) ризику у хворих на подагру з ожирінням і

оцінити ефективність тривалого застосування фенофібрату і телмісартану в комплексному лікуванні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для реалізації поставленої мети ми обстежили 70 хворих на подагру у віці від 41 до 74 років, серед яких всі чоловіки.

Тривалість захворювання становила в середньому ($9,6 \pm 0,76$) року. Верифікацію подагри проводили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676. Критеріями атерогенної дисліпидопроменеї, відповідно до європейських рекомендацій (2003), вважали підвищення рівня загального холестерину (ХС) > 5 ммоль / л, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л і для ХС ЛПВЩ $< 1,0 - 1,3$ ммоль/л з урахуванням статевих відмінностей. Пуриновий обмін оцінювали на підставі концентрації сечової кислоти (СК), визначеної у зразках плазми венозної крові хворих, взятої натще з кубітальної вени. Збільшення вмісту СК в крові більше $0,420$ ммоль/л вважали гіперурикемією. У процесі лікування хворих поділили на 2 групи: перша група – в комплексній терапії подагри отримували фенофібрат в дозі 250 мг на добу і телмісартан, друга група – не отримували адекватного лікування. Дослідження проводили через 3 і 36 місяців.

Отримані дані обробляли за допомогою персонального комп'ютера і програми Microsoft Office Excel, 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Проведеними обстеженнями встановлено, що всі хворі з ожирінням мали дисліпидемічні зміни з переважанням гіпертригліцеридемії та артеріальну гіпертензію. За результатами ретельного аналізу констатовано, що всі пацієнти з ожирінням демонстрували КВ-ризик, причому серед хворих, які мали дуже високий ризик, у всіх 100 % діагностовано МС. У когорті, що мала високий ризик, 28 були з МС, помірний – 17 пацієнтів з подагрою і ожирінням. Серед обстежених з низьким і відсутнім КВ-ризиком ожиріння не спостерігалось.

Беручи до уваги статистичні дані щодо недотримання пацієнтами лікування, які рекомендує лікар, ми

провели оцінку параметрів, що вивчалися через 3 і 36 місяців. За результатами отриманих даних встановлено, що 39,4 % пацієнтів з групи, яка отримувала телмісартан і фенофібрат, продовжили призначене лікування. Без адекватного лікування залишилося 28 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні і які за різних обставин нерегулярно використовували рекомендовані препарати.

Ретельний аналіз даних показав (табл. 1), що ті пацієнти, які отримували призначене лікування, демонстрували недостовірні різниці за всіма показниками, які вивчали, і що особливо важливо, за рівнем АТ, загального холестерину, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА, внаслідок чого поширеність КВ-ризиків в цих пацієнтів залишалася стабільною з тенденцією до його зниження. Жоден із цих хворих за час спостереження не мав СС-подій. З іншого боку, в пацієнтів без адекватної терапії констатовано негативну динаміку показників, які вивчали, а саме: рівні АТ були вище цільових значень, за показниками САТ і ДАТ достовірно ($p \leq 0,05$) різнилися від групи пацієнтів з адекватною терапією. Відбувалося зростання рівнів холестерину в 1,4 і порівняно з тими, хто використовував телмісартан і фенофібрат. Аналогічна ситуація спостерігалася при вивченні стану концентрації тригліцеридів, що збільшилися на 46 % та ЛПНЩ, рівні яких збільшилися в 1,9 раза. Враховуючи вищенаведене, логічним виявився й факт зростання КА на 56,2 % за відношенням до аналогічного показника пацієнтів, які перебували на терапії, що їм призначалася.

Відповідно до поглиблення дисліпидемічних змін, було встановлено зростання рівня маркерів системного запалення, в тому числі СРП і ГУ на 40,9 і 37,4 % відповідно. Аналіз динаміки КВ-ризиків показав, що серед пацієнтів, які не контролювали АТ і ліпідний спектр крові, група пацієнтів з дуже високим КВ-ризиком збільшилася на 21,6 %, порівняно з хворими, які отримували адекватну терапію. У 2 хворих за цей час розвинувся ЦД, 4 мали інфаркт міокарда і 1 пацієнт – інсульт.

Таблиця 1. Динаміка клінічнозначущих показників під впливом різних видів лікування

Показник	Після лікування протягом 3-х місяців	Через 36 місяців	
	СТ + телмісартан + фенофібрат (n=38)	СТ + телмісартан + фенофібрат (n=15)	без адекватного лікування (n=28)
СРП, г/л	$4,98 \pm 0,68$	$4,01 \pm 0,53^*$	$6,78 \pm 0,91$
ШОЕ, мм/год	$14,67 \pm 3,01$	$11,65 \pm 2,15^*$	$20,23 \pm 0,43$
СК, ммоль/л	$0,365 \pm 0,041$	$0,356 \pm 0,031^*$	$0,568 \pm 0,087$
Глюкоза, ммоль/л	$4,76 \pm 0,33$	$4,98 \pm 0,87^*$	$5,01 \pm 0,78$
САТ мм рт. ст.	$135,57 \pm 6,92$	$134,23 \pm 5,13^*$	$168,34 \pm 5,46$
ДАТ, мм рт. ст.	$81,12 \pm 4,11$	$79,34 \pm 1,15^*$	$89,56 \pm 6,81$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,11 \pm 0,17$	$4,56 \pm 0,45^*$	$6,89 \pm 0,98$
ТГ, ммоль/л	$2,11 \pm 0,32$	$2,15 \pm 0,65^*$	$3,98 \pm 0,12$
ЛПВЩ, ммоль/л	$2,21 \pm 0,57$	$2,43 \pm 0,68^*$	$1,09 \pm 0,09$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,05 \pm 0,61$	$2,34 \pm 0,17^*$	$4,56 \pm 0,67$
КА	$2,14 \pm 0,56$	$2,13 \pm 0,78^*$	$4,87 \pm 0,29$
КВ-ризик помірний, n (%)	19(50,0)	10 (66)	5(17,8)
КВ-ризик високий, n (%)	12 (31,6)	5(33,3)	16(57,2)
КВ-ризик дуже високий, n (%)	7(18,4)	1(6,4)	7(28)

Примітка. 1. * – достовірність в групі між пацієнтами без адекватного лікування і СТ + телмісартан + фенофібрат через 36 місяців.

ВИСНОВОК Проведений довготривалий моніторинг протягом 36 місяців довів необхідність тривалого застосування гіпотензивної і гіполіпідемічної терапії з використанням телмісартану і фенотібу, що виявило за цей час стабільний ефект за показниками, які вивчали, і відсутність коронарних подій та інсультів у даній когорті пацієнтів на відміну від хворих, що за різних обставин припинили лікування і демонстрували зворотний напрямок динаміки загального холестерину, ТГ, ХС ЛПНЩ, АГ, збільшену частоту коронарних подій та інсульт.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барскова В. Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности / В. Г. Барскова, В. А. Насонова // РМЖ. – 2003. – Т. 23, № 11. – С. 30–41.
2. Пузанова О. Г. Гиперурикемия и кардиоваскулярный риск / О. Г. Пузанова, А. И. Таран // Внутрішня медицина – 2009. – № 3(15) – С. 9–17.
3. Relationship between the triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol ratio, insulin resistance index and cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome/ M. Roa Barrios, G. Arata-Bellabarba, L. Valeri [et al.] // Endocrinol Nutr. – 2009. – Vol. 56(2). – P. 59–65.
4. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors / Z. Quijada, M. Paoli, Y. Zerpa [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2008. – Vol. 9(5). – P. 464–471.
5. Klop B. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets / B. Klop, J. W. Elte, M. C. Cabezas // Nutrients. – 2013. – Vol. 12; № 5(4). – P. 1218–1240.
6. Is hypertriglyceridaemia a risk factor for coronary heart disease? / Z. Reiner, D. Muacevic-Katanec, D. Katanec, E. Tedeschi-Reiner // Lijecnicki Vjesnik. – 2012. – Vol. 134, № 3–4. – P. 105–111.
7. Triglycerides: a case for treatment? / A. S. Wierzbicki, R. E. Clarke, A. Viljoen, D. P. Mikhailidis // Current Opinion in Cardiology. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 398–404.
8. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects / E. M. Roth, H. E. Bays, A. D. Forker [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2009 – Vol. 54, № 3. – P. 196–203.

Отримано 18.04.13

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ – Вивчено вплив кверцетину на біохімічні та цитокінові показники крові хворих на цироз печінки невірусного походження. У пацієнтів, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, водночас із нормалізацією функціональних показників печінки достовірно знижувалась концентрація фактора некрозу пухлин- α , спостерігалась тенденція до зниження рівня трансформуючого фактора росту- β_1 та передсердного натрійуретичного пропептиду. Встановлено, що для таких хворих було властивим зменшення необхідності в повторній госпіталізації у найближчі 6 та 12 місяців після проведеного лікування, довший період компенсації цирозу печінки, менша тривалість повторного стаціонарного лікування, що відбувалось на тлі зменшення активності цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також проявів ураження серцево-судинної системи.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕВІРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – Изучено влияние кверцетина на биохимические и цитокинные показатели крови больных циррозом печени невірусного происхождения. У пациентов, которые дополнительно к основному лечению принимали кверцетин, одновременно с нормализацией функциональных показателей печени достоверно снижалась концентрация фактора некроза опухолей- α , наблюдалась тенденция к снижению уровня трансформирующего фактора роста- β_1 и предсердного натрийуретического пропептида. Установлено, что для таких больных было свойственно уменьшение необходимости в повторной госпитализации в ближайшие 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, более длительный период компенсации цирроза печени, меньшая продолжительность повторного стационарного лечения.

PECULIARITIES OF "QUERCETIN" PRESCRIPTION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH NONVIRAL LIVER CIRRHOSIS – The influence of Quercetin on cytokine and biochemical parameters of the blood of patients with nonviral liver cirrhosis was investigated. In the patients, who additionally to basic treatment received Quercetin simultaneously with normalization of liver functional parameters, significantly decreased concentration of tumor necrosis factor- α , and a tendency to downward the level of transforming growth factor- β_1 and atrial natriuretic propeptide was observed. Also these patients were characterized by a tendency to reduce the need for re-hospitalization in the next 6 and 12 months after treatment, a longer compensation period of liver cirrhosis, shorter duration of repeat hospitalization.

Ключові слова: цирроз печінки, кверцетин, фактор некрозу пухлин- α , трансформуючий фактор росту- β_1 , передсердний натрійуретичний пептид.

Ключевые слова: цирроз печени, кверцетин, фактор некроза опухолей- α , трансформирующий фактор роста- β_1 , предсердный натрийуретический пропептид.

Key words: liver cirrhosis, Quercetin, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β_1 , atrial natriuretic propeptide.

ВСТУП Останніми роками в Україні та світі зростає захворюваність на цироз печінки (ЦП) та, незважаючи на використання сучасних фармакологічних засобів і впровадження нових методів лікування, залишається

високою летальність внаслідок цього захворювання. Це пов'язано насамперед із ураженням у таких хворих різних органів та систем на тлі первинного пошкодження печінки, зокрема серцево-судинної системи [6]. Для корекції зазначених змін, у якості доповнення до основного лікування, ми обрали аглікон флавоноїдного глікозиду рутину – кверцетин, ефективність дії якого пов'язана з високою антиоксидантною активністю, стимуляцією біосинтезу білків, нормалізацією обміну фосfolіпідів і мембраностабілізуючими ефектами [1, 3]. Кверцетин має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, зумовлені блокуванням активності 5-ліпооксигенази, внаслідок чого знижується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти [2, 7]. При застосуванні кверцетину досягнуто значного регресу цитолітичного і холестатичного синдромів при хронічних дифузних захворюваннях печінки [4, 5]. Не виключено, що подальше вивчення властивостей кверцетину, зокрема у хворих на ЦП, збільшить спектр показань для його використання.

Метою роботи було оптимізувати шляхи корекції уражень серцево-судинної системи у хворих на ЦП невірусного походження шляхом включення до комплексного лікування таких пацієнтів кверцетину.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу клінічних досліджень лягли спостереження за 43 хворими на ЦП, середній вік склав ($54,2 \pm 8,3$) року. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 54 (67,5 %). Переважним етіологічним чинником розвитку ЦП в обстежених пацієнтів було довготривале зловживання спиртними напоями, поряд періодичним клінічно визначеним впливом побутових та промислових токсинів (лакофарбні речовини, пестициди тощо). Ступінь тяжкості ЦП оцінювали за критеріями С. G. Child у модифікації К. N. H. Pugh. Хворі обстежених груп були співставимі між собою за ступенем активності та тяжкості ЦП.

У групу порівняння увійшло 20 хворих, яким призначали загальноприйнятну базисну терапію згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 "Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю". Основну групу склали 23 пацієнти із ЦП, яким разом з основним лікуванням призначали гранули кверцетину в дозі 0,04 г двічі на день після прийому їжі впродовж 14–16 днів. Ефективність лікування у всіх хворих оцінювали на 14–16 добу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю до обстежених груп.

Біохімічні дослідження крові проводились на біохімічному аналізаторі "Accent-200" фірми "Cormay S.A." (Польща). Спектр показників, які вивчали, включав: загальний білірубін та його фракції, холестерин, тригліцериди, загальний білок та альбумін, сечовину та креатинін, активність ферментів крові (аспартатаміно-трансферази (АсАТ), аланінаміно-трансферази (АлАТ),

лактатдегідрогенази (ЛДГ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)). Методом імуноферментного аналізу в плазмі крові визначали фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) із використанням набору реактивів ("Diacalone", Франція), трансформуючий фактор росту- β_1 (TGF- β_1) ("Bender MedSystems GmbH", Австрія), інтерлейкін-4 (IL-4) ("Diacalone", Франція), передсердний натрійуретичний пропептид (proANP) ("Biomedica", Австрія) за допомогою імуноферментного аналізатора "Statfax 303+" (США).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани і за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для оцінювання статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна-Уїтні. Достовірність змін показників у динаміці лікування визначали за критерієм Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Достовірне зниження концентрації загального білірубину та його фракцій впродовж лікування спостерігали у хворих обох обстежених груп, що клінічно супроводжувалось зменшенням проявів жовтяниці (табл. 1). Для хворих, які додатково до основного лікування отримували кверцетин, характерним було зниження концентрації тригліцеридів на 19,7 % ($p<0,05$) та тенденція до зниження рівня холестерину в крові (табл. 1), що підтверджує гіпохолестеринемічні та антиатерогенні властивості препарату [4, 5].

Упродовж лікування активність АсАТ та АлАТ достовірно знижувалась у пацієнтів основної групи на 27,6 % ($p<0,05$) та 21,2 % ($p<0,05$) відповідно. В групі порівняння достовірного зменшення активності цих ферментів не спостерігали (табл. 1).

Зазначене свідчить про більш ефективне зниження активності цитолізу у хворих, які додатково до основного лікування приймали кверцетин. Після проведення терапії у пацієнтів, які додатково до комплексної терапії приймали кверцетин, зменшувалась активність загальної ЛДГ на 13,6 % ($p<0,05$), що вказує на зниження інтенсивності окисно-відновних процесів у таких хворих (табл. 1). Упродовж лікування достовірно зменшувалась активність ГГТП у обох групах (табл. 1), що відображає зменшення проявів інтоксикаційного синдрому та холестази, а також зниження алкогольного та іншої етіології токсичного навантаження у частини обстежених пацієнтів.

Упродовж проведеного лікування концентрація TNF- α достовірно знижувалась у крові хворих основної групи на 70,7 % ($p<0,05$). Достовірного зниження рівня цитокіну в пацієнтів групи порівняння не виявлено (табл. 2). Аналізуючи вміст IL-4 у крові пацієнтів до та після лікування, не виявлено яких-небудь статистично підтверджених змін у його концентрації (табл. 2). Для хворих на ЦП основної групи була властива тенденція ($p=0,12$) до зниження TGF- β_1 впродовж лікування. Зазначене поєднувалось із достовірним зниженням концентрації загального білірубину та його фракцій, зменшенні активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ (заг.), ГГТП, що може вказувати на більш ефективне зменшення активності процесів цитолізу та холестази.

Упродовж лікування тенденцію до зниження на 37,0 % ($p=0,11$) концентрації proANP спостерігали у пацієнтів, які додатково отримували кверцетин (табл. 2). Клінічно у цих пацієнтів констатовано зменшення задишки, збільшення толерантності до фізичного навантаження, ефективне зменшення набряків на

Таблиця 1. Вміст показників біохімічного аналізу крові у хворих на цироз печінки в динаміці лікування ($M\pm m$, n, p)

Показник	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=20)		Основна група (n=23)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,08 $\pm$ 1,44	47,87 $\pm$ 6,51*	33,88 $\pm$ 4,01*/**	47,47 $\pm$ 8,38*	39,50 $\pm$ 5,29*/**
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,77 $\pm$ 0,38	12,28 $\pm$ 1,74**	9,35 $\pm$ 0,88 */**	14,56 $\pm$ 2,15*	10,09 $\pm$ 1,40*/**
Холестерин, ммоль/л	4,75 $\pm$ 0,16	4,18 $\pm$ 0,42*	4,36 $\pm$ 0,50	4,04 $\pm$ 0,40*	3,76 $\pm$ 0,35*
Тригліцериди, ммоль/л	1,27 $\pm$ 0,10	1,26 $\pm$ 0,15	1,50 $\pm$ 0,25	1,40 $\pm$ 0,19	1,17 $\pm$ 0,14**
АсАТ, Од/л	23,07 $\pm$ 1,79	70,35 $\pm$ 7,32*	64,33 $\pm$ 9,01*	68,11 $\pm$ 9,36*	53,39 $\pm$ 6,78*/**
АлАТ, Од/л	21,59 $\pm$ 2,43	45,17 $\pm$ 5,80*	38,50 $\pm$ 4,13*	46,77 $\pm$ 4,88*	38,60 $\pm$ 3,65*/**
ЛДГ (заг.), Од/л	335,37 $\pm$ 19,64	411,30 $\pm$ 29,78	401,64 $\pm$ 42,80	430,50 $\pm$ 31,64*	378,82 $\pm$ 29,44**
ЛФ, Од/л	68,25 $\pm$ 2,97	117,88 $\pm$ 19,04*	114,08 $\pm$ 22,16*	138,41 $\pm$ 19,68*	126,38 $\pm$ 18,93*
ГГТП, Од/л	25,11 $\pm$ 2,62	113,11 $\pm$ 17,87*	70,64 $\pm$ 12,78*/**	123,42 $\pm$ 17,65*	98,94 $\pm$ 13,13*/**

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей ($p<0,05$) порівняно з показниками у контрольній групі;

2) ** – достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування.

Таблиця 2. Показники цитокинового профілю у крові хворих на цироз печінки в динаміці лікування ($M\pm m$, n, p)

Показник	Контрольна група (n=8)	Група порівняння (n=12)		Основна група (n=12)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
TNF- α , пг/мл	33,7 $\pm$ 2,2	56,3 $\pm$ 10,7*	44,5 $\pm$ 11,2*	57,7 $\pm$ 10,5*	33,8 $\pm$ 8,8**
IL 4, пг/мл	2,1 $\pm$ 0,16	0,77 $\pm$ 0,41	1,21 $\pm$ 0,32	1,69 $\pm$ 0,66	1,50 $\pm$ 0,54
TGF- β_1 , пг/мл	309,2 $\pm$ 74,6	477,5 $\pm$ 91,0*	455,0 $\pm$ 130,1	430,6 $\pm$ 88,0*	288,3 $\pm$ 84,0
proANP, нмоль/л	0,31 $\pm$ 0,04	1,77 $\pm$ 0,28*	1,50 $\pm$ 0,09*	2,11 $\pm$ 0,34*	1,54 $\pm$ 0,09*

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей ($p<0,05$) порівняно з показниками у контрольній групі;

2) ** – достовірність відмінностей ($p<0,05$) між показниками до і після лікування.

нижніх кінцівках, що є клінічними свідченнями зменшення проявів серцевої недостатності. В групі порівняння достовірного зниження цього показника не спостерігали.

Контроль результатів лікування проводили через 6 та 12 місяців. На амбулаторно-поліклінічному етапі хворі при виникненні ознак погіршення стану здоров'я у зв'язку з ЦП за принципом "за потребою" вживали кверцетин тривалістю 12–16 днів на тлі прийому гепатопротекторів. З-поміж 20 пацієнтів групи порівняння у перші 6 місяців після проведеного лікування 9 хворих (45,0 %) потребували повторної госпіталізації, до 12 місяців їх кількість становила 14 осіб (70,0 %). Середня тривалість ремісії у пацієнтів цієї групи становила $(6,95 \pm 1,12)$ місяця.

Серед 23 хворих, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, повторну госпіталізацію впродовж 6 місяців після лікування зареєстровано у 7 пацієнтів (30,4 %), до 12 місяців після лікування 10 хворих (43,5 %) потребували госпіталізації. Усередньому період компенсації в таких хворих тривав $(9,32 \pm 1,02)$ місяця. Тривалість повторної госпіталізації у пацієнтів основної групи складала $(13,8 \pm 0,53)$ ліжко-дня, а у пацієнтів групи порівняння – $(14,75 \pm 0,71)$ ліжко-дня.

ВИСНОВОК Додаткове застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки невірусного походження покращує ближні та віддалені результати лікування, що вказує на те, що кверцетин може розглядатись як один з ефективних засобів оптимізації лікування таких пацієнтів, у тому числі з ураженнями серцево-судинної системи.

Перспектива подальших досліджень полягає у поглибленні вивчення механізмів позитивного впливу кверцетину на корекцію ускладнень серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки та дослідження його ефективності при інших захворюваннях печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева О. О. Вивчення гастропротекторної дії комбінації кверцетину та похідних глюкозаміну на моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка у щурів / О. О. Андреева, І. А. Зупанець, А. С. Шаламай // Клінічна фармація. – 2009. – № 3. – С. 32–34.
2. Стефанов О. В. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротекторна дія / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета, Я. С. Гудивок // Ліки. – 2006. – № 1–2. – С. 48–51.
3. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватулін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна [та ін.] // Ліки. – 2005. – № 3–4. – С. 19–27.
4. Швед М. І. Ефективність корекції кверцетином порушень ліпідного обміну і перекисного окиснення ліпідів у хворих на цукровий діабет в поєднанні з гепатозом / М. І. Швед, Л. П. Мазур // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 65–68.
5. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при експериментальному гепатиті / Л. М. Шеремета // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 1. – С. 68–69.
6. Kuntz E. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy / E. Kuntz, H. D. Kuntz – Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000. – 825 p.
7. Poly (beta-amino ester) and cationic phospholipid-based lipopolyplexes for gene delivery and transfection in human aortic endothelial and smooth muscle cells / L. Brito, S. Little, R. Langer [et. al] // Biomacromolecules. – 2008. – № 9. – P. 1179–1187.

Отримано 28.02.13

ЗАСТОСУВАННЯ СОЛОДКИ КОРЕНЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГРИПОЗНОГО СТОМАТИТУ В ДІТЕЙ

ЗАСТОСУВАННЯ СОЛОДКИ КОРЕНЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГРИПОЗНОГО СТОМАТИТУ В ДІТЕЙ – Отримані нами дані клініко-лабораторних досліджень послугували обґрунтуванням для розробки способу лікування та профілактики грипозного стоматиту в дітей на основі корекції гомеостазу ротової порожнини фітопрепаратом “Солодки корінь”. Включення до комплексної терапії дітей, хворих на грипозний стоматит, солодки кореня сприяло підвищенню ефективності проведеного патогенетичного лікування, що забезпечило більш швидке одужання. Позитивний результат отримано за трьома основними критеріями ефективності, що заключались у зменшенні загально-інфекційного синдрому, поширеності процесу та його вираженості на слизовій ротоглотки та порожнини рота. Результати клінічного дослідження свідчать про необхідність застосування фітопрепаратів із протизапальною, епітелізуючою, імунотропною, протівірусною діями в комплексному лікуванні хворих на грипозний стоматит. Препаратом вибору для дітей може бути “Солодки корінь”. Вивчення стану імунної системи організму дитини на рівні системних взаємовідношень її компонентів в умовах респіраторної вірусної інфекції, зміни в динаміці лікування проявів ГРВІ на слизовій порожнині рота дозволять зробити черговий крок як до розуміння загальних механізмів імунної недостатності, що розвивається при грипозному стоматиті, так і до вибору засобів її корекції.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЛОДКИ КОРНЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИПОЗНОГО СТОМАТИТА В ДЕТЕЙ – Полученные нами данные клинико-лабораторных исследований послужили обоснованием для разработки способа лечения и профилактики гриппозного стоматита на основании коррекции гомеостаза ротовой полости фитопрепаратом “Солодки корень”. Включение в комплексную терапию больных гриппозным стоматитом детей препарата “Солодки корень” способствовало повышению эффективности проведенного патогенетического лечения, что обеспечило более быстрое выздоровление. Положительный результат получен за тремя основными критериями эффективности, которые заключались в уменьшении обще-инфекционного синдрома, распространенности процесса и его выраженности на слизистой ротоглотки и полости рта. Результаты клинического исследования свидетельствуют о необходимости использования фитопрепаратов из противовоспалительным, эпителизирующим, иммуностропным, противовирусным действием в комплексном лечении больных гриппозным стоматитом. Препаратом выбора для детей может быть “Солодки корень”. Изучение состояния иммунной системы организма ребенка на уровне системных взаимоотношений ее компонентов в условиях респираторной вирусной инфекции, изменения в динамике лечения проявлений ОРВИ на слизистой полости рта позволят сделать очередной шаг как к пониманию общих механизмов иммунной недостаточности, которая развивается при гриппозном стоматите, так и к выбору средств ее коррекции.

PHYTOPREPARATION LICORICE ROOT IN THE TREATMENT OF INFLUENZAL STOMATITIS IN CHILDREN – Our findings of clinical and laboratory studies served as the rationale for developing a method for the treatment and prevention of influenza stomatitis based on correction of homeostasis of mouth by Phytomedication licorice root. Complex therapy of patients with influenza stomatitis children drug licorice helped to improve the effectiveness of the pathogenetic treatment, which resulted in more rapid recovery. Positive results were obtained for three main criteria

of efficiency, which is to reduce the general infectious syndrome, the prevalence of the process and its expression on the mucosa of the oropharynx and oral cavity. Results of clinical studies indicate the need for herbal remedies from anti-inflammatory, necrotic, immuno, antiviral effect in treatment of patients with influenza stomatitis. The drug of choice for children can be the root of licorice. The study of the immune system of the body of the child to the level of system relationships of its components in respiratory viral infection, changes in the dynamics of the treatment of the manifestations of ARVI on the oral mucosa will make the next step as an understanding of the general mechanisms of the immune deficiency that development with influenza stomatitis, and the choice of its correction.

Ключові слова: грипозний стоматит, фітопрепарат, солодки корінь, місцеве лікування.

Ключевые слова: гриппозный стоматит, фитопрепарат, солодки корень, местное лечение.

Key words: influenza stomatitis, herbal, licorice root, local treatment.

ВСТУП Питання лікування та профілактики респіраторних інфекцій у дітей все ще залишається в центрі уваги педіатрів хоча б тому, що на їх долю, особливо в осінньо-зимовий період, припадає понад 90 % всіх звертань за амбулаторною допомогою [14, 18, 20, 22]. Арсенал засобів, які використовують для лікування та профілактики грипу, досить різноманітний, охоплює практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес, включаючи антивірусні хіміопрепарати етіотропної дії, засоби для патогенетичної та симптоматичної терапії [3, 9–11]. Проте використання сучасних фармакотерапевтичних середників не завжди дозволяє ефективно контролювати інфекційний процес [1, 2, 4, 22]. У зв'язку із швидким зростанням числа збудників, що характеризуються підвищеною стійкістю до антимікробних, антивірусних засобів, зростанням агресивності умовно-патогенної мікрофлори та високою частотою асоційованих інфекцій, антибіотикотерапія стає менш ефективною [4, 6, 15, 21].

Великий арсенал препаратів, які застосовують при лікуванні захворювань, викликаних респіраторними вірусами, складають лікарські засоби синтетичного походження, що, поряд з вираженою позитивною дією, можуть викликати численні побічні ефекти [12, 22]. Враховуючи той факт, що в дитячій практиці вибір лікарських середників визначається не тільки ефективністю, але й ступенем їх нешкідливості, стає зрозумілим підвищений інтерес в останні роки лікарів-педіатрів до лікарських препаратів рослинного походження, високий профіль безпеки яких добре відомий [1, 2, 11, 25]. Це зумовлено перш за все низькою токсичністю та відносною безпечністю фітопрепаратів, що дозволяє рекомендувати їх для широкого симптоматичного і базового (в складі комплексної терапії) тривалого лікування різних, у тому числі гострих та рецидивних респіраторних захворювань [8, 13, 19, 23, 27, 28].

Відомо, що при гострих респіраторних вірусних інфекціях слизова оболонка порожнини рота (СОПР) практично завжди втягнута в загальний патологічний процес і у ряді випадків обтяжує та ускладнює перебіг основного захворювання [9, 16]. Зміни слизової порожнини рота при гострих інфекційних захворюваннях можуть бути і наслідком побічної дії проведення хіміотерапії, що приводить до зниження місцевого імунітету [7, 15, 17, 24]. Разом з тим, у механізмах реалізації впливу фітоадаптогенів на стан противірусної резистентності організму підтверджена провідна участь цитокинопосередкованих процесів. Рослинні адаптогени, суттєво не впливаючи на гуморальні й клітинні фактори противірусної резистентності інтактних тварин, в умовах їх вірусного інфікування посилюють та пролонгують вірусіндуковане інтерферонування [11, 17]. Вплив на специфічну резистентність виявляється через стимуляцію гуморальної імунної відповіді (збільшення кількості антитілоутворювальних клітин і титрів антитіл) [11].

На основі аналізу властивостей, механізму фармакологічної дії та ефективності відомих біостимуляторів, ми обрали препарат рослинного походження – “Солодки корінь” (*Glycyrrhizae radices*) – фітопрепарат, що стимулює природну резистентність у ротовій порожнині, в основі фармакологічних ефектів якого лежать два основних механізми – протизапальний і антиоксидантний [27]. Препарати гліцирризинової кислоти – основної діючої речовини фітоекстракту – пригнічують як ексудативну, так і проліферативну фази запалення [1, 2, 10, 28]. Протизапальна його дія, механізм якої ґрунтується на здатності інгібувати простагландин синтезу чи оксигеназу, приводить до зменшення синтезу лейкотрієнів і простагландинів, що й обумовлює здатність його знижувати проникливість судин, індуковану вазоактивними агентами опасистоклітинного походження [2, 25]. Як свідчать численні дані літератури, препарати із кореня солодки мають широкий спектр фармакологічної дії, окрім антиоксидантної та протизапальної, – стимулювальну, епітелізувальну, гепатопротекторну, корегувальну, антиалергічну, гіпосенсибілізуювальну, антидотну, імунотропну, противірусну, протипухлинну [1, 2, 10, 28]. Препарати із солодки корення мають широкий спектр імунологічної дії, що належать усім ланкам імунної системи [8, 13, 23, 27].

Саме такий різноманітний діапазон фармакологічної дії, а також низька токсичність та відносна безпечність фітопрепарату із кореня солодки голої визначили наш вибір в якості етіотропного, патогенетичного та симптоматичного лікування дітей, хворих на грипозний стоматит.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності лікування та переносимості препарату “Солодки корінь” в комплексній терапії дітей, хворих на грипозний стоматит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під нашим спостереженням знаходилось 79 дітей (основна група) віком 6 місяців – 5 років, які обстежувались в період розпалу захворювання і приймали, крім базисної терапії, фітопрепарат “Солодки голої корінь”. Його призначали перорально у вигляді відвару по 1–2 ст. ложки за 30 хв до їди 3–4 рази на добу. Місцеве лікування полягало в

орошенні порожнини рота відваром та накладанні аплікацій препарату, який попередньо підігрівали до температури тіла й обробляли СОПР двічі на день. Кількість сеансів визначали тяжкістю захворювання. Прийом препарату розпочинали в стаціонарі й продовжували після виписки в амбулаторних умовах. Тривалість лікування – 30 днів. Контрольну групу склали 32 дітей (групи були ідентичні як за віком, так і за тяжкістю захворювання), до комплексної терапії яких не включали препарат “Солодки голої корінь”.

Усі хворі отримували базисну терапію з перших днів клінічних проявів респіраторної інфекції. Як відомо, лікування ГРВІ повинно бути направлене як на пригнічення вірусу, так і на підвищення імунологічної реактивності організму. Враховуючи патогенез вірусної інфекції, при середньо-тяжкій та тяжкій формах захворювання лікування включало детоксикаційну терапію, жарознижувальні, гіпосенсибілізуювальні засоби, серцево-судинні препарати, вітамінотерапію. Етіотропну терапію хворих проводили противірусними препаратами.

Місцева терапія грипозного стоматиту переслідувала мету: зняти або послабити больові симптоми в порожнині рота, зменшити кровоточивість, набряк ясен, попередити висипання елементів ураження, нормалізувати слиновиділення. Місцево дітям призначали антисептики, анестезувальні засоби, ферменти, і, залежно від стадії захворювання, противірусні та кератопластичні засоби для обробки слизової порожнини рота. В період катарального стоматиту при ГРВІ, грипі проводили гігієнічний догляд за порожниною рота та профілактичне застосування антисептичних засобів. Антисептичну обробку порожнини рота проводили 2 рази на добу, використовуючи для цього тампони, змочені розчинами 2 % мірамістину або гексоралу, міцного чаю. При цьому видаляли м'який наліт з поверхні зубів та міжзубних проміжків.

Оцінку ефективності та переносимості препарату здійснювали на основі клініко-лабораторних досліджень. Результати лікування оцінювали в основній і контрольній групах клінічно за динамікою клінічних проявів, тривалістю захворювання та лабораторно на основі нормалізації кількісних та якісних показників периферичної крові, нормалізації біотопу порожнини рота протягом 5–10 днів від початку захворювання.

Критеріями ефективності лікування грипозного стоматиту були нормалізація загального стану організму – скорочення загально-інфекційного синдрому, тривалість регіонарного лімфаденіту, тривалість гострозапальних явищ в носоглотці, ротоглотці, порожнині рота, тривалість гінгівіту, періоду висипань та епітелізації тощо. Ефективним вважали лікування, якщо отримували позитивний результат за двома-трьома критеріями. Критерії ефективності лікування фітопрепаратом “Солодки голої корінь” визначали за тими ж показниками, що і в контрольній групі обстежених пацієнтів на тлі загальноприйнятого лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати клінічних досліджень свідчать про наявність у більшості обстежених дітей основної групи (64,5 %) наприкінці 5–7 днів застосування фітопрепарату вираженого покращення загального стану, нормалізації сну та апетиту. Тривалість загально-інфек-

ційного синдрому скоротилась з $(3,1 \pm 0,8)$ до $(2,6 \pm 0,1)$ дня ($p < 0,05$). Результати дослідження показали, що на тлі застосування препарату "Солодки корінь" у дітей значно зменшується ступінь вираженості загальних симптомів інтоксикації та катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів, слизової оболонки порожнини рота. На початку другого тижня у більшості дітей основної групи вдалось досягти одужання $(6,1 \pm 0,9)$ дня, водночас в контрольній групі одужання настало пізніше $(7,3 \pm 1,1)$ дня і розцінювалось як задовільний стан.

Аналіз результатів ефективності препарату "Солодки корінь" при лікуванні грипозного стоматиту в пацієнтів основної групи виявив значне зменшення симптомів ураження СОПР, порівняно із хворими дітьми контрольної групи, які отримували традиційне місцеве лікування (0,5 % мазь бонафону), що виражалось у зменшенні вираженості запальних реакцій слизової порожнини рота: набряку – у 62,0 %, гіперемії – у 51,8 % обстежених. На тлі лікування препаратом "Солодки корінь" в 1,7 раза швидше зникали набряк, кровоточивість, біль та інші основні симптоми захворювання, ніж при лікуванні протівірусними мазями. На тлі лікування запропонованим нами методом тривалість набряку та гіперемії СОПР, включаючи тривалість гінгівіту, скоротились на $(2,4 \pm 0,2)$ дня. Період висипань на слизовій м'якого, твердого піднебіння, піднебінних дужок, інших відділах СОПР у 86 % хворих, які отримували препарат "Солодки корінь", скоротився з $(4,32 \pm 0,3)$ дня до $(3,91 \pm 0,1)$ дня ($p < 0,05$). Інтенсивність больового синдрому зменшилась у 11,4 % хворих.

Таким чином, застосування препарату "Солодки корінь" у лікуванні хворих на грипозний стоматит сприяло зменшенню загально-інфекційного синдрому, привело до зменшення інтенсивності й скорочення термінів місцевих проявів захворювання: набряку, гіперемії, болю, скоротило терміни висипань та епітелізації, у той час, як лікування протівірусними мазями на місцеві клінічні прояви захворювання дії не завдавало. Комплексна місцева терапія сприяла швидкій регенерації та епітелізації вогнищ ураження.

Таким чином, аналіз критеріїв ефективності препарату "Солодки корінь" при лікуванні грипозного стоматиту показав, що його використання перорально у вигляді відвару та місцевого застосування препарату у вигляді орошень та аплікацій приводить до зменшення поширеності процесу, його вираженості та швидкому купіруванню місцевих проявів на слизовій ротоглотки та порожнини рота: набряку, гіперемії, болю. Побічних ефектів не спостерігалось.

Оцінка впливу препарату "Солодки корінь" на вираженість клінічних проявів ГРВІ у порожнині рота показала, що включення в лікувальний комплекс цього препарату сприяло більш швидкому, порівняно з контрольною групою, купіруванню синдромів ураження СОПР – зменшення вираженості катарального стоматиту, катарального гінгівіту, очищення ерозивних поверхонь від некротичного чи фібринозного нальоту, зменшення сухості слизової порожнини рота.

Аналіз особливостей перебігу ГРВІ дозволив відмітити, що використання препарату "Солодки кореня" супроводжувалось більш вираженим клінічним

ефектом. Так, у дітей основної групи грипозний стоматит характеризувався легшим перебігом, як правило, катаральним гінгівітом легкого ступеня, швидшою регресією клінічних проявів та меншою частотою (більш ніж в 1,6 раза) розвитку бактеріальних ускладнень.

Відмічено позитивний вплив фітопрепарату солодки на місцевий імунітет порожнини рота, який оцінювали за станом мікробіоценозу порожнини рота у дітей із грипозним стоматитом. Проведені дослідження показали, що в основній групі дисбіотичні прояви до періоду выздоровлення нормалізувались у 59,3 % хворих. В контрольній групі зміни зберігались у більшості хворих (71,4 %), хоч вираження їх зменшувалась. Аналіз гемограм у обстежених хворих основної групи свідчив про збільшення гемоглобіну, тенденцію до збільшення кількості еритроцитів. Переносимість препарату в дітей раннього та дошкільного віку оцінено як добру.

ВИСНОВКИ Результати проведеного дослідження дозволяють вважати, що призначення хворим на грипозний стоматит препарату "Солодки корінь" дає виражений терапевтичний ефект. Позитивний результат отриманий за трьома основними критеріями ефективності, що заключались у зменшенні загально-інфекційного синдрому, поширеності процесу та його вираженості на слизовій ротоглотки та порожнини рота.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арыстанова Т. А. Создание лекарственных препаратов на основе компонентов корня солодки и их стандартизации : автореф. дис. на соискание научн. степени д. мед. наук / Т. А. Арыстанова. – 2001. – 208 с.
2. Балтина Л. А. Синтез и фармакологические свойства ряда новых гетероциклических и ароматических амидов глицирризиновой кислоты / Л. А. Балтина, В. А. Давыдова, Е. В. Васильева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1999. – № 30. – С. 14–16.
3. Барер Г. М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / [Г. М. Барер, Е. В. Зорян, В. С. Агапов и др.] – М. : Медицина, 2006. – С. 235–245.
4. Гарник Т. Профилактика та лікування грипу і ГРВІ засобами народної та нетрадиційної медицини / Т. Гарник. – Журнал сімейного лікаря та сімейної медсестри. – 2009. – № 6. – С. 22–33.
5. Симптоматическое применение антигистаминных препаратов при острых респираторных заболеваниях у детей / Н. А. Геппе, М. Н. Снегочкая, Н. Г. Колосова [и др.]. // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 86–89.
6. Дзюблик И. В. Современные противовирусные препараты / И. В. Дзюблик // Журнал практического врача. – 2003. – № 1. – С. 35–39.
7. Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества, и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа у детей / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, Е. И. Бурцева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 95–100.
8. Иммуностимулирующая активность тритерпенов растительного происхождения и их производных / Т. Н. Ильичева, Т. Р. Проняева, Э. Э. Шульц [и др.] // Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 2001. – № 2. – С. 53–56.
9. Изменения слизистой оболочки полости рта при инфекционных заболеваниях / Р. В. Казакова, Н. В. Нейко, Г. Б. Матейко [и др.] : под ред. проф. Р. В. Казаковой: учебн. пособ. – Львов : ГалДент, 2009. – 168 с.

10. Камышников В. С. Клинико-биохимическая оценка тяжести воспалительного процесса / В. С. Камышников, В. Г. Колб, Е. Т. Зубовская // *Здравоохранение Беларуси*. – 2001. – № 6. – С. 62–68.
11. Ковальчук І. В. Протівірусна активність фітоадаптогенів / І. В. Ковальчук // *Фармація України. Погляд у майбутнє: VII Нац. з'їзд фармацевтів України, 15-17 вер. 2010 р.: тези доп.* – Харків, 2010. – Т. 2. – С. 64.
12. Коршунов В. М. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекция микрофлоры кишечника / В. М. Коршунов, Б. А. Ефимов, А. П. Пикина // *Микробиология*. – 2000. – № 3. – С. 86–91.
13. Куспаев Е. Н. Влияние “Масла солодки” на иммунологические показатели при раке молочной железы : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Е. Н. Куспаев. – Актобе. – 2007. – 23 с.
14. Клинический опыт применения препарата “Коделак фито” у детей с острыми респираторными инфекциями Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева, Г. Б. Кузнецов [и др.] // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 96–100.
15. Майданник В. Г. Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность / В. Г. Майданник // *Medicus Amicus*. – 2005. – № 5. – С. 23–29.
16. Захворювання слизової оболонки порожнини рота у дітей / О. І. Марченко, Р. В. Казакова, Є. Н. Дичко [та ін.]. – Івано-Франківськ : вид-во Івано-Франк. держ. мед. академії. – 2004. – 134 с.
17. Застосування фітоадаптогенів у стоматології : огляд літератури / Н. Б. Мірчук, М. С. Драгомирецька, О. В. Деньга, А. П. Левицький // *Вісник стоматології*. – 2007. – № 2. – С. 62–66.
18. Осипова Л. Принципи оцінки імунного статусу / Л. Осипова // *Журнал сімейного лікаря та сімейної медсестри*. – 2008. – № 1. – С. 47–50.
19. Павлова С. И. Корень солодки. Возможные механизмы антиоксидантных, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств / С. И. Павлова, В. С. Утешев, А. В. Сергеев // *Хим. фарм. журн.* – 2003. – № 7. – С. 36–39.
20. Починок Т. В. Застосування рослинних імуномодуляторів у дітей II групи здоров'я з інфекційним синдромом / Т. В. Починок, Л. Б. Петренко, О. В. Мельничук // *ПАГ*. – 2003. – № 4. – С. 169–170.
21. Савичук Н. О. Новый фармакотерапевтический подход к лечению хронических стоматитов / Н. О. Савичук, А. В. Савичук, А. В. Пьянкова // *Современная стоматология*. – 2008. – № 4. – С. 14–18.
22. Соболева Н. Г. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, больных полиартрикулярной формой ювенильного ревматоидного артрита / Н. Г. Соболева // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 92–96.
23. Старикова С. Ю. Влияние масляных экстрактов солодки и крапивы на показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных потребителей психоактивных веществ : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук / С. Ю. Старикова. – Караганда, 2002. – 25 с.
24. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики Учайкин В. Ф. // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127–132.
25. Солодковый корень и возможности его использования в медицине / Н. В. Югай, С. А. Байдулин, Т. П. Арыстанова [и др.] // *Астана медициналы? журналы*. – 2002. – № 1. – С. 11–13.
26. Ярних Т. Г. Аналіз ринку препаратів групи адаптогенів / Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич, М. В. Лелека // *Вісник фармації*. – 2001. – № 4(28). – С. 60–64.
27. Baltina L. A. Chemical modification of glycyrrizic acid as route to new bioactive compounds for medicine / L. A. Baltina // *Cum. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10. – P. 155–171.
28. Herbal medicines for liver diseases in India /S.Thyagarajan, S. Jayaram, V. Gopalakrishnan [et al.] // *J. Gastroenterol. – Hepatol.* – 2002. – № 17. – P. 370–376.

Отримано 15.03.13

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

©В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко

Одеський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЦИТОХРОМУ-450 2C19 СЕРЕД ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЦИТОХРОМУ-450 2C19 СЕРЕД ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ – Відомо, що цитохром-450 (CYP) 2C19 бере участь у метаболізмі омепразолу, клопидогрелю, теродоліну тощо, причому значні варіації метаболізму пов'язані з поліморфізмом гена *CYP2C19*. Разом з тим, літературі дані щодо поширеності поліморфізму гена *CYP2C19*, включаючи хворих на туберкульоз, в Україні відсутні. Тому метою даної роботи було дослідити поліморфізм генотипу *CYP2C19* на півдні України у хворих на туберкульоз і порівняти з аналогічними показниками контрольної групи на прикладі Одеського регіону. За допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу було досліджено поліморфізм гена *CYP2C19*. Зразки крові було отримано у хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностовано в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері й здорових донорів у Одеській обласній станції переливання крові в 2010-2012 рр. Відповідно до генотипу *CYP2C19*, з 55 хворих на туберкульоз 70,9 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19*1/*1*, 23,6 % – гетерозиготних генів *CYP2C19*1/*2*. Лише 5,5 % індивідів належали до носіїв генотипу повільних метаболізаторів – *CYP2C19*2/*2*. Загалом серед здорових донорів чоловічої статі в 1,2 раза частіше зустрічався дикий алель *CYP2C19*1*, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). У здорових донорів у віці понад 50 років 100 % складав немутований алель *CYP2C19*1*, разом з тим, у відповідній віковій групі хворих на туберкульоз він зустрічався лише у 68,2 % ($p < 0,05$). Надалі планується дослідити вплив поліморфізму *CYP2C19* на дію найефективніших протитуберкульозних препаратів.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА-450 2C19 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ – Известно, что цитохром-450 (CYP) 2C19 принимает участие в метаболизме омепразола, клопидогреля, теродоліна и т.д., причем значительные вариации метаболизма связаны с полиморфизмом гена *CYP2C19*. В тоже время, литературные данные относительно распространенности полиморфизма гена *CYP2C19*, включая больных туберкулезом, в Украине отсутствуют. Поэтому целью данной работы было исследование полиморфизма генотипа *CYP2C19* на юге Украины у больных туберкулезом и сравнение с аналогичными показателями контрольной группы на примере Одесского региона. С помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) и эндонуклеазного анализа был исследован полиморфизм *CYP2C19*. Образцы крови были получены от больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на базе Одесского областного противотуберкулезного диспансера и здоровых доноров в Одесской областной станции переливания крови в 2010-2012 гг. Согласно генотипа *CYP2C19*, из 55 больных туберкулезом 70,9 % индивидов были носителями гомозиготного дикого типа гена *CYP2C19*1/*1*, 23,6 % – гетерозиготных генов *CYP2C19*1/*2*. Только 5,5 % индивидов относились к носителям генотипа медленных метаболитов – *CYP2C19*2/*2*. В общем среди здоровых доноров мужского пола в 1,2 раза чаще встречался дикий аллель *CYP2C19*1*, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У здоровых доноров в возрасте более 50 лет 100 % составлял немутированный аллель *CYP2C19*1*, в тоже время, в соответствующей возрастной группе больных туберкулезом он встречался лишь в 68,2 % ($p < 0,05$). В дальнейшем планируется исследовать влияние полиморфизма *CYP2C19* на действие наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов.

POLYMORPHISM PECULIARITIES OF CYTOCHROME-450 2C19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS – It is known that

cytochrome (CYP450) 2C19 takes part in the metabolism of omeprazol, clopidogrel, ritodilin, etc., while a large interindividual variability in metabolism is associated with genetic polymorphism of the *CYP2C19* gene. In the same time there is a lack of literature data concerning spreading of *CYP2C19* gene polymorphism in Ukraine including patients with tuberculosis. That is why the aim of present work was to investigate *CYP2C19* polymorphism in the south of Ukraine including TB-patients and comparing with the same data of control group on the base of Odesa region. Gene *CYP2C19* polymorphism was studied with the help of PCR (polymerase chain reaction) and endonuclease analysis. The blood samples were obtained from patients with new cases of pulmonary TB from Odesa Regional Antituberculous Dispensary and healthy donors in Odesa district station of blood transfusion in 2010-2012. According to the genotype of *CYP2C19* from 55 healthy donors 70,9 % persons were the carriers of homozygote wild gene *CYP2C19*1/*1*, around 23,6 % individuals represented heterozygote genes *CYP2C19*1/*2*. Only 5,5 % individuals belonged to carriers of mutant allele combinations - *CYP2C19*2/*2*. In general among male patients with tuberculosis in 1,2 time more often we observed wild allele *CYP2C19*1*, than in control group ($P < 0,05$). In healthy donors older than 50 years 100 % represent wild allele *CYP2C19*1*, while in correspondent age group of patients with tuberculosis it was observed in 68,2 % ($P < 0,05$). In prospective we are planning to study an influence of *CYP2C19* polymorphism on action of the most effective antituberculous agents.

Ключові слова: ген *CYP2C19*, поліморфізм, генотип, туберкульоз.

Ключевые слова: ген *CYP2C19*, полиморфизм, генотип, туберкулез.

Key words: *CYP2C19* gene, polymorphism, genotype, tuberculosis.

ВСТУП Відповідно до літературних даних, ферменти родини цитохромів-450 (CYP) 2 відповідають за метаболізм більшості прийнятих лікарських препаратів. Так, *CYP2C19* бере участь в метаболізмі омепразолу, клопидогрелю, теродиліну, антибіотиків-макролідів, багатьох антидепресантів тощо [1]. З іншого боку, є низка препаратів, що можуть впливати на активність цитохрому *CYP2C19*, зокрема і протитуберкульозні препарати "Рифампіцин", "Ізоніазид" [2].

Різні етнічні групи можуть мати різну поширеність повільних і швидких метаболізаторів, і після отримання однакових доз певних лікарських препаратів, різний відсоток хворих у кожній популяції досягне терапевтичного рівня препарату в організмі. Тому загальна ефективність рекомендованих доз може відрізнятися між різними країнами. Таким чином, необхідно проводити дослідження поширеності різних типів метаболізаторів у кожній окремій популяції [3].

Водночас, у літературі майже відсутні дані щодо поширеності поліморфізму гена *CYP2C19* в Україні як серед здорових людей, так і серед хворих. Тому метою даної роботи було дослідити поліморфізм гена *CYP2C19* на півдні України на прикладі Одеського регіону серед хворих на туберкульоз і порівняти отримані дані з показниками здорових добровольців.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Зразки крові було отримано від 55 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері у 2012 р., з яких було 27 (49,1 %) жінок, решту – 28 (50,9 %) склали чоловіки. Вік хворих становив від 19 до 73 років (середній вік – 37,6 року). Для контролю використовували зразки крові, які було отримано від 181 здорового донора в Одеській обласній станції переливання крові у 2010–2011 рр., з яких 81 (44,8 %) – жінка, решта – 100 (55,2%) – чоловіки. Вік донорів був від 17 до 62 років (середній вік – 33,8 року). ДНК-матеріал було екстраговано з крові донорів із використанням набору ДНК-сорбББ (АмпліСенс, Російська Федерація). Генотип *CYP2C19* за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу за методом J. A. Goldstein, J. Blaisdell (2004) [4]. Для ПЛР-ампліфікації *CYP2C19*2* і *CYP2C19*3* – дві пари відповідних специфічних праймерів. ПЛР-продукти *CYP2C19*2* і *CYP2C19*3* було піддано рестрикції за допомогою ферментів (рестриктаз) *SmaI* і *BamHI* відповідно. Оскільки місце рестрикції відсутнє в мутантних алелях, ПЛР-продукти уникали рестрикції відповідними ферментами. В *CYP2C19*1* (немутованих) алелях рестрикційні ферменти *SmaI* і *BamHI* розділяли ДНК-фрагмент в 321 п.н. на 2 фрагменти – 212 і 109 п.н., а

також ДНК-фрагмент 271 п.н. на 2 фрагменти – 175 і 96 п.н. відповідно. Статистичний аналіз було проведено із залученням Microsoft Excel і χ^2 -критерію.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Відповідно до генотипу *CYP2C19*, з 55 хворих на туберкульоз 70,9 % індивідів були носіями гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19*1/*1* (табл. 1, 2). Також 23,6 % хворих були носіями гетерозиготного гена *CYP2C19*1/*2*. Носіями гомозиготного мутантного гена *CYP2C19*2/*2* було 5,5 %, разом з тим, хворих з гомозиготним мутантним геном *CYP2C19*3/*3* або гетерозиготним мутантним геном *CYP2C19*2/*3* не було зафіксовано.

Серед здорових донорів дещо частіше зустрічались носії гомозиготного дикого типу гена *CYP2C19*1/*1* – 79,5 %, водночас, рідше зустрічались носії варіантного генотипу *CYP2C19*2/*2* – 0,8 % проти 5,5 % у хворих на туберкульоз [5].

Разом з тим, порівнюючи поширеність генотипу *CYP2C19* з урахуванням гендерних відмінностей, відзначали більшу поширеність генотипу *CYP2C19*1/*1* серед здорових добровольців, особливо жіночої статі, а також більшу поширеність генотипів, що відповідають за повільний тип метаболізму серед хворих на туберкульоз, особливо чоловічої статі (рис. 1). Серед хворих на туберкульоз чоловічої статі частіше

Таблиця 1. Генотип і алелі гена *CYP2C19* серед хворих на туберкульоз (кількість)

Генотип <i>CYP2C19</i> (n=55)					
<i>*1/*1</i>	<i>*1/*2</i>	<i>*1/*3</i>	<i>*2/*2</i>	<i>*2/*3</i>	<i>*3/*3</i>
39	13	0	3	0	0
Алель (n=120)					
<i>*1</i>	<i>*2</i>	<i>*3</i>			
91	19	0			

Таблиця 2. Поширеність генотипів *CYP2C19* серед хворих на туберкульоз і здорових донорів (%)

Результат	Генотип (n=113)					
	<i>*1/*1</i>	<i>*1/*2</i>	<i>*1/*3</i>	<i>*2/*2</i>	<i>*2/*3</i>	<i>*3/*3</i>
Хворі на туберкульоз	70,9	23,6	0	5,5	0	0
Здорові донори	79,5	18,9	0,8	0,8	0	0

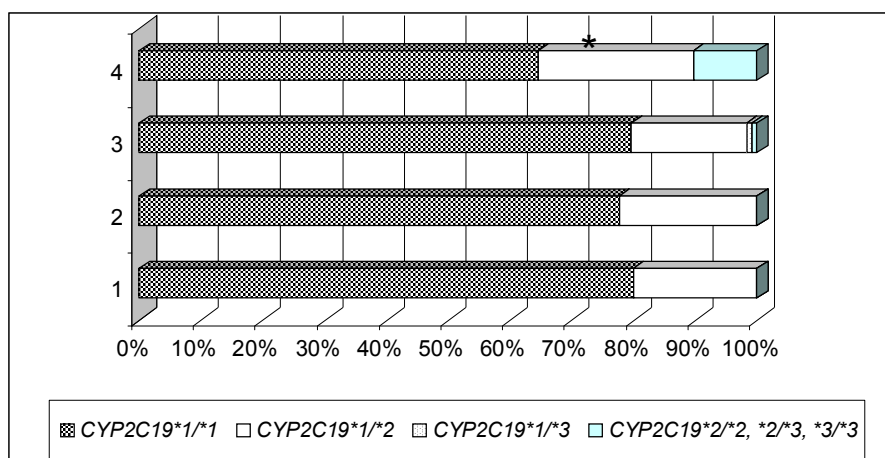


Рис. 1. Поширення генетичного поліморфізму гена *CYP2C19* серед здорових донорів жіночої (1) або чоловічої статі (3) та хворих на туберкульоз жіночої (2) або чоловічої статі (4).

Примітка. * – $p < 0,05$ (відносно відповідної контрольної групи).

спостерігали носіїв генотипу *CYP2C19*2/*2*, що асоціюється з повільним метаболізмом, ніж серед здорових донорів чоловічої статі ($p < 0,05$) (рис. 1). У 10,2 % хворих на туберкульоз чоловічої статі було зафіксовано генотип *CYP2C19*2/*2*, водночас, серед жінок генотипу повільного метаболізму взагалі не було виявлено.

Загалом, з досліджених 110 алелів *CYP2C19* 82,7 % складав дикий або немутований алель *CYP2C19*1*, в 17,3 % зустрічався варіантний або мутантний алель *CYP2C19*2*. Разом з тим, серед здорових донорів 89,3 % складав дикий алель *CYP2C19*1*, по 10,2 і 0,4 % становили мутовані алелі *CYP2C19*2* і *CYP2C19*3*. Важливо, що серед здорових донорів чоловічої статі в 1,2 раза частіше зустрічався дикий алель **1* і в 2,3 раза рідше мутований алель **2*, ніж серед хворих на туберкульоз тієї ж статі ($p < 0,05$) (табл. 3).

Серед хворих на туберкульоз різних вікових груп кількість носіїв генотипу *CYP2C19*1/*1* коливалась від 54,5 % (понад 50 років) до 90,0 % (41–50 років). У

контрольній групі поширеність вищевказаного генотипу коливалась від 75,0 % (41–50 років) до 100 % (понад 50 років). Тобто у найбільшій віковій групі здорових донорів відзначали найбільшу кількість носіїв генотипу *CYP2C19*1/*1*, що відповідає за швидкий метаболізм, водночас, у хворих на туберкульоз відзначали оборотний процес – найменша кількість носіїв генотипу *CYP2C19*1/*1* серед найбільшої вікової групи (100 % проти 54,5 %, $p < 0,05$). Таку ж закономірність відзначали відносно поширеності немутованого алеля *CYP2C19*1*, який серед здорових донорів був найбільш поширений у найстаршій віковій групі, разом з тим, у відповідній віковій групі хворих на туберкульоз він зустрічався, навпаки, найрідше – 100 % проти 68,2 % ($p < 0,05$). При розподілі здорових донорів і хворих на туберкульоз на вікові категорії до і після 30 років було відзначено наступне (рис. 2): серед здорових донорів поширеність дикого алеля складала 89,3 % (<30 років) і 89,4 % (>30 років), серед хворих на туберкульоз – 82,6 і 82,8 % відповідно.

Таблиця 3. Поширеність алелів *CYP2C19* серед хворих на туберкульоз і здорових донорів (%)

Результат	Генотип (n=113)		
	*1	*2	*3
Хворі на туберкульоз (n=110)			
Чоловіки	76,8*	23,2*	0
Жінки	88,9	11,1	0
Здорові донори (n=244)			
Чоловіки	89,3	10,3	0,5
Жінки	90,0	10,0	0

Примітка. * – $p < 0,05$ (відносно відповідної групи здорових донорів).

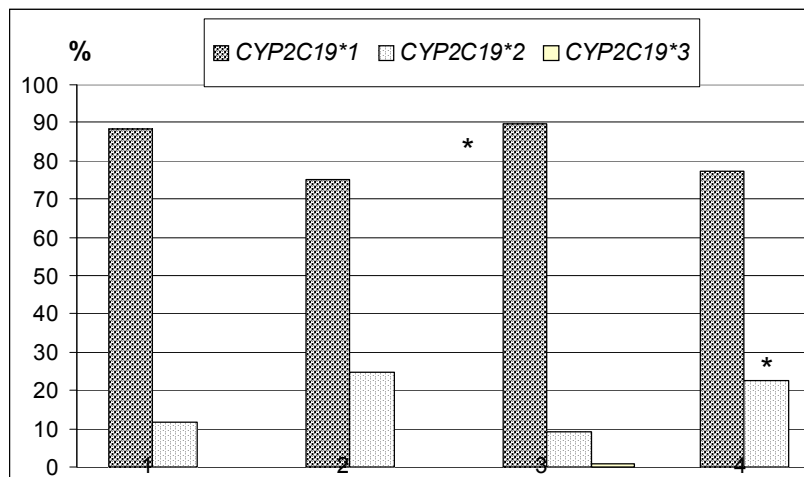


Рис. 2. Поширеність алелів гена *CYP2C19* серед здорових (1, 3) і хворих на туберкульоз (2, 4) чоловічої статі в різних вікових групах – до 30 років (1, 2) і після 30 років (3, 4).

ВИСНОВКИ Проведений аналіз засвідчив, що у хворих на туберкульоз легень дещо частіше зустрічались носії мутантних алелів і рідше – носії дикого алеля, ніж серед здорових добровольців. Швидкі метаболізатори частіше спостерігали серед жінок, ніж серед чоловіків, причому як здорових, так і хворих на туберкульоз. Мутантний алель *CYP2C19*2* зустрічали у хворих на туберкульоз чоловічої статі в 2,3 раза частіше, ніж серед здорових добровольців тієї ж статі.

Також відзначали максимальне зростання кількості носіїв дикого алеля *CYP2C19*1* серед здорових добровольців з підвищенням віку. Водночас, серед хворих на туберкульоз відзначали збільшення кількості носіїв мутантного алеля *CYP2C19*2* зі збільшенням віку порівняно з контрольною групою. Отже, можна зробити висновок, що приналежність до чоловічої статі, наявність туберкульозної інфекції і старший вік є чинниками, що пов'язані з більшою поширеністю мутант-

них алелів гена CYP2C19. Тому в цих категорій можна очікувати уповільнення метаболізму різних ксенобіотиків і збільшення їх токсичності.

Важливо враховувати, що носії повільного типу метаболізму згідно з поліморфізмом гена CYP2C19 мають уповільнений метаболізм антиагреганту клопидогрелю, антиаритмічного засобу терадоліну, інгібітора протонної помпи омепразолу тощо, що сприяє підвищенню їх токсичності (терадоліну) або зменшенню терапевтичної дії (клопидогрелю) [6–8]. CYP2C19 значною мірою експресований у гладеньких м'язах, ендотелії артерій, міокардіоцитах. Також цікаво, що CYP2C19 бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти з утворенням епоксиейкозаноїдних кислот, що впливають на тонус кровоносних судин, реабсорбцію натрію і води в нирках тощо [9]. Згідно з літературними даними, наявність мутованого алеля *CYP2C19*3* асоціюється зі зменшенням ризику артеріальної гіпертензії, разом з тим, наявність іншого мутованого алеля *CYP2C19*2* асоціюється зі збільшенням ризику атеросклерозу кровоносних судин і розвитку серцево-судинних захворювань [9]. Також можливо, що зазнаючи впливу найефективніших протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин), поліморфізм CYP2C19, у свою чергу, може визначати концентрацію і дію вищевказаних протитуберкульозних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с.
2. Chen Y. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes / Y. Chen, J. A. Goldstein // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 567–578.
3. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS / Mde J. Castillejos-Lopez, M. C. Garcia-Sancho, F. Quinones-Falconi, J. R. Perez-Padilla // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 47–57.
4. Goldstein J. A. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism / J. A. Goldstein, J. Blaisdell // *Methods Enzymol.* – 1996. – Vol. 272. – P. 210–218.
5. Антоненко П. Б. Поліморфізм гена цитохрому -450 2C19 на Південному заході України / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // *Запорозький медичний журнал.* – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–38.
6. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel / Aldona Kubica, Marek Kozinski, Grzegorz Grzesk, Tomasz Fabiszak [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 459–466.
7. Lee Jun-Beom Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with reduced clopidogrel response in cerebrovascular disease / Jun-Beom Lee, Kyung-A Lee, Kyung-Yul Lee // *Yonsei Med. J.* – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. 734–738.
8. Ford G. A. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes of patients with terodiline cardiotoxicity identified through the yellow card system / G. A. Ford, S. M. Wood, A.K. Daly // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 50, № 1. – P. 77–80.
9. Association of CYP2C19*2 and *3 Genetic Variants with Essential Hypertension in Koreans / Dong-Jik Shin, Jisun Kwon, Ah-Ram Park, Yousun Bae [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 1113–1119.

Отримано 22.01.13

УДК 616.125-005.8-085.224

©М. В. Гребеник, В. Р. Микуляк

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

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА: ОБҐРУНТУВАННЯ, РЕАЛІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА: ОБҐРУНТУВАННЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ – Проведено аналіз використання препаратів метаболічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах реальної клінічної практики. Встановлено, що у хворих, яким призначали препарати метаболічної дії, спостерігали більш швидку позитивну динаміку ЕКГ та достовірно нижчу розрахункову масу некрозу ($p=0,028$). Уведення кардіопротекторів у стандартну схему лікування гострого інфаркту міокарда призводило до зниження оксидативного стресу та підвищення активності антиоксидантної ланки захисту крові протягом госпітального періоду.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ОБОСНОВАНИЕ, РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ – Проведенный анализ использования препаратов метаболической терапии в больных острым инфарктом миокарда в условиях реальной клинической практики. Установлено, что в больных, которым назначались препараты метаболического действия, наблюдалась более быстрая позитивная динамика ЭКГ и достоверно низшая расчетная масса некроза ($p=0,028$). Введение кардиопротекторов к стандартной схеме лечения острого инфаркта миокарда приводило к снижению оксидативного стресса и повышению активности антиоксидантного звена защиты крови в течение госпитального периода.

METABOLIC THERAPY AT AN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: REASONS FOR USING, REALITIES AND PROSPECTS OF APPLICATION – Analysis of the use of drugs of metabolic therapy in patients with an acute myocardial infarction in a real clinical practice was made. It was found out that patients whom were prescribed drugs of metabolic activity, there was observed more rapid positive dynamics ECG and significantly lower estimated mass of necrosis of myocard ($p = 0,028$). Introduction of metabolic therapy to standard treatment of an acute myocardial infarction resulted in a decrease of oxidative stress and increase of antioxidant activity of blood during hospital period of treatment.

Ключові слова: метаболічна терапія, інфаркт міокарда, оксидативний стрес, маса некрозу.

Ключевые слова: метаболическая терапия, инфаркт миокарда, оксидативный стресс, масса некроза

Key words: metabolic therapy, myocardial infarction, oxidative stress, mass of necrosis.

ВСТУП Гострі форми ішемічної хвороби серця посідають провідне місце в загальній структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Щорічно реєструється понад 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ). У 2011 р. в Україні зареєстровано 8 968 272 випадків ішемічної хвороби серця, з них 49 978 припадає на гострий ІМ [1].

В історії надання допомоги хворим на ІМ періодично з'являлися препарати метаболічної спрямованості, однак з накопиченням клінічного досвіду захоплення від їх застосування змінювалося розчаруванням. Препарати, які застосовували раніше (АТФ, рибоксин, кокарбоксілаза), виявилися недостатньо ефективними у реальній клінічній практиці. Результати багаточисельних досліджень також довели сумнівність ефекту

від застосування широко рекомендованих вітаміну Е, С [2, 3].

І лише з впровадженням технологій доказової медицини, препарати метаболічної дії поступово знаходять своє місце у патогенетичній терапії гострого коронарного синдрому (ГКС) і вносяться до стандартних протоколів лікування.

Метою нашого дослідження була оцінка використання препаратів метаболічної дії при гострому інфаркті міокарда в умовах реальної клінічної практики, обґрунтування їх застосування на підставі вивчення змін пероксидного окиснення ліпідів, стану антиоксидантної системи захисту, ендотеліальної дисфункції та метаболічного гомеостазу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 171 хворого на гострий ІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями ESC, 2003. Обстежуваних пацієнтів поділили методом випадкового відбору на 2 групи: контрольну, в якій застосовували лише стандартну терапію, згідно з чинними протоколами й основну, в якій пацієнтам додатково до базисної терапії призначали препарати метаболічної дії. Середній вік хворих становив $(65,5 \pm 0,9)$ року. В статевій структурі у 2,2 раза ($p < 0,05$) переважали чоловіки.

Оцінку метаболічного статусу пацієнтів здійснювали шляхом вивчення показників ліпідного, вуглеводного обміну, також проведено детальне лабораторне дослідження з акцентом на визначення кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) та активності антиоксидантної системи за динамікою супероксиддисмутази і каталази. Для аналізу функції ендотелію визначали оксид азоту та ендотелін-1 імуноферментним методом.

Морфометричні характеристики серця оцінювали за даними ехокардіоскопії, згідно з рекомендаціями щодо ультразвукового дослідження серця Американського товариства з ехокардіографії. Масу некрозу визначали за ЕКГ розрахунковим методом [4].

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel за допомогою програм, інтегрованих у дану систему, та програми SPSS 13.0. Для опису вибіркового нормального розподілення кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (М) та помилку середнього (m). Перевірка гіпотез про розходження в групах кількісних показників з нормальним розподіленням значень проводили за допомогою t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз медикаментозних призначень для корекції метаболічних порушень у хворих на гострий ІМ показав, що найчастіше використовували: мельдоніум, триметазидин, рідше – тіотриазолін та кверцетин.

У 26,56 % пацієнтів із гострим ІМ, окрім стандартної терапії, згідно з чинними протоколами, використовували триметазидин.

Триметазидин – єдиний препарат метаболічної дії з доведеним протиішемичним та ангінальним ефектом, рекомендований Європейським товариством кардіологів, який оптимізує використання кисню в умовах ішемії, блокуючи окиснення жирних кислот, і потенціює перехід до більш активного окиснення глюкози, знижує активність запального процесу та зменшує утворення вільних радикалів [5, 6].

Одним із найбільш вживаних кардіопротекторів у нашій клінічній практиці був мельдоній (37,32 %). В ішемізованій тканині серцевого м'яза мельдоній зменшує концентрацію основних вільнорадикальних сполук, одночасно збільшуючи потенціал антиоксидантного захисту, внаслідок чого знижується ступінь пошкодження кардіоміоцитів. На відміну від триметазидину, при прийомі мельдонію в мітохондріях не підвищується концентрація недоокиснених проміжних продуктів метаболізму жирних кислот які, у свою чергу, можуть бути джерелом утворення токсичних ліпопероксидів [7].

Тіотріазолін використали у комплексному лікуванні гострого ІМ у 11,74 % пацієнтів.

Перший вітчизняний синтетичний гепато- і кардіопротектор – тіотріазолін (морфоліній-3-метил-1,2,3-тріазолін-5-тіоацетат), характеризується протиішемичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодельовальною діями [8]. Препарат швидко посів гідне місце серед метаболічних засобів, які використовують у кардіології, хоча доказова база обмежується лише вітчизняними дослідженнями.

І лише у 4,92 % пацієнтів з гострим ІМ, окрім базисної терапії, використовували сучасний метаболічний препарат – корвітин.

Результатом 15-річної співпраці з фармакологами, патофізіологами стала розробка і впровадження у широку клінічну практику інноваційного вітчизняного кардіопротекторного препарату корвітину. Препарат рекомендований для використання у комплексній терапії гострого ІМ, особливо для попередження реперфузійного ураження міокарда після відкриття інфарктозуючої судини. Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що раннє застосування корвітину сприяє обмеженню зони некрозу, приводить до зменшення маси некротизованого міокарда, покращує клінічний перебіг захворювання, електрофізіологічні властивості міокарда, запобігає патологічному ремоделюванню лівого шлуночка [9].

Як правило, усі препарати метаболічної дії добре переносяли пацієнти, в жодному випадку ми не спостерігали небажаних реакцій. На тлі комбінованої терапії відзначалось зменшення суб'єктивної симптоматики: скорочення тривалості та інтенсивності болювого синдрому, зменшення вегетативних проявів некрорезорбтивного синдрому. Аналіз отриманих результатів показав, що в групі хворих, які отримували метаболічну терапію, не було зареєстровано жодного випадку рецидиву інфаркту міокарда, тоді як у двох пацієнтів контрольної групи на 5-ту і 7-му добу захворювання виник рецидив інфаркту міокарда.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих, яким призначали препарати метаболічної дії, спостерігали більш швидку позитивну динаміку ЕКГ у вигляді зменшення зони некрозу (за глибиною і шириною патологічного зубця Q) та зони пошкодження (за динамікою елевачії сегмента ST). В цілому, за даними ЕКГ, розрахункова маса некрозу в пацієнтів першої групи виявилась на $(4,24 \pm 0,7)$ % меншою, ніж у контрольній групі. Більш виражену позитивну динаміку електрокардіографічних показників спостерігали у пацієнтів з інфарктом передньої стінки лівого шлуночка.

Згідно з отриманими даними щодо стану ПОЛ (табл. 1), у двох групах хворих спостерігали підвищення активності кінцевого продукту вільнорадикального окиснення ліпідів – МДА. Однак у пацієнтів, яким проводили метаболічну терапію, рівень МДА був вірогідно нижчим в динаміці, ніж у групі базисного лікування. Також у групі хворих, які приймали метаболічні препарати, спостерігали вірогідне зростання активності СОД та каталази на 14-ту добу порівняно з групою базисної терапії.

Отже, введення препаратів метаболічної дії до лікування гострого ІМ призводило до зменшення інтенсивності оксидативного стресу та підвищення активності антиоксидантної ланки захисту крові протягом госпітального періоду.

При дослідженні концентрації стабільних метаболітів синтезу NO було виявлено зниження їх середнього рівня та підвищення рівня ET-1 у крові обстежених хворих з гострим ІМ порівняно з середнім рівнем у групі контролю ($p < 0,05$). Однак метаболічні препарати, які використовували у своїй клінічній практиці, не викликали достовірного зниження рівня ET-1 та підвищення рівня NO в динаміці. Тому, враховуючи сучасні дані про роль ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого ІМ, перспективним напрямком є

Таблиця 1. Стан оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на гострий ІМ

Показник	Доба	Перша група (базисна терапія)	Друга група (базисна терапія + метаболічна терапія)	P
МДА (M+m)	2	$7,45 \pm 0,62$	$7,68 \pm 0,57$	н.д.
	7	$5,93 \pm 0,41$	$4,17 \pm 0,46$	$p < 0,05$
	14	$5,38 \pm 0,56^*$	$3,85 \pm 0,33^*$	$p < 0,05$
СОД (M+m)	2	$39,55 \pm 0,38$	$38,75 \pm 0,44$	н.д.
	7	$42,61 \pm 0,14$	$46,51 \pm 0,51$	$p < 0,05$
	14	$44,89 \pm 0,22^*$	$48,12 \pm 0,36^*$	$p < 0,05$
Каталаза (M+m)	2	$56,68 \pm 0,32$	$57,57 \pm 0,68$	н.д.
	7	$60,85 \pm 0,29$	$61,91 \pm 0,94$	н.д.
	14	$64,33 \pm 0,44^*$	$70,68 \pm 0,81^*$	$p < 0,05$

Примітка. * – $p < 0,05$ в межах однієї групи порівняно з вихідним значенням.

використання препаратів, що безпосередньо впливають на метаболізм оксиду азоту та зменшують ремоделювання судинної стінки.

Щодо впливу на метаболічний гомеостаз, то призначення кардіопротекторів супроводжувалось вірогідним зниженням рівнів АлАТ з $(0,67 \pm 0,14)$ до $(0,38 \pm 0,22)$ мкмоль/(год×мл), АсАТ з $(0,96 \pm 0,44)$ до $(0,41 \pm 0,62)$ мкмоль/(год×мл), білірубину з $(25,12 \pm 1,12)$ до $(15,63 \pm 0,82)$ мкмоль/л та креатиніну крові з $(98,11 \pm 1,72)$ до $(74,14 \pm 1,32)$ мкмоль/л, що свідчить про позитивний вплив препаратів на основні біохімічні показники та меншу виразність некрорезорбтивного синдрому на тлі їх прийому.

Рівень загального холестерину крові вірогідно не змінився і становив відповідно $(5,44 \pm 0,62)$ ммоль/л у контрольній групі та $(5,46 \pm 0,93)$ ммоль/л в основній. Проте у групі хворих, в схему лікування яких додатково було залучено препарати метаболічної дії, відзначалось істотно більше зниження рівня тригліцеридів ($p=0,028$).

За даним ультразвукового дослідження серця, розміри камер серця під час госпітального етапу лікування істотно не змінилися, не спостерігалось достовірного збільшення фракції викиду лівого шлуночка, що вимагає подальшої оцінки процесів ремоделювання серця у віддаленому післяінфарктному періоді.

ВИСНОВКИ 1. У хворих, яким призначали метаболічні препарати, спостерігали більш швидку позитивну динаміку перебігу інфаркту міокарда та достовірно меншу розрахункову масу некрозу при інфаркті передньої стінки лівого шлуночка.

2. Введення препаратів метаболічної дії у комплексне лікування хворих з гострим інфарктом міокарда призводило до зниження інтенсивності перебігу вільнорадикального окиснення ліпідів та підвищення активності антиоксидантної системи захисту крові.

3. Препарати метаболічного спрямування позитивно впливали на основні біохімічні показники крові та зменшували виразність некрорезорбтивного синдрому.

4. У всіх пацієнтів з гострим інфарктом міокарда виявлено прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді зниження рівня оксиду азоту та підвищення рівня ET-1.

Перспективи подальших досліджень Враховуючи накопичення даних щодо ролі оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого ІМ, вважаємо доцільним вивчення впливу сучасного препарату з антиоксидантними і мембранопротекторними властивостями L-аргініну на клініко-функціональні особливості перебігу інфаркту міокарда, прояви ендотеліальної дисфункції, ремоделювання міокарда, якості життя і виживання хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості : аналітично-статистичний посібник / Коваленко В. М. [та ін.]. – К., 2012. – 211 с.
2. Plasma Carotenoids and Tocopherols and Risk of Myocardial Infarction in a Low-Risk Population of US Male Physicians / Elisabeth Hak, J. Meir Stampfer, Hannia Campos [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 802–807.
3. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, G. Dagenais, J. Pogue [et al.] // Engl. J. Med. – Vol. 342. – P. 154–160.
4. Selvester R. Computer Techniques in Cardiology / R. Selvester, Y. Solomon, D. Sapoznikow. – New York, 1979. – P. 417–453.
5. Курашвили Л. В. Окислительный стресс при инфаркте миокарда и эффективность его коррекции препаратом "Триметазидин" / Л. В. Курашвили, С. В. Ушакова // Клиническая медицина. – 2008. – № 7. – С. 26–31.
6. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina / M. Marzilli // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P. 12–15.
7. Михин В. П. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / В. П. Михин, Ф. Е. Хлебодаров // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 4 (84). – С. 158–168.
8. Нетяженко В. З. Роль препаратів метаболічної дії в комплексному лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда / В. З. Нетяженко, Т. Д. Залевська // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 17 (257). – С. 16–18.
9. Пархоменко А. Н. Нові можливості в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: корвітин для ін'єкцій / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 64–67.

Отримано 14.02.13

ВМІСТ КОРОТКОЛАНЦЮГОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ВИПОРОЖНЕННЯХ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

ВМІСТ КОРОТКОЛАНЦЮГОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ВИПОРОЖНЕННЯХ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ – Мета роботи полягала у визначенні вмісту та співвідношення окремих коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у випорожненнях хворих із різними субтипами синдрому подразненої кишки (СПК). Визначення КЖК проводили газохроматографічним методом. У хворих із діарейним субтипом СПК встановлено підвищений загальний рівень КЖК, високий вміст оцтової та пропіонової кислот, що свідчить про значну метаболічну активність анаеробної ланки кишкової мікрофлори. У хворих з обстипаційним субтипом загальна кількість КЖК була меншою, підвищений вміст ізомасляної та ізовалеріанової кислот, яку спостерігають при пониженої метаболічній активності кишкової мікрофлори. Отримані результати свідчать, що характер метаболічних змін у кишечнику хворих із СПК значною мірою залежить від клінічної форми захворювання.

СОДЕРЖАНИЕ КОРОТКОЦЕПНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ИСПРАЖНЕНИЯХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА – Цель работы заключалась в определении общего содержания и соотношения отдельных короткоцепочных жирных кислот (КЖК) в испражнениях больных с разными субтипами синдрома раздраженного кишечника (СРК). Исследовали испражнения 20 больных. Определение КЖК проведено газохроматографическим методом. По результатам проведенного исследования установлено, что у больных с диарейным субтипом СРК, в сравнении с контрольной группой, повышен общий уровень КЖК, высокий уровень уксусной и пропионовой кислот, что свидетельствует о значительной метаболической активности анаэробной микрофлоры кишечника. В группе больных с преобладанием запоров отмечено снижение общего количества КЖК, повышение уровней изомасляной и изовалериановой кислот, что отмечается при понижении метаболической активности кишечной микрофлоры. Полученные результаты свидетельствуют, что характер метаболических процессов в кишечнике больных с СРК зависит от клинической формы заболевания.

SHORT CHAIN FATTYACID CONTENT IN THE FAECES OF PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME – This work presents the results of research of short chain fattyacid (SCFA) in the faeces of 20 patients with diarrhea and constipation types of Irritable Bowel Syndrome (IBS) according to the Rome III Criteria. SCFA are detected by gas chromatography. During the research there was defined that in patients of diarrhea by type IBS the generally quantity of SCFA was increase and high contents of acetic and propionic acids. That certificated metabolic activity anaerobic microflora of the gut. In patients with constipation type of ISB generally numerous of SCFA decrease but high contents isobutyric and isovalerianic acids, that typical for increases metabolic activity by natural microflora of the gut. The results of research indicate that metabolic processes of the gut of patient with IBS depend on clinic types of disease

Ключові слова: синдром подразненої кишки, метаболізм, коротколанцюгові жирні кислоти.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, метаболизм, короткоцепочные жирные кислоты.

Key words: irritable bowel syndrome, metabolism, short chain fatty acid.

ВСТУП Взаємовідношення між макроорганізмом та мікрофлорою, що його заселяє, мають складний характер на метаболічному рівні. Дослідженнями останніх років встановлено факт обміну низькомолекулярними метаболітами мікрофлори кишечника та макрооргані-

змом [1]. До таких метаболітів відносять коротколанцюгові (леткі) жирні кислоти, що виробляються анаеробною мікрофлорою кишечника. Спектр КЖК представлений монокарбоновими кислотами – оцтовою (C2), пропіоновою (C3), масляною (C4), ізомасляною (iC4), валеріановою (C5) та ізовалеріановою (iC5) [2].

КЖК відповідають за такі важливі функції, як енергозабезпечення епітелію, стимуляція життєдіяльності мікробної екосистеми, антикарциногенну дію та інші [3]. Доведено їх участь у регуляції моторики кишечника. КЖК забезпечують підтримку водно-електролітного балансу – разом з ними всмоктуються іони Na, K, Cl, що суттєво впливає на показники pH кишкового вмісту [2].

Серед захворювань кишечника важливе місце займають функціональні порушення, що не супроводжуються будь-якими морфологічними змінами. Серед них найпоширенішим є синдром подразненої кишки. Відомо, що при СПК, незалежно від його клінічної форми, мають місце зміни у мікробіocenozі товстої кишки [5]. Дисбіотичні порушення в кишечнику супроводжуються змінами метаболічної активності кишкової мікрофлори, що призводить також до порушення синтезу ПЖК [6].

З огляду на вищесказане, визначення спектра та кількості КЖК може бути критерієм для оцінки стану мікробіocenozу кишечника, а також використовувати для діагностики різних захворювань кишково-шлункового тракту, в тому числі синдрому подразненої кишки.

Мета роботи полягала у визначенні вмісту КЖК та їх співвідношення у випорожненнях хворих з діарейним та обстипаційним субтипами СПК й оцінці діагностичного значення цих показників.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліджено випорожнення 20-ти хворих з СПК, які згідно з римськими критеріями III поділено на дві підгрупи – пацієнти з діарейним субтипом – 10 чоловік (середній вік – 48 років), хворі з обстипаційним субтипом – 10 чоловік (середній вік – 61 рік). Контрольну групу склали 5 чоловік (середній вік – 28 років) без клінічних ознак захворювання.

Визначення вмісту КЖК проводили газохроматографічним методом. Для цього у пробірку до 1 г випорожнень додавали 1,0 мл 33 % водного розчину метафосфорної кислоти та інтенсивно струшували. Після добової витримки за допомогою мікрошприца з дозатором із пробірки відбирали 1 мкл надосадової рідини та вводили у випарувач газорідинного хроматографа, який мав колонку селективну до КЖК. Попередньо готували калібрувальні суміші хімічно чистих оцтової, пропіонової, масляної, ізомасляної, валеріанової та ізовалеріанової кислот. За норму (одиницю) приймали параметри піка пропіонової кислоти, до якої прирівнювали параметри піків інших кислот [7].

Статистичну обробку результатів досліджень було проведено з використанням статистичних функцій електронних таблиць Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У таблиці 1 наведено дані про вміст окремих КЖК у випорожненнях хворих із СПК та в контрольній групі.

Таблиця 1. Вміст коротко ланцюгових жирних кислот у випорожненнях хворих із діарейним та обстипаційним субтипами СПК та в контрольній групі

КЖК та їх коди	Вміст КЖК у випорожненнях хворих (ПКГ)		
	контроль (n=5)	СПК з діарейним субтипом (n=10)	СПК з обстипаційним субтипом (n=10)
Оцтова C ₂	5,65±0,04	6,88±0,04 p<0,001	5,50±0,11 p<0,05
Пропіонова C ₃	1,21±0,01	1,87±0,06 p<0,001	1,21±0,09 p<0,05
Ізомасляна iC ₄	1,12±0,01	1,07±0,01 p<0,01	1,19±0,05 p<0,05
Масляна C ₄	1,22±0,007	1,16±0,01 p<0,01	1,19±0,05 p<0,05
Ізовалеріанова iC ₅	0,20±0,001	0,21±0,01 p<0,05	0,24±0,03 p<0,005
Валеріанова C ₅	0,14±0,01	0,16±0,01 p<0,05	0,15±0,02 p<0,05

Показники вмісту окремих КЖК у групі хворих з діареями порівняно з контрольною групою, мають статистично значущу різницю для оцтової, пропіонової, масляної та ізомасляної кислот. У групі хворих із закрепами статистично значуща різниця між дослідом та контролем має місце для оцтової, ізомасляної та ізовалеріанової кислот.

Аналіз показників загального вмісту та співвідношення окремих КЖК (табл. 2) засвідчив наявність статистично значущої різниці між контролем та групами хворих з обома субтипами СПК (p<0,001). Загальний вміст КЖК у випорожненнях характеризувався збільшенням їх кількості у групі хворих з діареями та зменшенням в групі хворих із закрепами порівняно з контрольною групою. Підвищений загальний рівень КЖК у групі хворих із діарейним субтипом свідчить про посилення метаболічної активності анаеробної ланки мікрофлори кишечника, що суттєво впливає на

показники рН випорожнень – значний зсув у бік кислотної реакції (5,5–6,0). У складі КЖК цієї групи хворих є великий відсоток пропіонової кислоти та незначний – масляної. Це вказує на значне переважання пропіоновокислого бродіння над маслянокислим, що може бути причиною підвищеної моторики кишечника та порушень процесів всмоктування.

У групі хворих із закрепами спостерігається невисока загальна концентрація КЖК. Одночасно у складі КЖК виявлено низький рівень пропіонової кислоти, але високий показник ізомасляної та ізовалеріанових кислот (рН випорожнень дорівнювала 7,0–8,0). Низький загальний вміст КЖК свідчить про понижену метаболічну активність мікрофлори кишечника, зменшення моторики товстої кишки, а підвищений рівень ізомасляної та ізовалеріанової кислот – про переважання протеолітичної активності мікрофлори над цукролітичною.

Таблиця 2. Загальний вміст та співвідношення окремих КЖК у випорожненнях хворих з різними субтипами СПК

Група	Загальна концентрація КЖК (г/кг)	Співвідношення окремих КЖК (%)					
		Оцтова C ₂	Пропіонова C ₃	Ізомасляна iC ₄	Масляна C ₄	Ізовалеріанова iC ₅	Валеріанова C ₅
Контроль (n=5)	9,54±0,05	59,31	12,67	11,72	12,74	2,11	1,44
СПК з діарейним субтипом (n=10)	11,28±0,08 p<0,001	60,38	16,58	9,48	10,31	1,84	1,41
СПК з обстипацій- ним субтипом (n=10)	9,46±0,14 p<0,001	58,09	12,72	12,59	12,53	2,51	1,56

ВИСНОВКИ 1. Визначені рівні та співвідношення окремих КЖК у випорожненнях хворих на СПК свідчать про зміни метаболічних процесів у кишечнику, пов'язаних з життєдіяльністю окремих ланок мікрофлори.

2. Характер метаболічних змін суттєво залежить від клінічної форми синдрому подразненої кишки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Roediger W. E. Famine, fiber fatty acid and failed colonic absorption, does fiber fermentation ameliorate diarrhea / W. E. Roediger // J. Parenter. Enteral Nutr. – 1994. – Vol. 18. № 14–18.
2. Cammings I. A. Short chain fatty acid in the human colon / I. A. Cammings // Gut. – 1991. – Vol. 22. – № 12. – P. 763–769.
3. Effect of chain fatty acids on gastrointestinal motility / C. Cherbut, A. C. Aube, H. M. Blotterie, I. P. Calmiche // Scand.J.Gastroenterology. – 1997. – Vol. 32. – P. 58–61.

4. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта : дисс. ... доктора мед. наук / Ардатская М. Д. – М., 2003. – 45 с.

5. Ткаченко Е. И. Дисбиоз кишечника : руководство по диагностике и лечению / Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб., 2009. – 275 с.

6. Сугян Н. Г. Клиническое значение короткоцепочных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Н. Г. Сугян. – М., 2010. – 13 с.

7. Рівіс Й. Ф. Кількісні хроматографічні методи визначення окремих ліпідів і жирних кислот у біологічному матеріалі / Й. Ф. Рівіс, Р. С. Федорчук. – Львів, 2010. – 109 с.

Отримано 15.04.13

АДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДО ОРТОСТАТИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У СТУДЕНТІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

АДАПТАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДО ОРТОСТАТИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У СТУДЕНТІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА – За допомогою комп'ютерного аналізу серцевого ритму в кліно- та ортостазі проведено обстеження відносно здорових студентів 16–21 року з нормальною і надлишковою масою тіла. Встановлено, що реакція організму на ортостаз у хлопців і дівчат з різною масою тіла неоднакова: у студентів з нормальною масою тіла при переході в ортостатичне положення відмічено фізіологічні механізми забезпечення регуляції серцевого ритму; у молодих людей з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, в ортостазі була менша активність симпатичного відділу автономної нервової системи у роботі серця.

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В СТУДЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА – С помощью компьютерного анализа сердечного ритма в клино- и ортостазе проведено обследование относительно здоровых студентов 16–21 года с нормальной и избыточной массой тела. Установлено, что реакция организма на ортостаз в юношей и девушек с разной массой тела неодинакова: у студентов с нормальной массой тела при переходе в ортостатическое положение отмечено физиологические механизмы обеспечения регуляции сердечного ритма; у молодых людей с избыточной массой тела, по сравнению с нормальной, в ортостазе была меньшая активность симпатического отдела автономной нервной системы в работе сердца.

ADAPTATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM TO ORTHOSTATIC LOAD IN THE STUDENTS WITH OVERWEIGHT – here were observed relatively healthy students aged 16–21 with normal weight and overweight, by help of computer analysis of heart rate in clinostasis and orthostasis position. It was shown, that reaction of organism on orthostasis in boys and girls with different body weight is different: in the students with normal body weight in orthostatic position marked physiological mechanisms of regulation of heart rhythm; in young people with overweight, compared with normal, in orthostasis were lower activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system on the cardiac rhythm.

Ключові слова: студенти, кардіоінтервалографія, навантаження, маса тіла.

Ключевые слова: студенты, кардиоинтервалография, нагрузочные тесты, масса тела.

Key words: students, cardiointervalography, load, body weight

ВСТУП Зростання індексу маси тіла (ІМТ) є передумовою підвищення артеріального тиску, розвитку ожиріння, серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1–4]. Дані вказують на те, що нормалізація маси тіла призводить до зниження гіпертензії у більшій мірі, ніж зменшення живання солі [5]. У доступній літературі практично не виявлено джерел як змінюються показники кардіоінтервалографії у відповідь на фізичне навантаження у молодих людей, які мають надлишкову масу тіла.

Метою дослідження було за показниками кардіоінтервалографії визначити механізми адаптації серцево-судинної системи в молодих здорових осіб 17–21 років з нормальною та підвищеною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 128 хлопців і 246 дівчат 16–21 року – студентів ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”. До осіб із нормальною масою тіла за ІМТ (індекс Кетле) зараховували тих, хто мав індекс Кетле в межах 20–24,9 кг/м². При індексі Кетле 25–29,9 кг/м² рахувалося, що студенти мали підвищену масу тіла [6]. Осіб з ожирінням у обстеження не брали. За допомогою комп'ютерного аналізу серцевого ритму приладом для оцінювання АНС “ВНС-Микро” (компанія ООО “Нейрософт”, 1996–2008, Іваново, Росія) аналізували показники кардіоінтервалографії [7]. У кліно- та ортостазі визначали числові характеристики серцевого ритму та індексні (вторинні) показники кардіоінтервалограми: частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв⁻¹), середнє арифметичне значення тривалості кардіоінтервалів R–R (M, с), сигму (середнє квадратичне відхилення тривалості інтервалів R–R – СК, с²), моду (Mo, с), амплітуду моди (АМо, %), медіану (середнє значення тривалості інтервалів R–R – Me, с), варіаційний розмах (BP, с), індекс вегетативної рівноваги (ІВР, ум. од.), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, ум. од.), вегетативний показник ритму (ВПР, ум. од.), індекс напруження (ІН, ум. од.), співвідношення індексів напруження в орто- та кліностазі (ІН₂/ІН₁) і приріст ЧСС в ортостатичній пробі (ΔЧСС, %).

Усі результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу [8]. Обрахунки проводили на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При аналізі результатів осіб чоловічої статі (табл. 1) з нормальною і надлишковою масою тіла у лежачому положенні в обох групах не виявлено достовірної різниці показників кардіоінтервалографії.

При переході хлопців з нормальною масою тіла в ортостатичне положення відмічено достовірне зростання показників ЧСС, АМо, ВР, ПАПР, ВПР, ІН, зменшення – М, СК, Мо, Me. Отримані результати вказують на фізіологічну відповідь організму молодих людей на ортостатичне навантаження – зростання активності симпатичного відділу автономної нервової системи (АНС). Збільшення ж активності парасимпатичного відділу АНС може свідчити про його лімітуючий вплив на синусовий вузол при гіперактивації адренергічної ланки регуляції для збалансування регуляторних процесів.

У студентів з надлишковою масою тіла при переході в ортостаз відмічено достовірне зростання ЧСС, зменшення – М, Мо, Me. Отримані результати вказують на меншу активацію симпатичного відділу АНС, яка здійснюється тільки за рахунок гуморальної ланки (виділення катехоламінів наднирковими залозами). Очевидно, що при зростанні маси тіла реакція-

Таблиця 1. Показники кардіоінтервалографії у студентів чоловічої статі з нормальною та надлишковою масою тіла

Показник	Нормальна маса тіла (n=104)		Надлишкова маса тіла (n=24)	
	фон	ортостаз	фон	ортостаз
Індекс Кетле		21,29±0,19		27,00±0,33**
ЧСС, уд./хв	72,31±0,96	95,84±1,24*	72,25±2,29	90,12±2,36*,**
M, с	0,845±0,014	0,643±0,008*	0,857±0,028	0,684±0,019*,**
СК, с ²	0,071±0,003	0,062±0,003*	0,066±0,006	0,068±0,005
Мо, с	0,851±0,012	0,637±0,010*	0,842±0,027	0,670±0,020*
АМо, %	34,89±0,15	41,03±1,21*	38,50±2,93	39,05±2,28
Ме, с	0,848±0,011	0,641±0,008*	0,853±0,028	0,683±0,019*,**
ВР, с	0,468±0,022	0,606±0,057*	0,471±0,056	0,591±0,100
ІВР, ум. од.	101,26±8,24	117,64±9,22	117,25±19,70	97,68±14,27
ПАПР, ум. од.	42,83±1,75	68,05±2,70*	48,22±4,92	60,84±4,84
ВПР, ум. од.	3,22±0,16	4,35±0,28*	3,39±0,40	3,77±0,48
ІН, ум. од.	63,23±5,33	100,16±8,84*	74,82±14,35	79,08±13,27
ІН ₂ /ІН ₁		2,07±0,16		1,69±0,34
Δ ЧСС, %		33,26±1,34		26,55±3,74

Примітки: 1) * – різниця достовірна порівняно з фоном;

2) ** – різниця достовірна порівняно з нормальною масою тіла.

відповідь організму на ортостатичне навантаження є недостатньою, може спричинювати запаморочення при переході в положення стоячи чи тривалому стоянні на одному місці.

Відмічено різницю між групами осіб чоловічої статі з різною масою тіла. При переході юнаків в ортостатичне положення відмічено зростання ЧСС у осіб з надлишковою масою тіла на 124,73 %, нормальною – на 132,54 % ($p < 0,05$), а також, відповідно, більші значення M і Ме. Відмічено також, що в студентів з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, при переході в ортостатичне положення не змінюються показники СК, АМо, ВР, ПАПР, ВПР та ІН. Отримані результати свідчать про меншу реактивність клітин синусового вузла серця при активації симпатичного відділу АНС у студентів з надлишковою масою тіла. Можливо у них це пов'язано з впливом катехоламінів не тільки на синусовий вузол, але й необхідно для більшої активації триацилгліцерол-ліпази адипоцитів, β_3 -адренорецепторів адипоцитів, судин, скелетних м'язів при зростанні об'єму жирової тканини. Тобто,

навіть незначне фізичне навантаження у молодих людей з надлишковою масою тіла зумовлене недостатньою активністю симпатичного відділу АНС у забезпеченні роботи синусового вузла.

Отже, у молодих людей чоловічої статі з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, спостерігається адаптація роботи серцево-судинної системи, яка пов'язана із зниженням реактивності синусового вузла у відповідь на ортостатичне навантаження.

При аналізі результатів кардіоінтервалографії в осіб жіночої статі (табл. 2) з нормальною і надлишковою масою тіла у лежачому положенні виявлено достовірно менші показники ЧСС, більші M, Мо, Ме при зростанні маси тіла, що зумовлено нижчою активністю гуморальної ланки симпатичного відділу АНС.

При переході дівчат з нормальною масою тіла в ортостатичне положення відмічено достовірне зростання показників ЧСС, АМо, ПАПР, ВПР, ІН, зменшення – M, Мо, Ме. Отримані результати свідчать про фізіологічну реакцію-відповідь організму молодих людей при ортостатичному навантаженні.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії у студентів жіночої статі з нормальною та надлишковою масою тіла

Показник	Нормальна маса тіла (n=215)		Надлишкова маса тіла (n=31)	
	фон	ортостаз	фон	ортостаз
Індекс Кетле		20,64±0,18***		26,88±0,21**,***
ЧСС, уд./хв	76,69±0,96***	94,20±1,06*	70,32±1,50**	84,42±1,36*,**,*
M, с	0,803±0,011***	0,652±0,008*	0,871±0,020**	0,725±0,012*,**
СК, с ²	0,070±0,005	0,059±0,002	0,062±0,004	0,075±0,004*,**
Мо, с	0,802±0,013***	0,647±0,008*	0,871±0,023**	0,726±0,014*,**,*
АМо, %	37,19±1,01	40,20±1,00*	36,84±2,00	33,44±1,19*,**,*
Ме, с	0,800±0,011***	0,651±0,008*	0,869±0,020**	0,723±0,012*,**
ВР, с	0,469±0,027	0,534±0,038	0,431±0,038	0,834±0,153*
ІВР, ум. од.	107,53±6,82	107,94±6,86	116,45±15,67	60,92±6,29*,**,*
ПАПР, ум. од.	48,52±1,67***	64,42±2,13*	44,00±3,09	46,97±2,20*,**,*
ВПР, ум. од.	3,54±0,17	4,07±0,20*	3,41±0,31	2,45±0,21*,**,*
ІН, ум. од.	71,52±5,03	87,41±6,02*	70,56±10,01	43,32±4,92*,**,*
ІН ₂ /ІН ₁		1,65±0,12***		0,99±0,17**
Δ ЧСС, %		23,55±1,05***		20,77±1,74

Примітки: 1) * – різниця достовірна порівняно з фоном;

2) ** – різниця достовірна порівняно з нормальною масою тіла;

3) *** – різниця достовірна порівняно із студентами чоловічої статі.

У студенток з надлишковою масою тіла при переході в ортостаза відмічено достовірне зростання ЧСС, ВР, зменшення – М, СК, Мо, Ме, ІВР, ВПР, ІН. Отримані результати вказують на незначну активацію симпатичного відділу АНС за рахунок гуморальної ланки, зростання парасимпатичних впливів, зменшення регуляторних механізмів. Очевидно, що при збільшенні маси тіла реакція-відповідь організму на ортостатичне навантаження є недостатньою і може спричинювати запаморочення при тривалому стоянні.

Відмічено різницю між групами осіб жіночої статі з різною масою тіла. При переході дівчат у ортостатичне положення виявлено, що в осіб з надлишковою масою тіла значно менші показники ЧСС, АМо, ІВР, ПАПР, ВПР, ІН, I_{H_2}/I_{H_1} , а також більші значення М, СК, Мо, і Ме. Отримані результати свідчать, що у дівчат при зростанні маси тіла, так як і в хлопців, менший вплив симпатичного відділу АНС на синусовий вузол.

У студенток з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, при переході в ортостатичне положення змінюються показники СК, ВР, ІВР, залишаються сталими значення АМо, ПАПР, зменшуються, а не зростають показники ВПР та ІН. Тобто це також підтверджує меншу активацію симпатичним відділом АНС синусового вузла серця при ортостатичному навантаженні при надлишковій масі тіла. Зменшення ІН, ВПР в ортостазі може мати несприятливий прогноз, призводити до розвитку ортостатичного колапсу при тривалому стоянні. Тобто у дівчат, так як і юнаків, при ортостатичному навантаженні спостерігається адаптація роботи серцево-судинної системи, яка полягає у зниженні реактивності синусового вузла до впливу катехоламінів.

Також виявлено статеві відмінності показників кардіоінтервалографії. Так, у лежачому положенні при нормальній масі тіла у дівчат, порівняно з хлопцями, відмічено вищі значення ЧСС і ПАПР, менші М, Мо, Ме. Це свідчить про більший вплив у дівчат симпатичного відділу АНС. При надлишковій масі тіла в лежачому положенні різниці не було. В кліностаціонарному положенні у дівчат з нормальною масою тіла, порівняно з хлопцями, були менші значення I_{H_2}/I_{H_1} , Δ ЧСС, з надлишковою – менші ЧСС, АМо, ІВР, ПАПР, ВПР, ІН, а також більша Мо. Це вказує на нижчий тонус симпатичного відділу АНС у дівчат. Якщо розглядати це з точки зору збільшення активації триацилгліцерол-ліпази адипоцитів, β_3 -адренорецепторів адипоцитів при фізичному навантаженні, то, очевидно, у дівчат має бути значно менший індекс Кетле, який свідчить про надлишкову масу тіла. Останнє припущення потребує подальших досліджень на більшому числі обстежених.

Також відмічено статеві відмінності показників кардіоінтервалографії у студентів з надлишковою масою тіла порівняно з нормальною. Так, у лежачому положенні при збільшенні маси тіла зникає статева відмінність наступних показників: у юнаків і дівчат немає різниці ЧСС, М, Мо, Ме, ПАПР. Отримані резуль-

тати вказують на те, що при нормальній масі тіла у студенток жіночої статі, порівняно з чоловічою, вища активність симпатичного відділу АНС на синусовий вузол, різниця ж зникає при зростанні маси тіла. В ортостатичному положенні, навпаки, з'являється статева різниця у наступних показниках: ЧСС, Мо, АМо, ІВР, ПАПР, ВПР, ІН, зникає – I_{H_2}/I_{H_1} , Δ ЧСС. Отримані результати вказують на меншу активність симпатичного відділу АНС в ортостатичному положенні у дівчат з надлишковою масою тіла порівняно з хлопцями.

Отже, як видно з отриманих даних, із зростанням маси тіла у молодих людей з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, спостерігається адаптація роботи серцево-судинної системи, яка пов'язана із зниженням реактивності синусового вузла до впливу катехоламінів при ортостатичному навантаженні.

ВИСНОВКИ 1. У хлопців і дівчат з нормальною масою тіла при переході в ортостатичне положення відмічено фізіологічні механізми забезпечення регуляції серцевого ритму.

2. У молодих людей з надлишковою масою тіла, порівняно з нормальною, в ортостатичному положенні менша активність симпатичного відділу автономної нервової системи у роботі серця.

У перспективі буде проведено регресійний аналіз показників автономної регуляції серцевим ритмом у студентів з різною масою тіла для виявлення норми показника індексу маси тіла у людей 16–21 року.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидорчук Л. П. Фенотипові прояви артеріальної гіпертензії у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням / Л. П. Сидорчук, А. А. Соколенко, А. М. Петричук // Буковинський медичний вісник. – Т. 16, № 4 (64). – С. 149–153.
2. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women / V. van Harmelen, T. Skurk, K. Rohrig [et al.] // Int. J. Obesity. – 2003. – Vol. 27, № 8. – P. 889–895.
3. Изучение отношения между индексом массы тела и факторами риска хронических заболеваний у городских жителей Бейджина / Fu Ping, Xue Anna, Jian Yuan [et al.] // Weisheng yanjie – J. Hyg. Res. – 2003. – 32, № 4. – P. 363–366.
4. Schunkert H. Obesity and target organ damage / H. Schunkert // J. Obesity. – 2002. – Vol. 26, N 4. – P. 15–20.
5. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension / He Jiang, Whelton Paul K., Appel Lawrence J. [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, № 2. – P. 544–549.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I) // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 11. – С. 65–96.
7. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Изд. второе, перераб. и доп. – Иваново : Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
8. Вороненко Ю. В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Ю. В. Вороненка, В. Ф. Москаленка. – Тернопіль : Укрмедкнига. – 2000. – 677 с.

Отримано 27.02.13

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ КІСТ СЕЛЕЗІНКИ У ДІТЕЙ

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ КІСТ СЕЛЕЗІНКИ У ДІТЕЙ – У статті представлено досвід діагностики та лікування кіст селезінки у дітей. Проведено клініко-морфологічні паралелі кіст селезінки у дітей. Прописано діагностичний алгоритм на догоспітальному етапі лікування. Для диференційної діагностики істинних та хибних кіст проводили аналіз на онкомаркер СА19-9, раковий антиген, який є специфічним до первинних (істинних) кіст селезінки, дані кісти вистелені кубічним або призматичним епітелієм та при гістохімічному дослідженні клітини епітелію мають позитивну реакцію з раково-ембріональним антигеном (рЕА) та СА19-9, в результаті чого рівень останніх підвищується у сироватці крові хворих. Вважають, що подібна внутрішня вистілка розвивається в результаті порушення ембріогенезу та потрапляння мезотеліальних клітин в селезінку з наступною їх метаблазією. У 88 дітей з кістозними утвореннями селезінки у 61 виявлено хибними (69,3 %), в 27 – істинними (30,7 %). Наведено клінічні приклади лікування дітей з істинними та хибними кістами селезінки. Описано морфологічні ознаки кіст селезінки у дітей.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ КИСТ СЕЛЕЗЕНКИ В ДЕТЕЙ – В статье представлен опыт диагностики и лечения кист селезенки в детей. Проведены клинико-морфологические параллели кист селезенки в детей. Прописан диагностический алгоритм на догоспитальном этапе лечения. Для дифференциальной диагностики истинных и ложных кист селезенки проводили анализ на наличие онкомаркера СА19-9, раковый антиген, который есть специфичным для первичных или истинных кист селезенки, эти кисты выстелены кубическим или призматическим эпителием и при гистохимическом исследовании клетки эпителия имеют положительную реакцию с раково-эмбриональным антигеном (рЕА) и СА19-9, в результате чего уровень последних повышается в сыворотке крови больных. Есть мнение, что такая выстилка есть результатом нарушения эмбриогенеза с попаданием мезотелиальных клеток в селезенку с последующей метаблазией. У 88 детей с кистозными образованиями селезенки в 61 была ложной (69,3 %), в 27 – истинными (30,7 %), что подтверждено гистологически. Приведены клинические примеры лечения детей с истинными и ложными кистами селезенки. Описаны морфологические признаки кист селезенки у детей.

CLINIC AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF CYSTS OF THE SPLEEN IN CHILDREN – The article adduces the experience of diagnosis and treatment of splenic cysts in children. Clinic and morphological parallels of cysts of the spleen in children are made. The diagnostic algorithm is prescribed for treatment to the hospital stage. For differential diagnosis of true and false cysts there was conducted an analysis on oncomarker CA19-9, a cancer antigen that is specific to the primary or true cysts of the spleen, these cysts are expelled cubic or prismatic epithelium and histochemical study in epithelial cells have a positive reaction with carcinoembryonic antigen (REE) and CA19-9 resulting level of recent increases in the serum of patients. It is believed that such internal lining develops as a result of violation of embryogenesis hit mesothelial cells in the spleen is followed by their metaplasia. In 88 children with cystic formations spleen 61 were false – 69,3 % and 27 % – 30,7 truth. Clinical examples of treatment of children with true and false cysts of the spleen are presented. Morphological signs of cysts of the spleen in children are described.

Ключові слова: діти, кісти селезінки, операційне лікування, морфологічна картина.

Ключевые слова: дети, кисты селезенки, операционное лечение, морфологическая картина.

Key words: children, cyst of the spleen, surgical treatment, morphological picture.

ВСТУП За даними N. Borner (1990), частота утворень селезінки коливається від 3,2 до 4,2 % на 100 тис. населення. За матеріалами 72 237 аутопсій, проведених у медичному центрі університету Південної Каліфорнії за період з 1950 до 1974 року, було виявлено 32 випадки кіст селезінки (1:2257) (опубліковано S. Uranus, 1995) [8, 9]. Якщо провести елементарні підрахунки, то станом на 2012 рік в Україні на 8 млн населення дитячого віку повинно бути близько 3,5 тис. дітей з кістами селезінки, а у Полтавській області на 250 тис. населення дитячого віку близько 100 дітей з кістами селезінки. За літературними даними вітчизняних авторів, за останні 20 років було прооперовано або спостерігалось з кістами селезінки близько 300 дітей, за аналогічний період в Полтавській області прооперовано та спостерігалось з даною патологією 18 дітей [2, 4]. При порівнянні розрахункових та статистичних даних ми бачимо, що цифри відрізняються в 5–10 разів. Але слід відмітити, за останні 5 років збільшилась кількість публікацій з приводу кіст селезінки у дітей, що зумовлено розвитком та доступністю високотехнологічного діагностичного обладнання.

Метою дослідження стало дослідити структурні зміни тканини селезінки у дітей при її кістозному ураженні та порівняти дані морфологічних досліджень з даними діагностичного етапу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У клініках дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та ВДНЗ “Українська медична стоматологічна академія” за період 1998–2010 років під нашим наглядом знаходилось 96 дітей у віці від 5 до 16 років з кістами та пухлинами селезінки. Всі діти віком до 5 років та розміром кіст до 2,5 см в діаметрі знаходились на диспансерному обліку. Два рази на рік їм проводяться обстеження: клінічні аналізи крові та сечі, УЗД. 88 дітям було виконано органозберігаючі операції через лапаротомічний доступ. У 8-х пацієнтів вікової категорії від 8 до 15 років проведено відеолапароскопічне втручання за допомогою відеолапароскопа “Эле ПС” (м. Казань) та “Karl Storz” (Німеччина).

При госпіталізації в клініку всім дітям проводили повний комплекс клініко-інструментальних обстежень. Лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, сечі, група та резус крові, біохімічні показники крові, коагулограма, імунологічні дослідження) визначали за стандартними методиками, проводили цитологічне та біохімічне дослідження аспіраційного вмісту кіст, гістологічне дослідження тканини селезінки. Ультразвукове дослідження черевної порожнини включало проведення двомірної ехографії (В-режим сканування) черевної порожнини та заочеревинного простору апаратом НД-3 фірми “Fillips” датчиками С 2–5 мГц, L 9–5 мГц, доплерографії судин (CW, PW, Color-режимами), спіральну комп’ютерну томографію проводили на томографі Hi Speed CT/E(DUAL) GE з болюсним введенням контрасту. Також проводили аналіз на онкомаркер СА19-9, раковий антиген, який є специфічним до первинних (істинних) кіст селезінки.

Для вирішення поставленої мети ми дослідили тканину селезінки дітей, яку взяли під час операційного втручання. Тканину селезінки фіксували у 10 % нейтральному формаліні, промивали в проточній воді, проводили через батарею спиртів зростаючої міцності й заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозимом [5]. Гістологічні дослідження виконано в ТОВ "Віта" (ліцензія МОЗ України від 28.01.2005 р. № 185) при Полтавському обласному паталогоанатомічному бюро. Згоду на проведення досліджень було отримано від батьків пацієнтів заздалегідь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вибір способу операційного втручання визначали відповідно до клінічної картини, даних доопераційного інструментального дослідження і залежав від виду кісти, її локалізації, розміру, наявності та відсутності ускладнень, відношення до судин воріт селезінки. Клінічні аналізи у всіх дітей з кістами селезінки були в межах вікових норм.

За результатами даних обстежень визначали вид кісти, її локалізацію, розмір, наявність та відсутність ускладнень, взаємовідношення з судинно-трубчастими утвореннями і доступності до лапароскопічних маніпуляцій. В доопераційному періоді проводили диференційну діагностику між первинними (істинними) та вторинними (хибними), непаразитарними та паразитарними кістами селезінки.

При хибних кістах форма утворень частіше кругла, або трохи витягнута при підкапсульній локалізації. Відображення ехо-сигналу, в основному, однорідні, що вказує на гомогенність накопичення та наявність мілких ехопозитивних частинок, які неутворюють осаду. Частіше хибні кісти розміщені на периферії органа (81 %). Описані в літературі значні накопичення кальцинатів у стінці псевдокісти було виявлено у 2 (1,8 %) випадках. При кольоровому дуплексному скануванні утворення в селезінці аваскулярно [1].

При істинних кістах визначаються округлі, частіше тонкостінні, рідинні утворення, форма яких може бути більш округлою порівняно з хибними кістами. Капсула істинних кіст більш виражена, може сягати 3–6 мм. У рідині кіст спостерігаються крупно- та мілкодисперсний вміст з перетинками та кальцинатами, які не дозволяють виключити паразитарний генез кіст. Істинні кісти також аваскулярні [6].

Для диференційної діагностики істинних та хибних кіст проводили аналіз на онкомаркер СА19-9, раковий антиген, що є специфічним до первинних (істинних) кіст селезінки [3], дані кісти вистелені кубічним або призматичним епітелієм та при гістохімічному дослідженні клітини епітелію мають позитивну реакцію з раково-ембріональним антигеном (рЕА) та СА19-9, в результаті чого рівень останніх підвищується в сироватці крові хворих. Вважають, що подібна внутрішня вистілка розвивається у результаті порушення ембріогенезу та потрапляння мезотеліальних клітин в селезінку з наступною їх метаболізацією. У 88 дітей з кістозними утвореннями селезінки в 61 виявилось хибними (69,3 %), у 27 – істинними (30,7 %).

Макроскопія та мікроскопія кіст селезінки.

Кіста з вистеленням (істинна кіста).

Історія хвороби № 11 010; хворого Д. госпіталізовано в хірургічне відділення Дитячої міської клінічної

лікарні м. Полтава 24.12.07 року на планове операційне лікування з приводу кісти тіла селезінки. Дитину обстежено амбулаторно: загальний аналіз крові – Нb – 117 г/л, еритроцити – $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $7,7 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: сегментоядерні – 50 %, лімфоцити – 30 %, еозинофіли – 2 %, паличкоядерні – 16 %, моноцити – 2 %. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 63 г/л, сечовина – 4,2 ммоль/л, креатинін – 130 мкмоль/л, загальний білірубін – 10,8 мкмоль/л, прямий – 4,5, непрямий – 6,3, кальцій – 3,2 ммоль/л, протромбіновий індекс – 72 %, час рекальцифікації – 136 с, фібриноген – 4,8 г/л, толерантність плазми до гепарину – 3 хв 13 с. Загальний аналіз сечі: в межах норми.

УЗ-дослідження від 25.12.07 р. Селезінка – $11,3 \times 5,8 \times 3,7$ см, у воріт визначається кістозне утворення – $5,2 \times 4,2$ см, з помірним кровотоком навколо та незначним у середині (рис. 1). Комп'ютерна томографія від 26.12.07: селезінка розміром $85 \times 100 \times 50$ мм, гіпоехогенна багатокамерна кіста розміром $32 \times 36 \times 56$ мм.

27.03.2007 року під загальним знеболюванням проведено операційне втручання: лапаротомію, резекцію середнього сегмента селезінки за допомогою УКЛ-40 (спосіб хірургічного лікування кісти селезінки. Патент на корисну модель № 25 725 від 27 серпня 2007 р., співавтори Д. Ю. Кривченя, В. П. Притула).

Заключення патогістологічного дослідження № 742-44/3: тканина селезінки з великою кількістю судин, визначається оболонка кісти, вистелена плоским епітелієм з крововиливами в просвіт кісти.

Мікроскопічно: стінка кісти представлена грубоволокнистою сполучною тканиною, з незначною кількістю клітинних елементів, серед яких переважають клітини фібробластичного ряду різного ступеня диференціювання (рис. 2, 4).

Зрілі фібробласти (переважають у кількісному відношенні) мають витягнуту, веретеноподібну форму, базофільну цитоплазму, в якій розташоване світле, овальної форми ядро, з 1–2 ядерцями. Малоспеціалізовані фібробласти, на відміну від вищеописаних, мають менші розміри і переважно округлі ядра. Окрім перерахованих клітинних елементів у стінці капсули в



Рис. 1. УЗ-грама (до та 7 діб після операції) кісти з вистілкою (справжня кіста), дитина Д., 13 років.

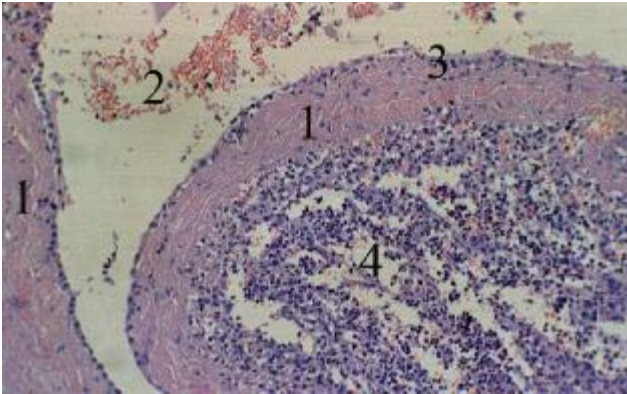


Рис. 2. Будова істинної кісти селезінки. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. х 4., ок. х 10. 1 – капсула кісти; 2 – порожнина кісти; 3 – епітеліальне вистелення; 4 – тканина селезінки.

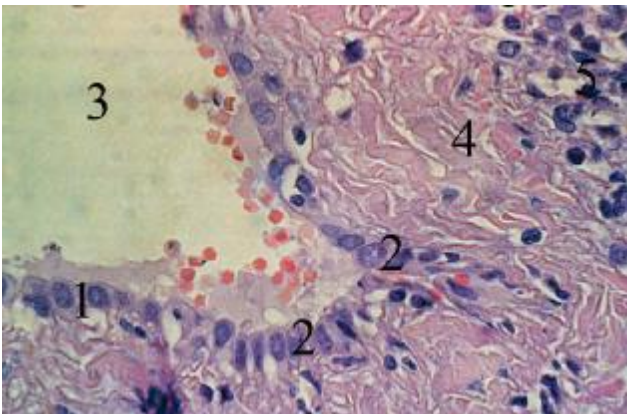


Рис. 3. Будова істинної кісти селезінки. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. х 25, ок. х 10. 1 – епітеліоцити кубічної форми; 2 – епітеліоцити призматичної форми; 3 – порожнина кісти; 4 – стінка кісти; 5 – тканина селезінки.

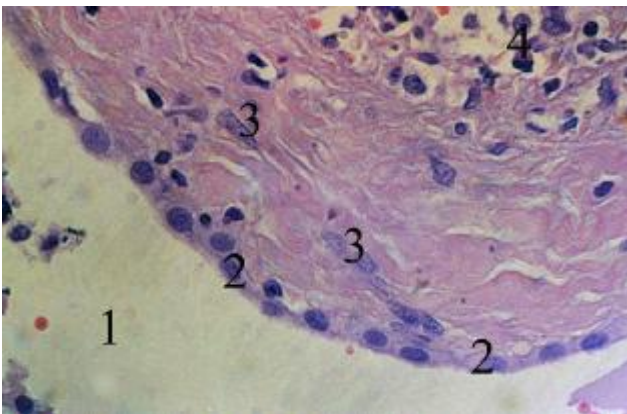


Рис. 4. Будова істинної кісти селезінки. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об. х 40, ок. х 10. 1 – порожнина кісти; 2 – епітеліоцити сплющеної форми; 3 – фібробласти; 4 – тканина селезінки.

незначній кількості зустрічаються лімфоцити, для яких характерна округла форма і такої ж форми ядро, яке займає практично всю цитоплазму. Також у стінці капсули періодично виявляються обмінні кровоносні

мікросудини, в яких формені елементи крові практично відсутні. Товщина стінки кісти, за нашими спостереженнями, в середньому коливається у межах від 60 до 150 мкм.

З внутрішньої поверхні кістозне утворення вистелено одношаровим епітелієм, при цьому форма епітеліоцитів досить варіабельна. В більшості випадків епітеліоцити мають призматичну форму та овальне витягнуте ядро (рис. 3).

Зустрічаються також ділянки, де епітеліальні клітини мають кубічну форму та округлі ядра. В незначній кількості наявні епітеліальні клітини сплющеної форми (рис. 4). Паренхіма селезінки, що прилягає до подібних кістозних утворень, схильна до атрофічних змін, що проявляється зменшенням кількості фолікулів та клітинних елементів у цілому.

Кіста без вистелення (хібна).

Історія хвороби № 2243; хворого Б., 10 років, госпіталізовано в хірургічне відділення Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава 16.03.2009 року на планове операційне лікування з приводу кісти верхнього полюса селезінки. Дитину амбулаторно обстежено: загальний аналіз крові – Hb–134 г/л, еритроцити – $4,1 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $6,7 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула: сегментоядерні – 44 %, лімфоцити – 39 %, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні – 11 %, моноцити – 4 %. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 63 г/л, сечовина – 4,4 ммоль/л, креатинін – 49 мкмоль/л, загальний білірубін – 9,9 мкмоль/л, прямий – 4,5, непрямий – 5,4, кальцій – 2,2 ммоль/л, протромбіновий індекс – 75 %, час рекальцифікації 165 с, фібриноген – 2,0 г/л, толерантність плазми до гепарину – 4 хв 50 с. Загальний аналіз сечі: в межах норми.

УЗ-дослідження від 16.03.09 року. Селезінка – $11,7 \times 5,5 \times 3,7$ см, по діафрагмальній поверхні у верхньому полюсі кістозне утворення $3,34 \times 2,77$ см (рис. 5).

18.03.2009 року під загальним знеболюванням проведено операційне втручання: лапаротомію, резекцію верхнього полюса селезінки за допомогою УЗ-скальпеля "Гармонік 300".

Макроскопічно під час операції: селезінка (за даними протоколу операційного втручання) $11 \times 7 \times 5$ см, локалізація кісти – верхній полюс селезінки, розміри: $3,5 \times 3,5$ см (рис. 6).

Заключення патогістологічного дослідження № 9598-9 – тканина селезінки з крововиливами в просвіт кісти, стінка кісти представлена фіброзною тканиною без вистелення.

Мікроскопічно: в складі оболонки кісти є можливість розрізнити два шари, які відрізняються характером і кількістю клітинних елементів. Так, внутрішньому шару, що розташований безпосередньо біля порожнини кісти, притаманна відносно висока щільність розташування клітинних елементів, наявність значної кількості тонкостінних мікросудин та помірний розвиток фібрилярного компонента.

Серед клітинних елементів шару капсули кісти приблизно в однаковому співвідношенні визначаються як клітини гематогенного походження, так і фібробластичного ряду. Серед останніх у кількісному відношенні переважають молоді (малоспеціалізовані) фібробласти. Клітинні елементи гематогенного походження представлені, в основному лімфоцитами, що місцями ут-



Рис. 5. УЗ-грама кисти без вистелення (хибна киста), дитина Б., 10 років.

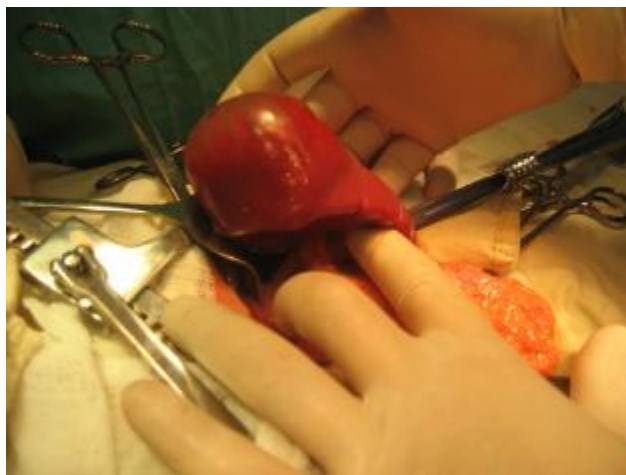


Рис. 6. Інтраопераційне фото справжньої кисти верхнього полюса селезінки, дитина Б., 10 років.

ворюють інфільтрати і макрофаги, більшість з яких локалізується в безпосередньо близько кисти (рис. 7).

Зовнішній шар капсули кістоподібного утворення представлений грубоволокнистою сполучною тканиною, з добре розвинутим волокнистим компонентом та незначною кількістю клітинних елементів, переважно зрілих фіброblastів (рис. 8). Інколи у внутрішньому шарі капсули зустрічаються поодинокі лімфоцити та кровоносні мікросудини. Місцями в грубоволокнистій сполучній тканині зовнішнього шару наявні

осередки гіалінозу, для яких характерна мономорфна структура, відсутність клітинних елементів та підвищена еозинофілія.

В цілому товщина капсули кисти, за нашими спостереженнями, становила, в середньому від 300 мкм до 1 мм, при цьому внутрішній і зовнішній шари мали приблизно однакову товщину.

По периферії кисти в паренхімі селезінки спостерігаються атрофічні зміни, аналогічні вище описаним.

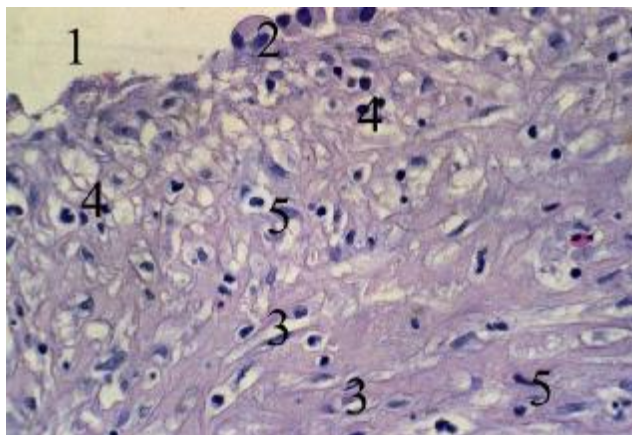


Рис. 7. Будова внутрішнього шару капсули хибної кисти селезінки. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксином та еозином. Об. x 25, ок. x 10. 1 – порожнина кисти; 2 – макрофаги; 3 – кровоносні судини; 4 – лімфоцити; 5 – клітинні елементи фіброblastичного ряду.

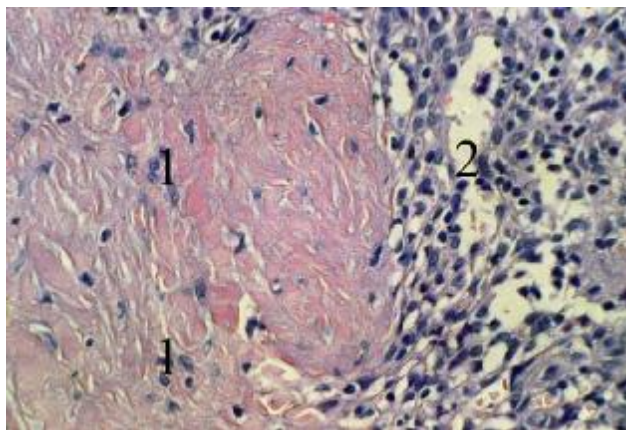


Рис. 8. Будова зовнішнього шару хибної кисти селезінки. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксином та еозином. Об. x 25, ок. x 10. 1 – клітинні елементи фіброblastичного ряду; 2 – тканина селезінки.

ВИСНОВКИ 1. При диференційній діагностиці істинних та хибних кіст селезінки необхідно використовувати весь сучасний арсенал клініко-діагностичних тестів.

2. Тільки радикальне видалення кіст селезінки у дітей може попередити подальший розвиток рецидивів.

3. Кінцевий діагноз та походження кисти можна поставити, спираючись на патогістологічне дослідження кіст селезінки у дітей.

Перспективи подальших досліджень Розробка національних протоколів лікування кіст селезінки у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Борсуков А. В. Ультразвуковая томография печени, желчного пузыря, желчных протоков и поджелудочной железы / А. В. Борсуков. – Смоленск, 1995. – 160 с.

2. Ксьонз І. В. Кісти селезінки у дітей: 20-річний досвід діагностики та лікування 108 пацієнтів / І. В. Ксьонз / Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 100–102.
3. Кубышкин В. А. Опухоли и кисты селезенки / В. А. Кубышкин, Д. А. Ионкин. – М. : ИД Медпрактика, 2007. – 288 с.
4. Латурина О. В. Лечение врожденных и приобретенных кист селезенки / О. В. Латурина, О. В. Довбыш // Хірургія дитячого віку. – 2009. – № 4 (25). – С. 50–52.
5. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
6. Цап Н. А. Непаразитарные кисты селезёнки у детей / Н. А. Цап, В. М. Одинак // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1989. – № 8. – С. 98–99.
7. Echogenic splenic lesions - incidence and differential diagnosis / N. Borner, W. Blank, J. Bonhof, K. Frank // Ultraschall Med. – 1990. – Vol. 11(3). – P. 112–118.
8. Laparoscopic partial resection of the spleen / S. Uranus, H. Rabl, L. Kronberger [et al.] // New technology in surgery. Abstract book, 1995: Luxembourg. – VID15.

Отримано 03.04.13

ВПЛИВ БІОСПОРИНУ НА МІКРОФЛОРУ РОТОГЛОТКИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ВПЛИВ БІОСПОРИНУ НА МІКРОФЛОРУ РОТОГЛОТКИ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ — Досліджено склад мікробіоценозу ротоглотки хворих на туберкульоз, які приймали антимікобактеріальну терапію, а також пробіотичний препарат “Біоспорин”. Показано суттєві відмінності у частоті носійства окремих мікроорганізмів та їх рівнях колонізації слизової оболонки ротоглотки до прийому та після прийому пробіотику.

ВЛИЯНИЕ БИОСПОРИНА НА МИКРОФЛОРУ РОТОГЛОТКИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ — Исследовано состав микробиоценоза ротоглотки больных, которые принимали антимикобактериальную терапию, а также пробиотический препарат “Биоспорин”. Показаны существенные отличия в частоте носительства микроорганизмов, а также уровнях колонизации слизистой оболочки ротоглотки до и после приема пробиотика.

BIOSPORIN INFLUENCE ON OROPHARYNGEAL MICROFLORA IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS – The composition of the oropharynx microbiota in patients used antimycobacterial therapy, and also probiotic biosporin was studied. There were shown the significant differences in the frequency of carriers of microorganisms carriage as well as the colonization of the oropharynx mucosa before and after administration of probiotic agents.

Ключові слова: туберкульоз легень, ротоглотка, мікробіоценоз, біоспорин.

Ключевые слова: туберкулез легких, ротоглотка, микробиоценоз, биоспорин.

Key words: pulmonary tuberculosis, oropharynx, microbiocenosis, biosporin.

ВСТУП На сучасному етапі туберкульоз легень залишається одним із найпоширеніших інфекційних захворювань у світі та в Україні, яке найчастіше призводить до інвалідності, та є основною причиною смертності серед іншої інфекційної патології. Останнім часом прогноз пацієнтів з цим захворюванням погіршується через тенденцію до прогресування та швидкого виникнення деструкцій в легенях, а збудники набувають полі- та мультирезистентної стійкості до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). За таких умов частими є виникнення рецидивів або перехід захворювання у хронічну форму, що потребує довготривалого лікування протитуберкульозними препаратами [1].

Механізми власних бар'єрних систем людини є першою лінією захисту від потрапляння до організму хвороботворних збудників. І основним компонентом цього бар'єра є нормальна мікрофлора людини, що колонізує шкіру та слизові оболонки. До найзаселеніших і складних належить мікробіоценоз ротоглотки [2–6].

Протитуберкульозну терапію АМБП проводять протягом 6–18 місяців та впливає вона бактеріостатично не тільки на *M. tuberculosis*, але й на мікрофлору всього організму, а особливо ту, що заселяє слизові оболонки. Тому лікування туберкульозу повинно бути комплексним, з врахуванням стану мікрофлори людини та передбачати її корекцією в певних біотопах [7–12].

Біоспорин – пробіотик на основі бацил, до складу якого входять відразу два штами – *B. subtilis* і *B. licheniformis*, що доповнюють один одного за спектром антагоністичної активності, продукцією ферментів і амінокислот. Враховуючи його ефективну дію при дисбіозах шлунково-кишкового тракту, доцільно припустити, що за рахунок цього може бути опосередкована дія на інші мікробіоценози організму. До переваг застосування цього пробіотику при туберкульозі легень належить його антиалергенна та детоксикаційна дії, що надзвичайно актуальні під час прийому АМБП впродовж тривалого часу [13–14].

Метою роботи було поліпшення схем комплексного лікування хворих на туберкульоз легень за участю пробіотичного препарату “Біоспорин”, для покращення ефективності терапії та корекції мікробіоценозу ротоглотки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Склад мікрофлори ротоглотки досліджено до та після прийому АМБП (інтенсивна фаза) у 58 хворих з діагнозом вперше виявленого туберкульозу легень, з них 30 хворим пробіотик не призначали. Дослідна група складалася з 28 осіб, яким було застосовано біоспорин. Препарат приймали протягом двох тижнів у кінці першого та другого місяців інтенсивної фази лікування по 2 дози двічі на день за 30–40 хв перед споживанням їжі.

Дослідження ценозу ротоглотки проводили класичним бактеріологічним методом [15]. Після забору проби з ротоглотки матеріал фарбували за Грамом і вивчали під мікроскопом. Паралельно робили його кількісний посів у десятикратних розведеннях на стандартні диференційно-діагностичні та селективні живильні середовища: кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, лактоагар, середовище для культивування анаеробів та ін. Після 24–48 год інкубації при оптимальній температурі вивчали колонії, що вирости, підраховували їх, визначаючи кількість колонієутворювальних одиниць бактерій в 1 мл досліджуваного матеріалу. Це число виражали його десятковим логарифмом (lg КУО/мл). Ідентифікували мікроби згідно з класифікацією Берджі [16].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували використовуючи комп'ютерну програму “Excel” з врахуванням середньої геометричної числа колонієутворювальних одиниць та t-критерію Стюдента [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У мікробіоценозі ротоглотки хворих до початку протитуберкульозного лікування були представлені асоціації аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних бактерій. Частота носійства мікроорганізмів до та після інтенсивної фази протитуберкульозної терапії, а також після застосування пробіотику представлено в таблиці 1.

Усі хворі були носіями мікробів роду *Streptococcus*, 50,0–70,7 % з них були колонізовані нейсеріями і стафілококами. Частота носійства дріжджоподібних

Таблиця 1. Частота носійства представників мікробіоценозу ротоглотки у хворих на туберкульоз легень

Мікроорганізми	Група хворих					
	до прийому АМБП (n=58)		після інтенсивної фази протитуберкульозної терапії АМБП			
			не приймали біоспорин (n=30)		приймали біоспорин (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus spp.</i>	74	100,0	21	70,0	21	75,0
<i>Enterococcus spp.</i>	7	12,1	2	6,7	1	3,6
<i>Staphylococcus spp.</i>	41	70,7	14	46,7	13	46,4
<i>Micrococcus spp.</i>	11	19,0	3	10,0	1	3,6
<i>Neisseria spp.</i>	29	50,0	10	33,3	11	39,3
<i>Moraxella spp.</i>	2	3,4	0	0,0	0	0,0
<i>Bifidobacterium spp.</i>	3	5,2	0	0,0	3	10,7
<i>Lactobacillus spp.</i>	1	1,7	0	0,0	2	7,1
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	3,4	0	0,0	0	0,0
<i>Candida spp.</i>	23	39,7	14	46,7	6	21,4
<i>Corynebacterium spp.</i>	14	24,1	4	13,3	3	10,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	23	39,7	6	20,0	10	35,7
<i>Bacteroides spp.</i>	5	8,6	1	3,3	1	3,6
<i>Veilonella spp.</i>	13	22,4	4	13,3	4	14,3

грибів роду *Candida* становила 39,7 %. Після інтенсивної фази лікування частота носійства окремих мікроорганізмів змінилася. Зокрема, в 1,3–1,5 раза зменшилася частота носійства стафілококів, нейсерій і стрептококів, проте на 17,6 % зросла частка носіїв грибів роду *Candida*.

У складі мікробіоценозу ротоглотки хворих, які приймали протитуберкульозну терапію, переважали кокові мікроорганізми, вони складали майже половину мікробіоти, 12,7 % припадало на нейсерії, а 17,7 % — гриби роду *Candida* (табл. 2). Високим був також колонізаційний рівень цих бактерій. Так, для стрептококів він становив Ig 4,5 КУО/мл, для стафілококів — Ig 2,7 КУО/мл, а для *Candida spp.* — Ig 4,1 КУО/мл (табл. 2).

В угрупованні стрептококів зустрічалися α -, β - та γ -гемолітичні мікроорганізми з переважанням останніх як за частотою в угрупованні, так і їх колонізаційним рівнем. Угруповання стафілококів було представлено *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*. *S. aureus* і *S. epidermidis*, з однаковою частотою були репрезентовані в мікробіоценозі (7,6 %), однак рівень колонізації був вищим у *S. epidermidis* — Ig 3,6 КУО/мл.

Відмічено, що після курсу біоспорину, на 55,4 % зменшилася частка та колонізаційний рівень (31,7 %) грибів роду *Candida*, аналогічні тенденції спостерігалися щодо коагулазопозитивних *S. aureus*. Дещо збільшувався при цьому рівень колонізації γ -гемолітичними стрептококами, *S. saprophyticus* *Peptostreptococcus spp.* та

Таблиця 2. Частка окремих бактеріальних популяцій та угруповань (%) та їх колонізаційний рівень (Ig КУО/мл) у складі мікробіоценозу ротоглотки хворих на туберкульоз, які приймали антимікобактеріальну терапію

Угруповання/популяція	Хворі на туберкульоз легень			
	не приймали біоспорин (n=30)		приймали біоспорин (n=28)	
	%	Ig КУО/мл	%	Ig КУО/мл
<i>Streptococcus spp.</i>	26,6	4,5	27,6	5,0
α -гемолітичні	8,9	4,0	7,9	3,9
β -гемолітичні	0,0	–	0,0	–
γ -гемолітичні	17,7	4,8	19,7	5,6
<i>Enterococcus spp.</i>	2,5	3,8	1,3	3,7
<i>Staphylococcus spp.</i>	17,7	2,7	17,1	3,2
<i>S. aureus</i>	7,6	2,0	2,6	1,8
<i>S. epidermidis</i>	7,6	3,6	10,5	3,4
<i>S. saprophyticus</i>	2,5	2,8	3,9	3,6
<i>Micrococcus spp.</i>	3,8	3,4	1,3	2,7
<i>Neisseria spp.</i>	12,7	3,7	14,5	4,3
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,0	–	3,9	4,5
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,0	–	2,6	4,3
<i>Candida spp.</i>	17,7	4,1*	7,9	2,8*
<i>Corynebacterium spp.</i>	5,1	1,6	3,9	1,5
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	7,6	4,0	13,2	4,5
<i>Bacteroides spp.</i>	1,3	7,7	1,3	7,0
<i>Veilonella spp.</i>	5,1	3,9	5,3	3,8

Примітка. * — $p < 0,05$.

Lactobacillus spp., що належать до нормальної мікрофлори ротоглотки (табл. 2).

ВИСНОВКИ 1. Мікробіоценоз ротоглотки хворих на туберкульоз, які приймають курс антимікобактеріальної терапії, представлений асоціаціями аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних бактерій, серед яких домінують кокові мікроорганізми.

2. Після завершення курсу лікування пробіотиком "Біоспорин" відзначається нижча частота носійства грибів роду *Candida* та *S. aureus*, частіше виділяються типові представники цено типу слизової оболонки ротоглотки — γ -гемолітичні стрептококи, *S. saprophyticus*, *Neisseria spp*, *Peptostreptococcus spp.* та *Lactobacillus spp.*

3. Враховуючи також те, що препарат "Біоспорин" проявляє антиалергенну та детоксикаційну дію, слід розглянути можливість рекомендувати призначення в комплексній терапії туберкульозу легень як під час прийому АМБП, так і після, для відновлення нормофлори слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні дії пробіотика на мікрофлору ротоглотки і шлунково-кишкового тракту в пацієнтів із різними формами туберкульозу (хіміорезистентний, хронічний, рецидив туберкульозу тощо), а також можливість застосування інших пробіотичних препаратів у комплексній терапії даної хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мишин В. Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких / В. Ю. Мишин. — М., 2005. — 143 с.
2. Баласанянц Г. С. Микробный пейзаж респираторного тракта у больных с различной легочной патологией / Г. С. Баласанянц, Е. А. Торкатюк // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2010. — № 6. — С. 7–11.
3. Ковальчук М. Т. Особливості мікробіоценозу ротоглотки у хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодекозом / М. Т. Ковальчук, С. І. Климчук // Інфекційні хвороби. — 2012. — № 2. — С. 51–56.
4. Пономарева О. А. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека // О. А. Пономарева, Е. В. Симонова / Сибирский медицинский журнал. — 2008. — № 8. — С. 20–24.
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований / Б. А. Шендеров // Вест. Рос. АМН. — 2005. — № 12. — С. 13–17.
6. Guarner F. Gut flora in health and disease / F. Guarner, J. Malagelada // Lancet. — 2003. — no. 361. — P. 512–519.
7. Марусик Г. П. Мікробіоценоз слизової оболонки ротоглотки та його корекція за допомогою біфідумбактерину в комплексному лікуванні хворих на лакунарну ангіну / Г. П. Марусик, І. Й. Сидорчук // Клінічна та експериментальна патологія. — 2008. — Т. VII, № 2. — С. 55–60.
8. Показатели микрофлоры ротоглотки и кишечника при оценке состояния здоровья детей дошкольных учреждений и эффективность коррекции нарушений при использовании пробиотиков / Л. В. Феклисова, Т. В. Мацулевич, Н. Б. Троицкая [и др.] // Детские инфекции, 2008. — Т. 7. — № 2. — С. 22–27.
9. Савенкова М. С. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева // Педиатрия. — 2008. — № 1. — С. 38–40.
10. Современные подходы к коррекции микробиоценоза ротоглотки / Л. В. Феклисова [и др.] // Лечащий врач. — 2009. — № 10. — С. 71–73.
11. Borriello S. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria / S. Borriello // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 775–780.
12. Fan G. A probiotic treatment containing *Lactobacillus Bifidobacterium* and *Enterococcus* improves JDS symptoms in an open label trial / G. Fan // J. Zhejiang Uni Sciense. — 2006. — Vol. 7, № 12. — P. 987–991.
13. Влияние жидких пробиотиков на рост микобактерий туберкулеза in vitro / Т. Ю. Цыгина, Т. В. Чеботарева, Н. И. Катулина, Н. М. Яшенкова // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 4. — С. 23–27.
14. Действие пробиотиков на патогенные микобактерии / Лазовская А. Л. [и др.] // Пробл. туб. — 2007. — № 7. — С. 25–27.
15. Бактеріологія і вірусологія: нормативне виробничо-практичне видання. — К. : МНІАЦ медичної статистики; МВЦ "Медінформ", 2004. — С. 126–181.
16. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейнли, С. Уилльямса [пер. с англ. под ред. акад. РАН Г. А. Заварзина]. — М. : Мир, 1997. — 800 с.
17. Лакин Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов // Г. Ф. Лакин / — М. : Высшая школа, 1990. — 352 с.

Отримано 12.04.13

РОЛЬ ВИДЕОТОРАКОСКОПІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПЛЕВРИТУ

РОЛЬ ВИДЕОТОРАКОСКОПІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПЛЕВРИТУ – У статті наведено дані про частоту плевральних випотів серед хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання, а також про важливе значення відеоторакоскопії при діагностиці та верифікації етіології плевритів, як й інших захворювань плеври.

РОЛЬ ВИДЕОТОРАКОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПЛЕВРИТА – В статье приведены данные о частоте плевральных выпотов среди больных с впервые диагностированным туберкулезом органов дыхания, а также о важном значении видеоторакоскопии при диагностике и верификации этиологии плевритов, как и других заболеваний плевры.

VIDEOTHORACOSCOPY ROLE IN DIAGNOSTIC OF TUBERCULOUS PLEURISY – The article presents data on the frequency of pleural effusions in the first diagnosed pulmonary tuberculosis patients, as well as the importance of videothoracoscopy the diagnosis and etiology of pleurisy verification, as well as other diseases of the pleura.

Ключові слова: плевральні випоти, туберкульозний плеврит, відеоторакоскопія.

Ключевые слова: плевральные выпоты, туберкулезный плеврит, видеоторакоскопии.

Key words: pleural effusions, tuberculous pleurisy, videothoracoscopy.

ВСТУП Патологічні процеси в плеврі та плевральній порожнині мають зазвичай вторинний характер. Частіше це ускладнення травм грудної клітки, захворювань легень, органів середостіння і черевної порожнини (панкреатит, піддіафрагмальний абсцес, перфорація стравоходу при хірургічному втручанні в органах черевної порожнини та грижі діафрагми). Однак переважно плеврити є туберкульозного походження.

Туберкульозний плеврит – це специфічне запалення плеври, що розвивається як ускладнення легеневого, позалегового процесу або як самостійна форма туберкульозу. Найчастіше плеврит є ускладненням первинного чи дисемінованого туберкульозу легень. Мікобактерії туберкульозу (МБТ) проникають в плевру лімфогенним, гематогенним або контактним шляхами [1–3]. За механізмом розвитку виділяють плеврит алергічний, перифокальний і туберкульоз плеври. Алергічний – частіше буває при первинному туберкульозі та є проявом гіперсенситизації плеври продуктами розпаду МБТ. Провокуючим чинником є травма або переохолодження грудної клітки.

Перифокальний плеврит виникає в результаті поширення туберкульозного запалення на плевру і нерідко має обмежений характер.

Туберкульоз плеври найчастіше виникає як ускладнення первинного і дисемінованого туберкульозу легень. На плеврі з'являються туберкульозні горбики й екссудат. Туберкульоз плеври, власне емпієма, супроводжується накопиченням гнійного екссудату і має тривалий перебіг. При цьому плевра значно потов-

щена внаслідок більш тривалого запального, некротично-казеозного процесу, розвитку специфічної грануляційної тканини і рубцевих змін.

Залежно від характеру запалення туберкульозний плеврит поділяється на дві форми: сухий (фібринозний) і екссудативний (випітний), а від характеру екссудату плеврит може бути серозним, гнійним, геморагічним, змішаним, хільозним і псевдохільозним. За локалізацією виділяють: костальний, косто-діафрагмальний, наддіафрагмальний, міжчастковий, медіастинальний, верхівковий плеврити. Перебіг плевритів може бути гострим, підгострим та хронічним. Клінічні симптоми плевриту досить різноманітні. Однак найчастішими є біль у боці, кашель, задишка, підвищення температури тіла, обмеження відповідної половини грудної клітки в акті дихання, шум тертя плеври, притуплення перкуторного звуку, послаблене дихання, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ тощо. Діагностувати випіт в плевральній порожнині не становить труднощів, значно тяжче довести етіологію плевриту [1, 3]. Тому ми намагалися показати значення відеоторакоскопії (ВТС) при верифікації плевральних випотів, зокрема туберкульозного походження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За даними медичних карт стаціонарних хворих за останні 10 років (2002–2011 рр.) вивчено частоту туберкульозних плевритів у структурі вперше діагностованих хворих на туберкульоз органів дихання. За 2010–2011 роки вивчено частоту і характер туберкульозних випотів за даними всебічного обстеження, зокрема комплексної відеоторакоскопії. ВСТ проводили під місцевою анестезією після попередньої премедикації. Опісля вставляли два торакопорти, переважно в V–VI міжребер'ї по середній чи по передній паховій лінії, аспірували випіт, формували пневмоторакс, внаслідок відсутності герметизації, і проводили огляд плевральної порожнини з прицільною біопсією парієтальної та вісцеральної плеври для гістологічного, цитологічного і бактеріологічного дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Останніми роками спостерігається почастищення плевральних випотів. За результатами аналізу, проведеного нами, в структурі хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання у стаціонарі Обласного комунального протитуберкульозного диспансеру туберкульозні плеврити у 2002–2006 роках констатовані в 4,95 % осіб, а у 2007–2011 роках – у 6,38 % ($p < 0,05$). Своєчасне виявлення плевриту і його етіологічної приналежності має особливо важливе практичне значення в плані проведення адекватного лікування [3–5]. Тому інвазивні методи діагностики і лікування захворювань органів грудної порожнини стають все більш актуальними і найпоширенішим із них є ВТС [6, 7].

У 2010–2011 роках 167 хворих були госпіталізовані у фтихіохірургічне відділення з приводу плев-

ральних випотів, переважна більшість із них була невідомої етіології (86,2 %). Усім 167 хворим проведено ВТС, основною метою якої був візуальний огляд плевральної порожнини, парієтальної та вісцеральної плеври з прицільною біопсією, і наступним цитологічним, бактеріологічним й гістологічним дослідженнями. Після всебічного комплексного обстеження і, зокрема ВТС, туберкульозний плеврит верифіковано у 87 (52,1 %), туберкульозну емпієму плеври – в 11 (6,6 %), гнійний плеврит – у 4 (1,4 %), неспецифічний парапневмонічний плеврит – в 35 (21,0 %), кардіогенний випіт – у 2 (1,2 %), хілоторакс – у 1 (0,6 %), метастатичний плеврит – у 17 (10,2 %) і мезотеліому плеври – в 4 (2,4 %) хворих. У 6 (3,6 %) причину плеврального випоту не вдалося верифікувати. Отже, найбільша частка плевральних випотів була туберкульозної, дещо рідше неспецифічної та злоякісної природи. Слід відмітити, що на догоспітальному етапі туберкульозний плеврит і туберкульозну емпієму було діагностовано лише у 7,2 і 1,2 % пацієнтів відповідно, після ВТС – у 52,1 і 6,6 % хворих.

При огляді плеври у хворих на туберкульозний плеврит виявлено характерні горбикові висипання, злуки, інфільтрацію, потовщення плеври. Біопсію проводили з місць найвираженіших патологічних змін із наступним гістологічним і бактеріологічним дослідженням. Елементи туберкульозної гранульоми із 98 пацієнтів констатовано у 91 (92,9 %) хворих, у решті 7 (7,1 %) пацієнтів діагноз було підтверджено бактеріологічно. В плевральній рідині МБТ було виявлено лише у 5 (5,5 %) осіб. Загалом, при бактеріологічному дослідженні біоптатів і плевральної рідини у 25 (27,5 %) хворих були виявлені МБТ. У 15 (16,5 %) із них констатовано первинну хіміорезистентність, а у 5 (5,5 %) – мультирезистентність. Резистентність до стрептоміцину спостерігали у 10 хворих, ізоніазиду – в 7, рифампіцину – у 6 і етамбутолу – в 3 осіб. Отже, найчастіше резистентність спостерігали до стрептоміцину, що може слугувати підставою для відмови застосування препарату при лікуванні хворих з туберкульозним випотом.

ВИСНОВКИ 1. Плевральні випоти в клініці туберкульозу за останнє десятиріччя почастішали, своєчасне їх виявлення з верифікацією етіологічної приналежності має особливо важливе практичне значення, передусім, в плані адекватного лікування.

2. Враховуючи інфекційну природу туберкульозу плеври, важливо морфологічне дослідження біоптатів доповнювати бактеріологічним дослідженням.

3. Висока інформативність і специфічність відеоторакоскопії з біопсією плеври, морфологічною і бактеріологічною верифікацією діагнозу, дають підставу вважати її “золотим стандартом” діагностики туберкульозних випотів, підвищити ефективність лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддалених результатів лікування туберкульозних плевритів залежно від чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перельман М. И. Фтизиатрия [Текст] : учебн. – 3-е изд., перераб. и доп. / М. И. Перельман, В. А. Корякин, И. В. Богдальникова. – М.: ОАО Издательство “Медицина”, 2004. – 520 с.
2. Пульмонологія та фтизіатрія : підруч. : у 2-х т. / за ред. Ю. І. Фещенко, В. П. Мельника, І. Г. Ільницького. – Київ, Львів : Атлас, 2009. – 1336 с.
3. Лискина И. В. Туберкулёзные плевриты: эпидемиологические и клинко-анатомические аспекты, современное состояние проблемы в Украине / И. В. Лискина // Укр. пульмон. журнал. – 2004. – № 1. – С. 47–50.
4. Опанасенко М. С. Дворічний досвід застосування відеоторакоскопії для діагностики та лікування захворювань органів грудної порожнини / М. С. Опанасенко, Б. М. Конік, В. І. Клименко [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2010. – № 1. – С. 68–72.
5. Diagnosis tools in tuberculosis pleurisy: a direct comparative study [Text] / A. H. Diacon, B. W. Van de Wal, C. Wyser [et al.] // Eur. Resp. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 589–591.
6. Опанасенко М. С. Використання різних інструментальних методів для діагностики плевральних випотів неясної етіології / М. С. Опанасенко // Укр. пульмон. журнал. – 2007. – № 3. – С. 74–78.
7. Hu J. Localisation of small pulmonary nodules for videothoracoscopic surgery [Text] / J. Hu, C. Zhang, L. Sun // ANZ. J. Surg. – 2006. – Vol. 76. – P. 649–651.

Отримано 25.12.12

УДК 616.831-005.1/.4-06:616.12-071.3

©Н. Р. Сохор¹, С. І. Шкробот¹, Л. М. Груб'як²ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"¹Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня²

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОДИНАМІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОДИНАМІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ – В 56 хворих у гострому періоді гемодинамічного ішемічного інсульту на тлі супутньої артеріальної гіпертензії досліджено морфометричні показники серця. Патологічне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) виявлено в 82,1 % хворих: у 35,7 % – ексцентричну гіпертрофію ЛШ, в 35,7 % – концентричну гіпертрофію ЛШ та у 10,7 % хворих – концентричне ремоделювання ЛШ. Переважав еукінетичний (48,2 %) та гіпокінетичний (41,2 %) типи центральної гемодинаміки.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА – В 56 больных в остром периоде гемодинамического ишемического инсульта на фоне сопутствующей артериальной гипертензии исследованы морфометрические показатели сердца. Патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) выявлено в 82,1 % больных: у 35,7 % – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ, у 35,7 % – концентрическую гипертрофию ЛЖ и в 10,7 % больных – концентрическое ремоделирование ЛЖ. Преобладал эукинетический (48,2 %) и гипокинетический (41,2 %) типы центральной гемодинамики.

PECULIARITIES OF MORPHOMETRIC HEART RATE IN AN ACUTE PERIOD OF HEMODYNAMIC ISCHEMIC STROKE – In 56 patients with an acute period of ischemic hemodynamic stroke on the background of concomitant hypertension morphometric parameters of the heart were studied. Pathological remodeling of the left ventricle was found in 82,1 % of patients: in 35,7 % – eccentric hypertrophy, in 35,7 % – concentric LVH and in 10,7 % patients – concentric left ventricular remodeling. Eukinetic (48,2 %) and hypokinetic (41,2 %) types of central hemodynamics prevailed.

Ключові слова: гострий період ішемічного інсульту, патологічне ремоделювання лівого шлуночка, центральна гемодинаміка.

Ключевые слова: острый период ишемического инсульта, патологическое ремоделирование левого желудочка, центральная гемодинамика.

Key words: acute period of ischemic stroke, pathological remodeling of the left ventricle, central hemodynamics.

ВСТУП Найважливішим патологічним наслідком артеріальної гіпертензії (АГ) є гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і судинної стінки у відповідь на збільшення навантаження і розтягнення. При підвищенні артеріального тиску (АТ) розвивається клітинна проліферативна реакція, при чому чим вищий АТ і триваліша АГ, тим більше виражена гіпертрофія міокарда і стінки артерій [4]. При стабільній тяжкій АГ гіпертрофія ЛШ визначається більш ніж у 90 % хворих. У 15 % пацієнтів маса серця не збільшується, але суттєво зростає товщина стінки відносно діаметра порожнини ЛШ – виникає його концентричне ремоделювання.

Гіпертрофія ЛШ при хронічній АГ є значною мірою адаптивним процесом, але разом з тим, несприятливо впливає на клінічний перебіг АТ і її наслідки. Саме гіпертрофія ЛШ, а не рівень АТ, є предиктором високого ризику летального наслідку в осіб з АГ [8]. Так

само маса міокарда ЛШ (ММЛШ), незалежно від рівня АТ та інших факторів ризику, визначає кардіальну, цереброваскулярну і загальну смертність як у загальній популяції, так і в осіб з різними формами кардіоваскулярної патології [7, 9].

Доведено, що гіпертрофія ЛШ збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень незалежно від рівня АТ та інших факторів ризику з гіршим прогнозом у хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ [10]. Ще М. Bikkina і співавт. (1994), за даними Фремінгемського дослідження продемонстрували, що гіпертрофія ЛШ асоціюється з підвищеним ризиком цереброваскулярних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту (ІІ) та ТІА в осіб похилого віку. В дослідженні С. Sierra і співавт. було виявлено тісний кореляційний зв'язок між прихованими (які виявляли лише за даними МРТ) ураженнями мозку та концентричною гіпертрофією ЛШ у старших людей [12]. Дослідження LIFE також підтвердило прогностичне значення геометрії ЛШ для розвитку ускладнень в осіб з АГ та продемонструвало кореляційний зв'язок між ступенем гіпертрофії ЛШ та тяжкістю ІІ [6].

Численними широкомасштабними дослідженнями встановлено, що АГ та гіпертрофія ЛШ є найважливішими факторами ризику ішемічного інсульту (ІІ) [11]. Найбільшу роль АТ має саме при виникненні лакунарного та гемодинамічного ІІ (ГДІ).

Особливістю ГДІ є відсутність обтурації артерії, в басейні якої формується інфаркт, що розвивається внаслідок локальної недостатності мозкового кровотоку. ГДІ називають інсультом "виснаження гемодинамічного резерву". Вважається, що у хворих з АГ в реалізації даного підтипу ІІ задіяні характерні гіпертонічні зміни інтрацеребральних артерій, що призводять до порушення ауторегуляції мозкового кровотоку. В результаті звужується діапазон ауторегуляції і відбувається порушення його в бік більш високих значень АТ при явній нездатності до додаткового розширення мозкових судин [2]. У цих умовах навіть "звичні" коливання рівня артеріального тиску перш за все у пацієнтів з лабільним перебігом АГ можуть індукувати розвиток осередкової ішемії мозку.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених дослідженню ремоделювання судин та серця у хворих з АГ та ІІ, проте при різних підтипах мозкового інфаркту, зокрема при ГДІ, ці зміни вивчено недостатньо.

Метою роботи стала оцінка морфометричних параметрів серця та стан центральної гемодинаміки у гострому періоді ГДІ з супутньою АГ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебувало 56 хворих з ГДІ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної

лікарні. Вік хворих склав від 45 до 75 років (у середньому – $60,2 \pm 7,6$) року): хворих віком 45–60 років було 27 (48,2 %), старше 60 років – 29 (51,8 %). Частка чоловіків становила 39 (69,6 %), жінок – 17 (30,4 %).

До обстеження ми включали пацієнтів з наявністю ішемічного вогнища за даними комп'ютерної томографії (КТ). Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної КТ (Astelon 4, Toshiba). Критеріями виключення були: наявність повторних ІІ та порушення свідомості глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9–10 балів), хронічна серцева недостатність ІІБ–ІІІ стадії і вище ІІІ функціонального класу за NYHA, хронічна хвороба нирок (швидкість фільтрації ≤ 60 мл/хв), цукровий діабет. Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту визначалася на 1-шу добу: при наявності ІІ в каротидному басейні за шкалою NIHSS, вертебробазиллярного – за шкалою В. Hoffenberth і співавт. (1990).

Гемодинаміку оцінювали за допомогою ехокардіографії (ЕхоДКГ) на апараті "Biomedica" (Японія) згідно з рекомендаціями ASE (1997).

Визначали: передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП); діаметр аорти; амплітуду розкриття аортального клапана (АК); кінцево-систолический (КСР) і кінцево-діастолічний розміри (КДР) лівого шлуночка (ЛШ); товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП); розмір правого шлуночка (ПШ); оцінювали характер трансмітрального і транскуспідального кровотоків. У В-контрольованому М-режимі отримано розрахункові показники: фракція викиду (ФВ) за Simpson, кінцевий систолічний і діастолічний об'єми ЛШ (КСО, КДО), відносну товщину міокарда (ВТМ), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою ASE. Індекс ММЛШ (ІММЛШ, г/м²) визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. За верхню межу норми ІММЛШ було вибрано величини, рекомендовані Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством з гіпертензії (2003) як норма: 110 г/м² для жінок і 125 г/м² для чоловіків. За результатами УЗД серця з урахуванням значень ІММЛШ і ВТС визначали тип геометрії ЛШ [1].

За формулами, запропонованими у посібниках з ехокардіографії, розраховано показники центральної гемодинаміки: ударний і хвилинний об'єми крові (УО, ХОК), серцевий індекс (СІ) [3, 5].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна помилка (m).

ГДІ у каротидному басейні діагностовано у 43 (78,8 %) хворих: у тому числі в басейні правої СМА – 20 (35,7 %), лівої СМА – 21 (37,5 %), правої та лівої ПМА – по 1 (1,8 %) хворому. ГДІ у вертебробазиллярному басейні виявлено в 13 (23,2 %) пацієнтів. У 20 (35,7 %) хворих діагностовано легкий ГДІ, у 28 (50,0 %) – інсульт середньої тяжкості, у 5 (8,9 %) – тяжкий та у 3 (5,3 %) пацієнтів – дуже тяжкий інсульт. Відповідно до змін на КТ, розміри інфарктного вогнища були наступними: малі (до 10 см³) – у 10 (17,9 %) хворих, середні (10–100 см³) – у 35 (62,5 %) та великі (>100 см³) – у 11 (19,6 %) пацієнтів.

У всіх хворих в анамнезі мала місце ГХ від 3 до 15 років. У 23 (41,1 %) пацієнтів ГДІ виник на тлі ГХ, у 33 (58,9 %) виявлено поєднання ГХ та атеросклерозу. Ожиріння І–ІІ ступенів відмічали у 4 (7,1 %) хворих. Лише 23 (41,1 %) пацієнтів постійно отримували гіпертензивну терапію, у решти 33 (48,9 %) спостерігали епізодичний прийом антигіпертензивних препаратів.

У всіх пацієнтів інсульт розвинувся на тлі гіпертонічного кризу. Систолический артеріальний тиск (САТ) склав від 170 до 220 мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – від 95 до 130 мм рт. ст. Середні значення САТ становили $184 \pm 8,6$ мм рт. ст., ДАТ – $101,0 \pm 9,4$ мм рт. ст. Так, у 19 (33,9 %) хворих САТ був більше 200/120 мм рт. ст., у 15 (26,81 %) – вище 180/120 мм рт. ст., у 16 (28,5 %) – більше 160/100 мм рт. ст., у 6 (10,7 %) – вище 140/90 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати ЕхоДКГ та показники центральної гемодинаміки представлено у таблиці 1.

У більшості хворих з ГДІ, який виник на ґрунті артеріальної гіпертензії, виявлено гіпертрофію ЗСЛШ та МШП – у 44 (78,6 %) випадках. Це підтверджувалося розмірами ЗСЛШ та МШП. Так, товщина МШП склала $1,18 \pm 0,13$ см, ТЗСЛШ – $1,19 \pm 0,12$ см. Гіпертрофію ЛШ легкого ступеня відмічали у 27 (48,2 %), помірного – у 17 (30,3 %) хворих.

Дилатацію ЛП спостерігали у 20 (35,7 %) пацієнтів, нормальні розміри ЛП – у 36 (64,3 %) хворих. Збільшення розмірів ЛШ виявлено у 35 (62,5 %) пацієнтів. Порожнина ПШ була дилатованою у 8 (14,3 %) хворих.

Таблиця 1. Морфометричні показники серця у гострому періоді ГДІ

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ЛШ систола, см	0,90	1,40	1,19	0,12
МШП систола, см	0,80	1,40	1,18	0,13
Передньо-задній розмір ПШ, см	1,80	4,25	2,54	0,41
ЛП, см	2,90	5,30	3,74	0,48
КДР, см	3,96	6,77	5,20	0,63
КДО, мл	68,30	236,00	132,85	36,94
КСР, см	2,50	4,90	3,76	0,51
КСО, мл	26,00	112,00	60,06	18,46
Аорта, см	2,10	4,30	3,24	0,43
ФВ, %	45,0	70,0	54,7	7,58
УО, мл	33,30	124,00	76,21	20,64
ХОК, л·хв.	2,70	11,10	5,74	1,97
ВТМ, у. о.	0,30	0,66	0,45	0,07
ММЛШ, г	129,40	532,70	301,61	95,80
ІММЛШ, г/м ²	66,60	266,30	151,31	46,32

У 38 (67,8 %) хворих спостерігали задовільну скоротливу здатність міокарда ЛШ (ФВ $\geq$ 55 %), у 18 (31,8 %) – знижену (ФВ $\geq$ 55 %, але більше 45 %).

Зони гіпокінезу відмічали у 20 (35,7 %) хворих: ЛШ – у 13 (23,2 %) випадках та МШП – у 7 (12,5 %) осіб.

Діастолічну дисфункцію шлуночків виявлено у 32 (57,1 %) хворих, переважно за релаксаційним типом (у середньому Em/Am склало 0,85 $\pm$ 0,06).

Аортосклероз діагностовано у 48 (85,7 %) хворих: у всіх пацієнтів старше 60 років та у 19 хворих віком 45–60 років. Зміни з боку клапанного апарату серця мали наступний характер: ущільнений АК – 21 (37,5 %), кальциноз – 26 (46,4 %), стеноз АК дегенеративного характеру – 12 (21,4 %) та недостатність АК легкого ступеня – 9 (16,1 %); недостатність мітрального клапана (МК) – 5 (8,9 %), стеноз МК – 2 (3,6 %), відносна недостатність МК – у 7 (12,5 %) пацієнтів з ГДІ; недостатність трикуспідального клапана легкого ступеня у 14 (25,0 %) хворих.

В пацієнтів у гострому періоді ГДІ найчастіше зустрічали еукінетичний тип гемодинаміки – у 27 (48,2 %) випадках: (CI склав 2,9 $\pm$ 0,3) л/хв·м²); дещо рідше – гіпокінетичний – у 23 (41,2 %) (CI – (1,8 $\pm$ 0,4) л/хв·м²) та у невеликої кількості хворих – 6 (10,7 %) – гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки (CI – (4,7 $\pm$ 0,2) л/хв·м²). Еукінетичний та гіперкінетичний типи гемодинаміки підтримувався нормальним або підвищеним ХОК, який, у свою чергу, забезпечувався за рахунок нормальної геометрії серця, зростання частоти серцевих скорочень та інколи за рахунок збільшення розмірів ЛШ (КДР та КДО).

У 10 (17,9 %) хворих виявлено нормальну геометрію ЛШ (всі хворі віком 45–60 років), у решти 46 (82,1 %) – патологічне ремоделювання ЛШ. Так, у 20 (35,7 %) пацієнтів з ГДІ відмічали ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ІММЛШ – (187,1 $\pm$ 15,1) г/м², ВТМ – 0,39 $\pm$ 0,02 ще у 20 (35,7 %) – концентричну ГЛШ (ІММЛШ – (152,2 $\pm$ 8,2) г/м², ВТМ – 0,51 $\pm$ 0,03 та у 6 (10,7 %) хворих – концентричне ремоделювання ЛШ (ІММЛШ – (113,3 $\pm$ 6,1) г/м², ВТМ – 0,60 $\pm$ 0,01).

Ексцентричний тип ГЛШ в 13 (65,0 %) поєднувався з еукінетичним, у 4 (20,0 %) – гіпокінетичним та у 3 (15,0 %) – гіперкінетичним типом гемодинаміки. При концентричній гіпертрофії ЛШ однаково часто відмічався гіпо- та еукінетичний тип гемодинаміки. У хворих з нормальною геометрією ЛШ у всіх випадках виявлено гіпокінетичний тип гемодинаміки (CI в межах 1,7–2,1). При концентричному ремоделюванні ЛШ теж переважав гіпокінетичний тип гемодинаміки – у 5 (83,3 %) хворих та ще в 1 (17,7 %) – еукінетичний тип.

ВИСНОВКИ 1. Гемодинамічний ішемічний інсульт виникає на тлі змін морфометричних показників серця та порушень центральної гемодинаміки.

2. У 82,1 % хворих з ГДІ виявлено патологічне ремоделювання ЛШ: у 35,7 % – ексцентричну гіпертрофію ЛШ, у 35,7 % – концентричну ГЛШ та у 10,7 % пацієнтів – концентричне ремоделювання ЛШ.

3. У хворих в гострому періоді ГДІ переважає еукінетичний (у 48,2 %) та гіпокінетичний (41,2 %) типи центральної гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення взаємозв'язку між морфометричними показниками серця, ступенем тяжкості та регресом неврологічної симптоматики у хворих з ІІ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вилкенсфод Урсула. Справочник по эхокардиографии / Урсула Вилкенсфод. – М. : Медицинская литература. – 2008. – 229 с.
2. Мурашко Н. К. Церебральний гемодинамічний резерв у хворих на артеріальну гіпертензію / Н. К. Мурашко, Самаалі Хішем // Ліки України. – 2010. – № 1 (127). – С. 112–114.
3. Струтинский А. В. Эхокардиография. Анамнез и интерпретация / А. В. Струтинский. – МЕДпресс-информ. – 2001. – 204 с.
4. Талаева Т. В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український медичний часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 115–122.
5. Шиллер М. Клінічна ехокардіографія / М. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : Мир, – 2005. – 242 с.
6. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. [et al.] for the LIFE Study Group. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
7. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in leftventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba [et al.] Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1706–1712.
8. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values / M. Bombelli, R. Facchetti, S. Carugo [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2458–2464.
9. Michael A. Bauml Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor / A. Michael // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 77 6. – P. 381–387.
10. Devereux R. B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. B. Devereux, E. Gerds // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
11. Relationship Between Left Ventricular Hypertrophy and 24-H Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients After Acute Ischemic Stroke /Castilla Guerra, L. Fernandez Moreno, M. C. Alvarez Suero J. [et al.] // Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 28. – P. e89.
12. Silent cerebral matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients / C. Sierra, A. Sierra, Mercader [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 519–524.

Отримано 12.04.13

ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ – За період з 2010 до 2012 року обстежено 37 хворих на різні ступені ниркової недостатності. Серед обстежених пацієнтів було 20 чоловіків та 17 жінок. Застосування в комплексному лікуванні хворих із гострою нирковою недостатністю (ГНН) та хронічною нирковою недостатністю (ХНН) з детоксикаційною метою препарату “Реамбірін” дозволило значно покращити показники лікування, а саме зменшити рівень інтоксикації та в окремих випадках відтермінувати застосування гемодіалітичної терапії та дати можливість підготувати пацієнтів до програмованого гемодіалізу.

ДЕЗІНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ – За период с 2010 по 2012 год обследовано 37 больных с различными степенями почечной недостаточности. Среди обследованных пациентов было 20 мужчин и 17 женщин. Применение в комплексном лечении больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) и хронической почечной недостаточностью (ХПН) с детоксикационной целью препарата “Реамбирин” позволило значительно улучшить показатели лечения, а именно снижение уровня интоксикации и в отдельных случаях отсрочить применение гемодиализной терапии и дать возможность подготовить пациентов к программируемому гемодиализу.

APPLICATION OF REAMBIRIN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH KIDNEY INSUFFICIENCY – For a period from 2010 to 2012 37 patients were inspected with different degrees of kidney insufficiency. Among the inspected patients there were 20 men and 17 women. Application in complex medical treatment of patients with an acute kidney insufficiency (AKI) and chronic kidney insufficiency (CKI) with the detoxifications purpose of preparation Reambirin allowed considerably to improve the indices of medical treatment.

Ключові слова: реамбірін, гостра ниркова недостатність (ГНН), хронічна ниркова недостатність (ХНН).

Ключевые слова: реамбирин, острая почечная недостаточность (ОПН), хроническая почечная недостаточность (ХПН).

Key words: kidney insufficiency, acute kidney insufficiency (AKI), chronic kidney insufficiency (CKI).

ВСТУП В Україні щорічно на 1 млн населення реєструють 150–200 вперше виявлених хворих, які потребують замісної ниркової терапії гемодіалізом. Така тенденція пояснюється активним виявленням даної

патології, латентним перебігом та пізнім зверненням хворих за медичною допомогою.

Згідно зі статистикою на 2010 рік в області зареєстровано 1414 осіб з хронічною нирковою недостатністю, із них 136 хворих із термінальною стадією ниркової недостатності. Кількість хворих з даною патологією невинно зростає, а тому проблема лікування її стає все більш актуальною.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За період з 2010 до 2012 року обстежено 37 хворих на різні ступені ниркової недостатності. Серед обстежених пацієнтів було 20 чоловіків та 17 жінок віком від 28 до 66 років. Основну групу обстежених склали 37 хворих, групу контролю – 8 хворих.

Серед обстежених пацієнтів – 20 із ХНН та 17 із ГНН. Захворювання нирок в анамнезі спостерігали у 25 пацієнтів, у 12 причиною розвитку ниркової недостатності слугували позаренальні захворювання. Діагностика базувалась на основі суб'єктивних і об'єктивних ознак. Суб'єктивними були скарги хворих. При об'єктивному обстеженні контролювали пульс, тиск, загальні симптоми інтоксикації (головний біль, нудоту, блювоту), а також, особливо, діурез пацієнтів. Об'єктивно діагноз також підтверджувався даними загального аналізу крові (кількість еритроцитів, гемоглобіну, кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула), біохімічного аналізу крові (вміст білірубину і його фракцій, глюкози, креатиніну, сечовини, загального білка, алілази, іонів калію, натрію, кальцію), які визначали загальноновідомими методиками. УЗ-контроль здійснювали на апаратах Locia™ 200 General Electronic і Toshiba Sonolayer – L SAL 32 В. Поділяли хворих за причинами, що призвели до розвитку ниркової недостатності (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні критеріями ступеня ниркової недостатності у пацієнтів були: загальний стан – порушений, обсяг добового діурезу – знижений до рівня олігоанурії (50–500 мл). Мають місце прояви синдрому гіпергідратації – периферичні набряки, підвищення ЦВТ, набряк мозку, легень. Лабораторні показники значно змінені – в біохімічному дослідженні плазми крові визначається прогресуюча гіперазотемія (підвищення рівня сечовини до 20 ммоль/л та вище, креа-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за нозологічними формами, що призвели до розвитку ниркової недостатності

№ з/п	Нозологія	ГНН (n=12)	ХНН (n=25)
1	Цукровий діабет	2 (5,4 %)	8 (21,6 %)
2	Волемічний шок	5 (13,5 %)	–
3	Екзогенні отруєння	2 (5,4 %)	–
4	Полікістоз нирок	–	5 (13,5 %)
5	Пієлонефрит	–	2 (5,4 %)
6	Гломерулонефрит	–	5 (13,5 %)
7	Поліорганна дисфункція	3 (8,1 %)	–
8	Захворювання простати	–	2 (5,4 %)
9	Обструктивні захворювання нирок	–	3 (8,1 %)

тиніну – до 0,3 ммоль/л та вище), гіперкаліємія (рівень K^+ більш ніж 5,5 ммоль/л), метаболічний ацидоз (рН = 7,27 та менше). В аналізі периферичної крові виявляють помірно виразний лейкоцитоз ($l = 8-10$ тис.) із зсувом формули вліво, поступове зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів ($Hb = 110-100$ г/л, $ер. = 3,5-3$ млн). Нормальний діурез при зниженні питомої ваги сечі зі змінами показників біохімічного аналізу крові спостерігали в 20 пацієнтів, у 12 мала місце олігоурія та у 5 пацієнтів – анурична стадія ниркової недостатності. Дослідження показників біохімічного аналізу крові та ступінь ниркової недостатності представлено у таблиці 2.

Консервативна терапія включала: інфузійну терапію (в обсязі залишкового діурезу, патологічних та

перспіраційних втрат), антибактеріальну терапію, глюкокортикоїдну терапію, реокорегувальну терапію, стимуляцію діурезу (при разі наявності чутливості до неї), деконтамінацію кишечника, ентеросорбцію, десенсибілізувальну терапію.

У комплексному лікуванні 17 пацієнтів з метою детоксикації застосовували препарат “Реамбірін” в дозі 400 мл 2 рази на добу хворим з III та IV стадіями ниркової недостатності та по 400 мл 1 раз на добу пацієнтам з I та II стадіями впродовж 5–7 днів. При дослідженні показників ниркової недостатності в обох групах показали, що застосування даного препарату суттєво впливає на зниження рівня показників ниркової недостатності. Порівняльний аналіз результатів лікування в обох групах хворих представлено у таблиці 3.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за ступенем ниркової недостатності до початку лікування

Показник	I ступінь (n=10) (27 %)	II ступінь (n=10) (27 %)	III ступінь (n=10) (27 %)	IV ступінь (n=7) (18,9 %)
Швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв)	Більше 50	25–50	10–25	Менше 10
Креатинін	>0,123–0,176 ммоль/л	>0,176–0,352 ммоль/л	>0,352–0,528 ммоль/л	>0,528 ммоль

Таблиця 3. Показники ступеня ниркової недостатності у хворих після проведеного лікування

Показник	Група хворих з використанням реамбірину (n=17)		Група хворих без використання реамбірину в комплексному лікуванні (n=20)		Контрольна група (n=8)
	початковий стан	наприкінці лікування	початковий стан	наприкінці лікування	початковий стан
Сечовина, (ммоль/л)	84,6±2,04	44,2±1,78	86,6±3,23	58,4±3,24	5,7±0,62
ШКФ (мл/хв)	54,4±3,14	62,7±3,76	55,1±3,51	58,4±4,12	112,4±5,6
Креатинін (ммоль/л)	680,7±21,24	350,2±15,6	705,1±23,25	580,4±20,14	77,5±9,1

Оцінюючи віддаленні результати лікування пацієнтів обох груп, можна стверджувати, що адекватна детоксикаційна терпія із застосуванням у комплексному лікуванні реамбірину дозволила суттєво відтермінувати застосування методів екстракорпоральної детоксикації у хворих з нирковою недостатністю. У 3 пацієнтів, яким проводили гемодіаліз, зменшити з 3-х до 2-х разів на тиждень.

ВИСНОВОК Застосування в комплексному лікуванні хворих із ГНН та ХНН з детоксикаційною метою препарату “Реамбірін” дозволило значно покращити показники лікування, а саме зменшити рівень інтоксикації та в окремих випадках відтермінувати застосу-

вання гемодіалітичної терапії та дати можливість підготувати пацієнтів до програмованого гемодіалізу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Руководство по интенсивной терапии / под ред. А. И. Трещинского, Ф. С. Глумчера. – К. : Вища школа, 2004. – 582 с.
2. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз у лікуванні хворих з хронічною нирковою недостатністю : методичні рекомендації / М. О. Колесник, І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, М. В. Кулизький, І. М. Колесник. – Київ, 2003. – 46 с.
3. Locattelli F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locattelli, L. Del Vecchio // Nephrol. Dial. Transplantat. – 2002. – Vol.17, Suppl.11. – P. 2–7.

Отримано 20.02.13

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ
ЗА ДАНИМИ СОЦІОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ СОЦІОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ – Обстежено 90 дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Визначено частоту інфікування дітей *H. pylori* в різних вікових підгрупах. Виявлено певні особливості анамнезу, клінічного перебігу хронічної гастродуоденальної патології залежно від наявності *H. pylori* у різних вікових підгрупах.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ СОЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – Обследовано 90 детей с хронической гастродуоденальной патологией. Определена частота инфицирования детей *H. pylori* в разных возрастных подгруппах. Выявлены определенные особенности анамнеза, клинического течения хронической гастродуоденальной патологии в зависимости от наличия *H. pylori* в разных возрастных подгруппах.

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN ACCORDING TO SOCIOMETRIC RESEARCH – 90 children with chronic gastroduodenal pathology were examined. It was determined the frequency of infection in children with *H. pylori* in different age subgroups. There were revealed certain specific features of anamnesis, clinical course of chronic gastroduodenal pathology depending on the availability of *H. pylori* in different age subgroups.

Ключові слова: хронічна гастродуоденальна патологія, діти.

Ключевые слова: хроническая гастродуоденальная патология, дети.

Key words: chronic gastroduodenal pathology, children.

ВСТУП Результати аналізу поширення захворювань органів гастродуоденальної зони серед дітей в Україні свідчать про зростання їхньої частоти, насамперед за рахунок виявлених уперше в житті випадків захворювань. Таких випадків у 2008 р. зареєстровано 435 397 (52,30 %), у 2005 р. – 374 367 (53,60 %) [2].

Першочергове значення у розвитку хронічної гастродуоденальної (ХГД) патології надається специфічному інфекційному агенту – *H. pylori* [3].

На сьогодні *H. pylori* зустрічається в 52,0–55,0 % дітей з хронічним гастритом та гастродуоденітом, а при ерозивно-виразкових процесах – у 82,0–98,0 % [4–6].

Важливим епідеміологічним фактором гелікобактеріозу є соціально-економічний статус населення: чим він нижчий, тим вища інфікованість. Частота інфікованості дітей шкільного віку гелікобактерною інфекцією постійно збільшується (близько 10 % у рік) і досягає максимуму в дорослого населення, що дозволяє вважати гелікобактеріоз найбільш поширеною інфекцією людства [1].

Гастроентерологічні захворювання, в тому числі й хронічна патологія верхніх відділів травного тракту, зумовлюють серйозну медико-соціальну проблему, яка незважаючи на значний “прорив”, не вичерпує себе протягом останніх десятиріч.

Водночас, з ХГД-патологією, асоційованою з *H. pylori*, в клінічній практиці зустрічається чимало випадків захворювань без інфікованості цим патогеном. Визначення

особливостей анамнестичних даних, клінічного перебігу ХГД-патології на тлі інфікування *H. pylori* та без неї у різних вікових підгрупах стало метою нашої роботи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 90 дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в спеціалізованому відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Усіх дітей було поділено на дві основні групи залежно від інфікованості *H. pylori*. Інфікованість останнім визначали виявленням сумарних антитіл до *H. pylori* імуноферментним аналізом.

Хворих обстежено в період загострення згідно з наказом МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р. “Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення”.

Обстеження включало деталізацію скарг, особливостей анамнезу захворювання та життя, харчового анамнезу. В ході об'єктивного дослідження проводили комплексну оцінку загального стану дитини. Обстеженням виконували соціометричне дослідження, в якому брали участь діти та їх батьки.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм (MS Excel, SPSS).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усіх дітей було поділено на дві основні групи залежно від інфікованості *H. pylori*. До першої групи увійшло 40 (44,44 %) дітей з ХГД-патологією, асоційованою з *H. pylori*, до другої – 50 (55,56 %) обстежуваних з ХГД, неасоційованою з *H. pylori*. Пацієнти були віком від 5 до 17 років, що дало змогу поділити їх на 3 підгрупи. До молодшої вікової підгрупи увійшло 5 (5,56 %) дітей віком від 5 до 9 років, з них 2,5 % асоційовані з *H. pylori*. До середньої вікової підгрупи – 21 (23,33 %) дитина віком 10–13 років, 25 % з яких інфіковані *H. pylori*. Старша вікова підгрупа складала 64 (71,11 %) пацієнти віком 14–17 років, з яких 70,00 % були інфіковані. Такий розподіл свідчить про збільшення інфікованості прямо пропорційно до збільшення віку обстежуваних.

За віковою структурою переважали діти 14–17 років (71,11 %). Достовірної різниці розподілу дітей за статтю не виявлено, проте відмічається незначне переважання дівчат у другій групі за рахунок середньої та старшої вікових підгруп.

Згідно з опитуванням, ми з'ясували тривалість клінічного перебігу основного захворювання. Так, стало зрозуміло, що у дітей молодшої вікової підгрупи максимальна тривалість хронічної гастродуоденальної патології складає 1 рік. У середній віковій підгрупі – 3 роки, проте в середньому вона перебігає протягом 2,1 року. В старшій віковій підгрупі захворювання максимально тривало 10 років, хоча середній перебіг основного захворювання складав 3,1 року (рис. 1).

Тривалість основного захворювання в обох обстежуваних групах зростає разом із віком дітей, проте

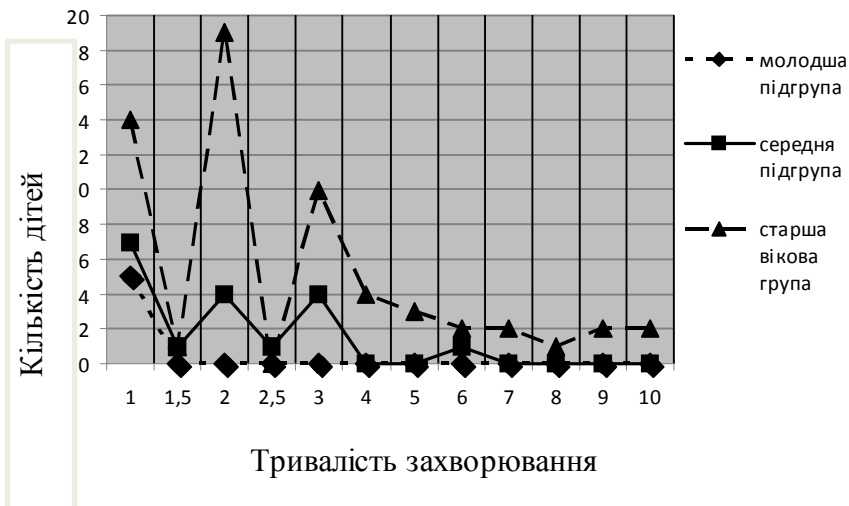


Рис. 1. Тривалість основного захворювання залежно від вікових груп.

відмічено більш тривалий перебіг у другій групі старшої підгрупи.

Також було з'ясовано кількість загострень захворювання протягом останнього року. В молодшій віковій підгрупі вони виникали, як правило, один раз на рік, в середній віковій підгрупі – 2–3 рази, у старшій – від 2 до 4 разів на рік, при чому в двох останніх підгрупах загострення виникали не лише в осінньо-весняний період, тобто не пов'язані з сезонністю. Варто також відмітити, що частота загострень у другій групі переважала порівняно з першою (рис. 2).

При детальному розборі анамнезу захворювання було відмічено, що діти зверталися за медичною допомогою у різний час після початку останнього загострення. Так, дітей молодшої вікової підгрупи госпіталізовували у стаціонар в межах 3 тижнів після появи перших симптомів захворювання, тоді як обстежувані середньої вікової групи – в межах 2 тижнів, старшої вікової групи – дещо більше 5 тижнів. Також було з'ясовано, що лише 7,78 % пацієнтів госпіталізовано в перші дні хвороби.

Останнє погіршення стану здоров'я в 65,56 % (59) обстежених пов'язували з погіршеннями у харчуванні,

в 4,44 % – з перенесеними напередодні гострими респіраторними захворюваннями, у 3,33 % – з стресовими ситуаціями, в решті (26,67 %) – не могли пояснити причини виникнення загострення захворювання.

В анкетах дітям поставили запитання щодо харчування. Серед улюблених страв 47 (52,2 %) пацієнтів назвали піцу, смажену картоплю, кури гриль, чипси, сухарики, причому найбільшу частку серед них становили діти найстаршої вікової групи. Варто зазначити, що саме ця група (37,7 %) полюбляє їсти в "сухом'ятку" та займати горизонтальне положення після їди (34). Четверта частина опитаних улюбленими фруктами назвала цитрусові, банани, яблука, ківі.

Генеалогічний аналіз анкет виявив найбільшу частоту захворювань травної системи у родичів I покоління: 15 (16,67 %) випадків ХГД-патологія спостерігалася у матері, 10 (11,11 %) – у бабусі або дідуся як з материнської, так і з батьківської лінії, 7 (7,78 %) – у батька та у 6 (6,67 %) – в кровних братів та сестер.

Вивчаючи скарги та об'єктивні дані дітей при прийомі в стаціонар, були виділені три провідні синдроми: больовий (94,45 %), диспепсичний (88,89 %) та інтоксикаційний (54,45 %). ХГД-патологія у 61 (67,78 %)

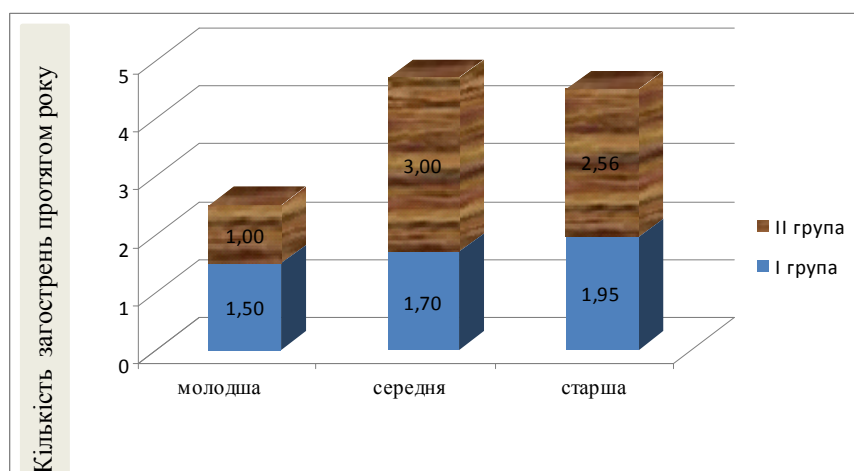


Рис. 2. Динаміка частоти загострень протягом року в різні вікові періоди.

хворого обох груп супроводжувалася скаргами на біль у ділянці шлунка, проте така локалізація у другій групі старшої вікової підгрупи зустрічалася достовірно ($p < 0,05$) частіше порівняно з першою. Характеризуючи больовий синдром, у більшості він ниючого характеру і лише в 4 частини обстежуваних спостерігається інтенсивний біль, що достовірно більше ($p < 0,05$) у другій групі старшої вікової підгрупи. Також діти скаржилися на біль іншої локалізації (праве та/або ліве підребер'я).

Прояви диспепсичного синдрому в двох основних групах відрізнявся. Обстежуваних другої групи диспепсичний синдром турбував достовірно ($p < 0,05$) частіше, порівняно з першою групою, за рахунок відчуття гіркоти, печії, нудоти, відрижки, зниженого апетиту (табл. 1).

Мінімальні та помірні прояви диспепсичного синдрому виявлялися у молодшій та середній вікових групах відповідно, максимально – в старшій віковій підгрупі.

Таблиця 1. Прояви диспепсичного синдрому в обстежуваних дітей залежно від інфікованості *H. pylori*

Характеристика скарг за синдромами	Перша група (n=40)						Друга група (n=50)					
	молодша вікова підгрупа		середня вікова підгрупа		старша вікова підгрупа		молодша вікова підгрупа		середня вікова підгрупа		старша вікова підгрупа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нудота	1	2,5	7	17,5	11	27,5	3	6,0	6	12,0	18	36,0
Блювання	1	2,5	3	7,5	1	2,5	–	–	1	2,0	4	8,0
Відчуття тяжкості в животі	–	–	–	–	4	10,0	–	–	1	2,0	4	8,0
Відчуття гіркоти в роті	1	2,5	2	5,0	9	22,5	1	2,0	2	4,0	17	34,0
Печія	–	–	–	–	4	10,0	1	2,0	–	–	9	18,0
Відрижка	–	–	2	5,0	6	15,0	–	–	2	4,0	7	14,0
Знижений апетит	1	2,5	3	7,5	9	22,5	–	–	5	10,0	19	38,0

Інтотоксикаційний синдром зайняв III місце серед провідних синдромів. Даний синдром проявлявся різними скаргами, але найчастіше у всіх вікових групах зустрічались: загальна слабкість (22,23 %), швидка втома (20,00 %) та головний біль (18,89 %). Інтотоксикаційний синдром частіше був у дітей другої групи. При обстеженні хворих суб'єктивні дані були підтверджені об'єктивними.

ВИСНОВКИ Серед обстежуваного контингенту дітей вагома частка (71,11 %) припадала на вік від 14 до 17 років (старша вікова підгрупа).

1. Тривалість клінічного перебігу захворювання зростало із збільшенням віку дитини, що свідчить про хронізації процесу.

2. Старша вікова підгрупа звертається за медичною допомогою в середньому через 5 тижнів після появи перших симптомів загострення, що майже в 2 рази пізніше, ніж діти двох попередніх вікових підгруп.

3. За тривалістю перебігу захворювання на перше місце виходять діти з ХГД-патологією, не асоційованою з *H. pylori*, старшої вікової підгрупи. В цього контингенту дітей найбільша середня кількість загострень хвороби протягом року більше 3 разів, при чому загострення виникали не лише в осінньо-весняний період.

4. У всіх вікових групах діагностовано три провідні клінічні синдроми: больовий (94,45 %), диспепсичний (88,89 %) та інтотоксикаційний (54,45 %).

5. Частота інфікованості *H. pylori* у дітей зростає з віком і в старшій віковій підгрупі сягає 70,00 %.

Гелікобактерна інфекція має незаперечне значення у розвитку патології гастродуоденальної зони. Проте нез'ясованими залишаються причини, що сприяють хронізації та тривалому перебігу ХГД-патології, не асоційованої з *H. pylori* у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Белоусов Ю. В. Гастродуоденальная патология у детей: проблемы и перспективы / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. – 2003. – № 13. – С. 24–25.
- Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В. І. Боброва, О. В. П'янова, Н. І. Надточій [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 33–36.
- Лобода В. Ф. Роль *Helicobacter pylori* в розвитку хронічних гастродуоденітів у дітей / В. Ф. Лобода, Ю. І. Бутницький // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3 (32). – С. 66–68.
- Роль иммунных механизмов в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / А. Н. Гуреев, С. С. Хромова, Л. Н. Цветкова [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 30–32.
- Сорокман Т. В. Иммунологическая характеристика детей из гастродуоденальным геликобактериозом / Т. В. Сорокман, Н. Е. Коцобіна, О. В. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1. – С. 12–15.
- Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей / Т. В. Сорокман, Д. Р. Андрійчук, О. В. Сокольник [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2. – С. 85–88.

Отримано 03.03.13

ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ОБ’ЄКТИВІЗАЦІЇ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ОБ’ЄКТИВІЗАЦІЇ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ – Метою нашої роботи було вивчення апоптичної активності та некрозу нейтрофілних гранулоцитів периферичної крові, як показників об’єктивізації клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку. Обстежено 73 дітей першого року життя, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу негоспітальної пневмонії. Встановлено, що у дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією інтенсивність процесів апоптозу зростає, причому з наростанням тяжкості захворювання апоптична активність знижується. Некротичні процеси виявляють прямо пропорційну залежність з тяжкістю даної патології, що може слугувати для ефективної об’єктивізації клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку та для прогнозування тяжкості захворювання у цієї категорії пацієнтів.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА – Целью нашей работы было изучение апоптической активности и некроза нейтрофилов периферической крови, как показателей объективизации клинического течения негоспитальной пневмонии у детей раннего возраста. Обследовано 73 детей первого года жизни, находящихся на стационарном лечении по поводу негоспитальной пневмонии. Установлено, что у детей раннего возраста с негоспитальной пневмонией интенсивность процессов апоптоза растет, причем с нарастанием тяжести заболевания апоптическая активность снижается. Некротические процессы проявляют прямо пропорциональную зависимость с тяжестью данной патологии, что может служить для эффективной объективизации клинического течения негоспитальной пневмонии у детей раннего возраста и для прогнозирования тяжести заболевания у этой категории пациентов.

INDICES OF OBJECTIFICATION EFFECTIVENESS OF CLINICAL COURSE ASSESSMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN INFANTS – The aim of our study was to investigate the apoptotic activity and necrosis of neutrophils of peripheral blood as objectification indicators of clinical course of community-acquired pneumonia in infants. There were examined 73 infants with community-acquired pneumonia. In infants with community-acquired pneumonia intensity of apoptosis increases, with the increase of disease severity apoptotic activity – decreases. Necrotic processes exhibit a positive relationship with the severity of this disease, which may serve for effective objectification of clinical course of community-acquired pneumonia in infants and to predict the severity of the disease in this category of patients.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, діти раннього віку, апоптична активність, некроз, нейтрофіли.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, дети раннего возраста, апоптическая активность, некроз, нейтрофилы.

Key words: community-acquired pneumonia, infants, apoptotic activity, necrosis, neutrophils.

ВСТУП Не дивлячись на успіхи сучасної медицини, пневмонія залишається серйозною проблемою у світі та в Україні, й особливо актуальна для дітей раннього віку [1, 2]. Епідеміологічні дослідження підтверджують вікову залежність частоти поширення пневмонії у дитячому віці – 20 випадків на 1000 дітей першого року життя, 34–40 на 1000 дітей шкільного віку,

в шкільному та підлітковому віці – частота становить 10 випадків на 1000 дітей [3, 4].

Пневмонія у дітей першого року життя є однією з основних причин госпіталізації. Серед усіх госпіталізованих з пневмонією новонароджені складають до 1 %, діти віком 1–11 місяців – 29 %, 1–5 років – 50 %, діти старше 5 років становлять 20 % хворих [3].

Патогенетичні порушення при пневмонії тісно пов’язані з особливостями нейтрофілних гранулоцитів – ефекторів та модуляторів запального процесу, що здійснюють фагоцитоз, генерацію різних субстанцій реактивного кисню і, водночас, зазнають апоптозу. Апоптоз клітин імунної системи є важливим фізіологічним процесом, що регулює життєвий цикл, забезпечує клітинний гомеостаз, протиінфекційний захист, однак може визначати характер патологічного процесу [5–7].

Незважаючи на численні досягнення у вивченні запрограмованої клітинної загибелі, залишаються не до кінця з’ясованими питання щодо апоптичної активності в педіатричній практиці, зокрема у дітей раннього віку із захворюваннями нижніх дихальних шляхів, її віковій й статевій особливості.

Метою роботи стало вивчення апоптичної активності та некрозу нейтрофілних гранулоцитів периферичної крові, як показників об’єктивізації клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено обстеження 73 дітей першого року життя, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській ОДКЛ з діагнозом негоспітальної пневмонії. На момент госпіталізації усім немовлятам проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження відповідно до Протоколу лікування дітей з пневмонією [8]. За ступенем тяжкості пневмонії усіх пацієнтів поділили на дві групи. Критерієм розподілу слугували вираженість клінічних та лабораторно-функціональних проявів захворювання, які оцінювали за індексом та шкалою тяжкості пневмонії [9]. Першу групу склали 44 ((60,3±5,8) %) дитини з середньо-тяжкою пневмонією, що відповідає I–II ступеням шкали тяжкості, другу – 29 ((39,7±5,8) %) дітей з тяжким перебігом пневмонії, відповідно III–IV ступенів. Групу контролю склали 23 практично здорові дитини того ж віку.

У периферичній крові визначали відсотковий вміст нейтрофілів, що перебували в стані апоптозу та некрозу, методом лазерної проточної цитометрії з використанням цитофлуорометра Epics XL (“Beckman Coulter”, США). Результат виражали в числі (%) клітин, що вступили в стадію апоптозу та некрозу [10]. Інтенсивність апоптозу за активністю каспази-3 визначали спектрофотометрично у нейтрофілних гранулоцитах крові [11].

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів “EXCELL” та “STATISTICA 7.0.”

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Поділ хворих за віком та статтю представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на негоспітальну пневмонію за віком і статтю

Група обстежених		До 1 місяця		1–6 місяців		6 місяців – до року		Усього	
		N	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}
Перша	хлопчики	7	41,2±12,3	9	50,0±12,1	5	55,6±17,6	21	47,7±7,6
	дівчатка	10	58,8±12,3	9	50,0±12,1	4	44,4±17,6	23	52,3±7,6
	усього	17	38,6±7,4*	18	40,9±7,5*	9	20,5±6,2*	44	
	K		0,7		1,0		1,25		0,91
Друга	хлопчики	10	55,6±12,1	9	90,0±10,0	0	0,0±0,5	19	65,5±8,9
	дівчатка	8	44,4±12,1	1	10,0±10,0	1	100,0±0,5	10	34,5±8,9
	усього	18	62,1±9,2*	10	34,5±8,9*	1	3,4±3,4*	29	
	K		1,25		9,0				1,9

Примітки: 1) $K = \frac{\text{питома вага хлопчиків}}{\text{питома вага дівчаток}}$;

2) n – кількість спостережень; p% – вибіркова частка у відсотках; s_{p%} – статистична похибка вибіркової частки, що виражена у відсотках; * – від кількості хворих у певній групі.

У першій групі хлопчиків – 21 (47,7±7,6 %), дівчаток – 23 (52,3±7,6 %); у другій групі переважали хлопчики: 19 (65,5±8,9 %) та 10 (34,5±8,9 %) відповідно.

Аналіз за віком показав, що пневмонія середнього ступеня тяжкості частіше мала місце у немовлят від 1 до 6 місяців, водночас, як тяжкий перебіг достовірно частіше спостерігався в періоді новонародженості (рис. 1).

Таким чином, тяжкий перебіг захворювання переважав у пацієнтів чоловічої статі, при чому, чим менший вік дитини, тим більший ризик тяжкого перебігу пневмонії, що узгоджується з даними літератури про значну питому вагу хлопчиків (1,25–2:1) серед хворих на пневмонію дітей першого року життя [9, 12].

Вивчення процесів апоптозу свідчить про зростання відносної кількості апоптичних нейтрофілів (%НА) у дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією щодо здорових немовлят (15,36 (12,43; 17,97) % проти 7,12 (6,27; 8,53) %, p<0,001). Аналіз інтенсивності апоптозу залежно від тяжкості захворювання підтвердив наступні відмінності: у дітей першої групи – підвищення інтенсивності апоптозу нейтрофілів – 17,87 (16,50; 18,86) % щодо здорових 7,12 (6,27; 8,53) %, p_{к-1}<0,001; у пацієнтів другої групи – інтенсивність апоптозу (11,43 (10,60; 13,61) %) достовірно перевищує групу контролю (p_{к-2}<0,001), однак відрізняється зниженням активності процесів апоптозу від показників першої групи (p₁₋₂<0,001) (рис. 2).

Інтенсивне зростання апоптичної активності нейтрофілів при пневмонії у дітей раннього віку з серед-

ньо-тяжким перебігом підтверджує захисний характер цього процесу, спрямований на елімінацію збудника, надлишку активних нейтрофілів та завершення запальних змін у тканинах. Зменшення кількості нейтрофілів, які вступили в стадію апоптозу при тяжкому перебігу захворювання, може свідчити про зниження їх апоптичної активності, тим самим, підтримуючи нейтрофільне запалення [13].

Під час попарного порівняння між групами визначено достовірну відмінність (p₁₋₂<0,001). Таким чином, найвище відхилення показника %НА встановлено в дітей першої групи (t=22,78), а друге рангове місце посідає рівень %НА в хворих другої групи (t=9,42) (рис. 3).

Аналогічна тенденція спостерігається при дослідженні активності каспази-3 (АК-3) – однієї з ефекторних каспаз, яка відіграє основну роль в активації програмованої загибелі клітин. У дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією відмічається підвищена активність даної протеази (24,62 (18,21; 28,15) пмоль/мг білка) порівняно з контрольною групою (3,47 (3,05; 3,96) пмоль/мг білка) (рис. 4). Водночас, спостерігається залежність АК-3 стосовно тяжкості захворювання, зокрема тенденція до зниження її активності при тяжкому перебігу пневмонії (17,15 (15,86; 18,75) пмоль/мг білка) порівняно з показником першої групи (27,81 (24,99; 30,66) пмоль/мг білка).

При послідовному порівнянні зазначених показників у дітей першої та другої груп з контролем виявлено достовірне збільшення АК-3 (p_{к-1}<0,001, p_{к-2}<0,001, відповідно). Перше рангове місце за сту-

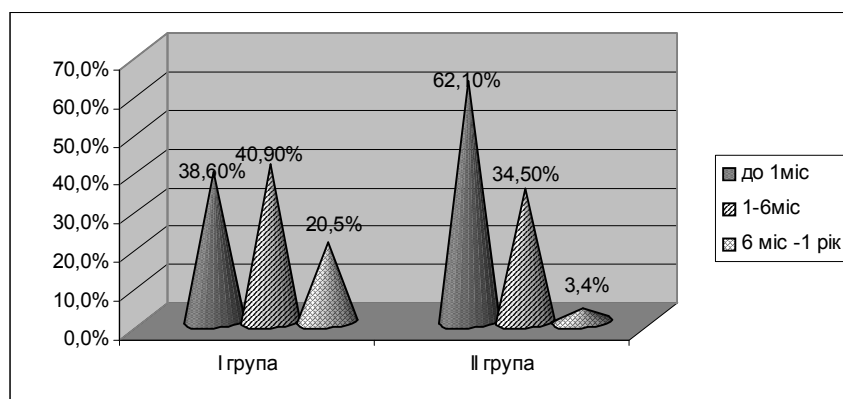


Рис. 1. Розподіл дітей за віком залежно від тяжкості захворювання.

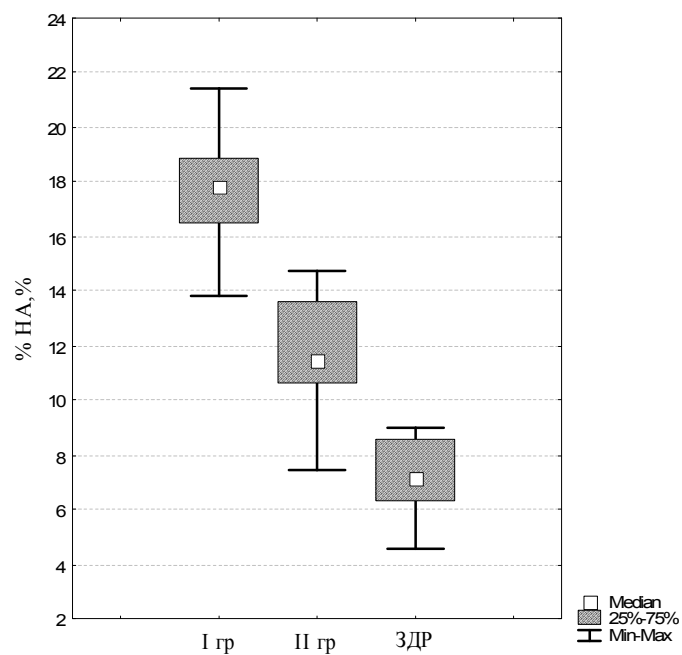


Рис. 2. Рівень % НА у сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією та групи контролю.

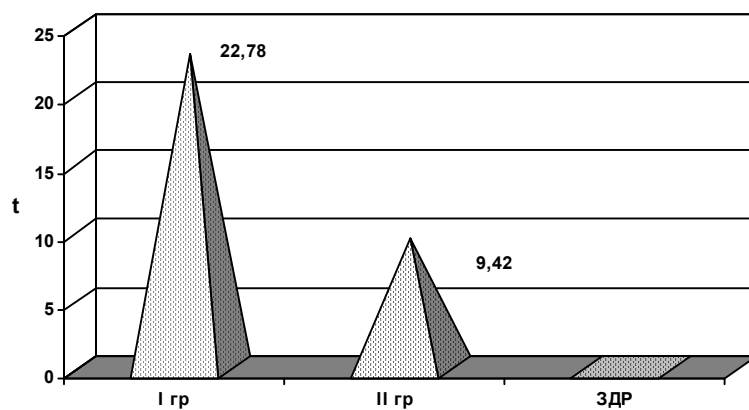


Рис. 3. Рейтингова оцінка ступеня відхилення від нормативу рівня % НА у сироватці крові дітей з негоспітальною пневмонією.

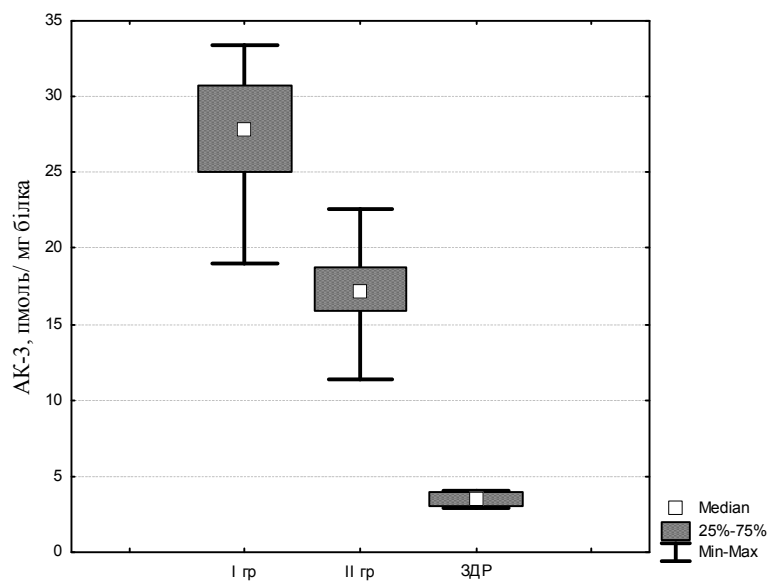


Рис. 4. Рівень активності каспази-3 у спостережуваних групах.

пенем відхилення від нормативних показників посідає рівень АК-3 у дітей першої групи ($t=31,53$), а друге рангове місце – АК-3 у другій групі ($t=27,50$) (рис. 5). Під час попарного порівняння між групами визначено достовірну відмінність ($p_{1-2}<0,001$).

На відміну від апоптозу, некроз – це патологічна форма загибелі клітин, що теж має місце при запальних процесах. Рівень некрозу нейтрофілів (%НН) у дітей з пневмонією корелює із тяжкістю захворюван-

ня (рис. 6). У дітей з негоспітальною пневмонією зростає відсоток як апоптично, так і некротично змінених нейтрофілів, однак зі зростанням тяжкості захворювання некроз імунокомпетентних клітин статистично значуще збільшується ($p_{1-2}<0,001$), зокрема у дітей першої групи становить 0,96 (0,75; 1,12) %, в другій групі – 1,93 (1,73; 2,75) %, і перевищує контроль – 0,27 (0,18; 0,32) % у 3,55 та 7,14 раза відповідно ($p_{к-1}<0,001$, $p_{к-2}<0,001$).

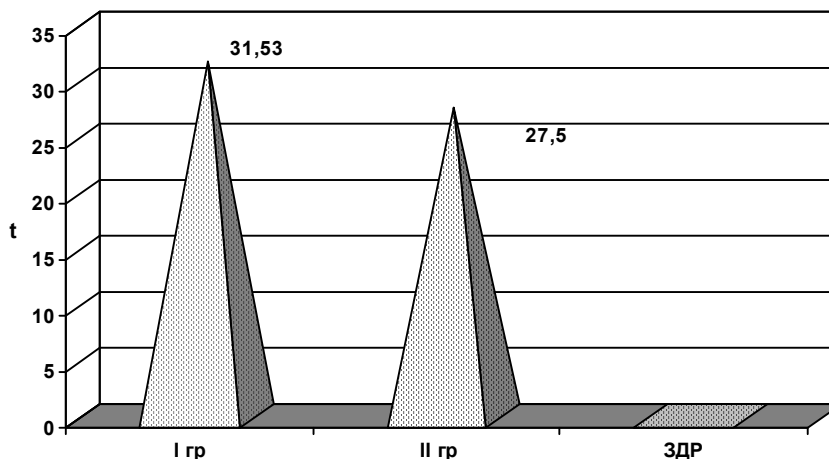


Рис. 5. Рейтингова оцінка ступеня відхилення від нормативу рівня АК-3 у групах спостереження.

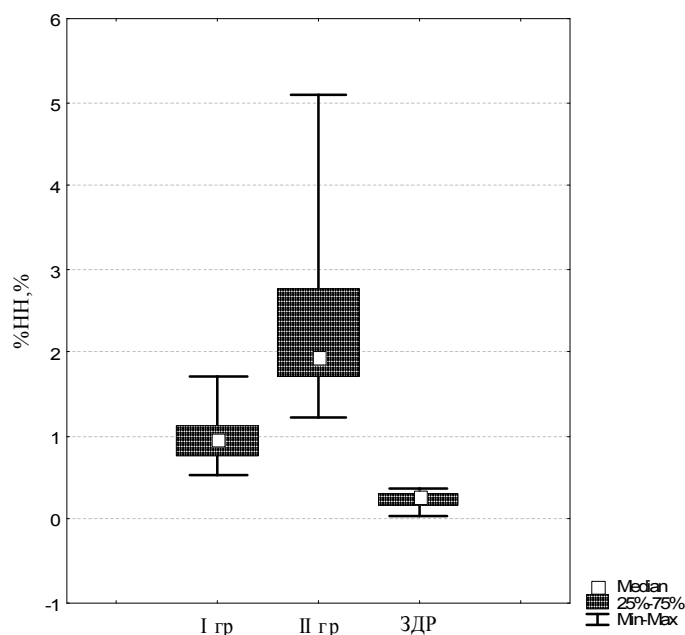


Рис. 6. Рівень %НН у сироватці крові спостережуваних дітей.

Така динаміка показників некрозу нейтрофілів свідчить про посилення запальних процесів через порушення цілісності клітинних мембран, вивільнення гістотоксичного вмісту нейтрофілів у позаклітинний простір [14], а тому може слугувати як прогностичний маркер тяжкості пневмонії.

ВИСНОВКИ У дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією показники апоптичної активності та некрозу нейтрофільних гранулоцитів достовірно

відрізняються від здорових дітей, водночас, корелюють з характером клінічного перебігу та тяжкістю захворювання. Інтенсивність процесів апоптозу зростає у дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією, при чому з наростанням тяжкості захворювання апоптична активність знижується. Некротичні процеси виявляють прямо пропорційну залежність з тяжкістю захворювання у дітей раннього віку, що може слугувати для ефективної об'єктивізації клінічного перебігу не-

госпітальної пневмонії у дітей раннього віку та для прогнозування тяжкості захворювання в цієї категорії пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень Вивчення вікової та статеві залежності апоптичної активності та некрозу нейтрофільних гранулоцитів у дітей раннього віку з негоспітальною пневмонією дозволить встановити гендерні співвідношення та вікові особливості порушень механізмів ініціації та реалізації програми загибелі клітин, що сприятиме підвищенню ефективності об'єктивної оцінки клінічного перебігу та покращуватиме прогнозування несприятливого наслідку захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Моїсєєнко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Моїсєєнко // Перинатологія і педіатрія. – 2010. – № 1 (41). – С. 6–9.
2. Шостакович-Корецька Л. Р. Пневмонія у дітей (разбор клинического случая) / Л. Р. Шостакович-Корецька // Здоров'я України. – 2007. – № 20. – С. 41–44.
3. Майданник В. Г. Гостра пневмонія у дітей : клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування : навч. посіб. / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда. – Суми : СумДУ, 2009. – 156 с.
4. Антипкін Ю. Г. Принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець // Здоров'я України. – 2008. – № 24/1. – С. 11–13.
5. Вяльцева Ю. В. Возможные механизмы реализации апоптоза у ВИЧ-инфицированных детей / Ю. В. Вяльцева, И. В. Богадельников // Современная педиатрия. – 2008. – № 4 (21). – С. 140–141.
6. Neutrophil apoptosis, activation and anti-inflammatory cytokine response in granulocyte colony-stimulating factor - treated patients with community-acquired pneumonia / D. Droemann, F. Hansen, S. P. Aries [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73, № 3. – P. 340–346.
7. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease / S. Fox, A. E. Leitch, R. Duffin [et al.] // Journal of Innate Immunity. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 216 – 227.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія" : наказ МОЗ України від 13.01.05 № 18.
9. Майданник В. Г. Внебольничная пневмония у детей: какой должна быть тактика педиатра? / В. Г. Майданник // Здоров'я України. – 2009. – № 24 (1). – С. 19–20.
10. Annexin V-affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure / M. Engeland, L. J. W. Nieland, F. C. Ramaekers [et al.] // Journal of Cytometry. – 1998. – Vol. 31, N 1. – P. 1–9.
11. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia / M. Bonomini, S. Dottori, A. Amoroso [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – Vol. 2, № 8. – P. 1–8.
12. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей / Г. А. Самсыгина, Т. А. Дудина, А. Г. Талалаев, М. А. Корнюшин // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 87–94.
13. Enhanced PMN response in chronic bronchitis and community-acquired pneumonia / A. Strassburg, D. Droemann, G. van Zandbergen, H. Kothe // European Respiratory Journal. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 772–778.
14. Клеточные факторы местной защиты при внебольничной пневмонии / Н. М. Кондрашова, Н. Г. Плехова, Д. В. Заворуева [и др.] // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 588–596.

Отримано 22.04.13

УДК: 616.71-007.234-06:616.151.5

©Р. Й. Вибирана, І. В. Жулкевич

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"
КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня"**ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ**

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ – На основі клініко-лабораторних та денситометричних досліджень вивчено особливості розвитку остеопенічного синдрому в 67 жінок, хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію. Спираючись на статистичний аналіз матеріалів проведеного дослідження, можна стверджувати: 1) жінки, хворі на хронічну лімфоїдну лейкемію (ХЛЛ), в яких виявлено остеопенічний синдром, мали достовірно вищу тривалість захворювання, порівняно з групою жінок, в яких остеопенічний синдром не виявлено. В групі хворих на ХЛЛ жінок з остеопенічним синдромом спостерігалось достовірно зростання рівня фосфору та лужної фосфатази; 2) у жінок, хворих на ХЛЛ, спостерігається прогресивне вікозалежне зменшення вмісту мінералів у хребцях поперекового відділу хребта на тлі зменшення рівня загального та іонізованого кальцію та зростання кальцієво-фосфорного співвідношення та рівня лужної фосфатази; 3) в групі хворих на ХЛЛ жінок, які не отримували хіміотерапевтичного лікування, був достовірно нижчий показник T-score і рівень лужної фосфатази; 4) жінки, хворі на ХЛЛ, з верифікованим остеопенічним синдромом отримували достовірно вищі дози лейкерану та циклофосфану.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ – На основании клинико-лабораторных и денситометрических исследований изучены особенности развития остеопенического синдрома в 67 женщин, больных хронической лимфоидной лейкемией. Опираясь на статистический анализ материалов проведенного исследования, можно утверждать: 1) женщины, больные ХЛЛ, в которых выявлен остеопенический синдром, имели достоверно более высокую продолжительность заболевания по сравнению с группой женщин, у которых остеопенический синдром не диагностирован. В группе больных ХЛЛ женщин с остеопеническим синдромом наблюдалось достоверное увеличение уровня фосфора и щелочной фосфатазы; 2) у женщин, больных ХЛЛ, наблюдается прогрессивное возрастное уменьшение содержания минералов в позвонках поясничного отдела позвоночника на фоне уменьшения уровня общего и ионизированного кальция, рост кальциево-фосфорного соотношения и уровня щелочной фосфатазы; 3) в группе больных ХЛЛ женщин, не получавших химиотерапевтического лечения, был достоверно ниже показатель T-score и уровень щелочной фосфатазы; 4) женщины, больные ХЛЛ, с верифицированным остеопеническим синдромом получали достоверно более высокие дозы лейкерана и циклофосфана.

PECULIARITIES OF OSTEOPENIC SYNDROME DEVELOPMENT IN WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA – Based on clinical and laboratory and osteodensitometry research there were studied the peculiarities of osteopenic syndrome development in 67 women with CLL. Based on the statistical analysis of the study materials it can be argued: 1) Women suffering from CLL, who had osteopenic syndrome had significantly higher disease duration compared with a group of women who had osteopenic syndrome wasn't identified. In patients with CLL women with osteopenic syndrome there was observed a significant increase in phosphorus and alkaline phosphatase; 2) In women with CLL was observed a progressive age-dependent decrease of minerals in the vertebrae of the lumbar spine to reduce background levels of total and ionized calcium and increased calcium-phosphorus ratio and alkaline phosphatase; 3) In patients with CLL women who did not

receive chemotherapy was significantly lower rate of T-score and alkaline phosphatase; 4) Women with CLL patients with osteopenic syndrome received significantly higher doses of Lyskeran and Cyclophosphamide.

Ключові слова: хронічна лімфоїдна лейкемія, остеопороз, остеопенія, жінки, вікова динаміка, особливості розвитку.

Ключевые слова: хроническая лимфоидная лейкемия, остеопороз, остеопения, женщины, возрастная динамика, особенности развития.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, osteoporosis, osteopenia, women, age dynamics, peculiarities of development.

ВСТУП Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ) є найпоширенішою лімфопроліферативною пухлиною серед людей старшого віку. Захворюваність на ХЛЛ досягає 9 % усіх злоякісних новоутворень (25–30 % всіх лейкозів) у країнах Європи та Північної Америки (від 1,5 до 4,2 на 100 тис. населення) та 3–5 % в країнах Азії [4, 8]. Щорічно в США виявляють до 8500 нових випадків цього захворювання [14].

Так, з поправкою на вік, захворюваність на ХЛЛ у Великобританії і США складає 4,2 на 100 тис. населення в рік. Середній вік при постановці діагнозу становить 72 роки, в 11 % пацієнтів діагностують у віці до 55 років [16, 19]. В останні 10–15 років спостерігається значний прогрес в лікуванні ХЛЛ – з'явилась можливість досягнення повної ремісії та зростання безрецидивного і, як наслідок, загального виживання. Останнє поставило перед дослідниками питання про забезпечення адекватної якості життя та профілактики віддалених наслідків протипухлинної терапії [24]. Одним з таких наслідків [5, 25] може бути зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Загальновизнано, що остеопороз є однією з основних проблем суспільної охорони здоров'я в усьому світі з витратами приблизно 34,8 млрд доларів на рік [17]. Разом з тим, лімфоми (і відповідно ХЛЛ) однозначно визначені як одна з найбільш ймовірних причин розвитку вторинного остеопорозу [25].

Розвиток остеопенії та остеопорозу в хворих на ХЛЛ може бути спровокований віком хворих, широким застосуванням глюкокортикоїдів [27], хіміопрепаратів, зниженням фізичної активності та іншими факторами, зокрема здатністю лімфомного пухлинного клону впливати на остеокластогенез шляхом резорбції кістки внаслідок інгібування диференціювання остеобластів [1–7].

Проте в сучасній науковій літературі приділяють вкрай мало уваги питанню розповсюдження вторинних остеопоротичних уражень у жінок [13], хворих на ХЛЛ в різних вікових групах, та не встановлено основні предиктори виникнення вторинного остеопорозу в жінок різних вікових груп, хворих на ХЛЛ. Прогнозування ризику розвитку змін МЩКТ [18], раціональна

профілактика і лікування [21] є важливими ланками в комплексі заходів реабілітації та медико-соціальної адаптації хворих на ХЛЛ [24].

Метою роботи було на основі клініко-лабораторних показників та даних двофотонної денситометрії хребців поперекового відділу хребта вивчити розповсюдженість змін МЩКТ та основні фактори ризику виникнення вторинного остеопорозу в жінок різних вікових груп, хворих на ХЛЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 67 жінок, хворих на ХЛЛ. Тривалість ХЛЛ визначали від часу верифікації захворювання, вона складала від 0 до 240 місяців.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за даними денситометричного дослідження хребців поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми "Lunar Corp." (США) та оцінювали за стандартними денситометричними показниками та критеріями ВООЗ [10, 22].

Рівень загального кальцію, фосфору та лужної фосфатази в сироватці крові визначали методом флуоресцентної поляриметрії на аналізаторі Cobas Integra 400 Plus, іонізованого кальцію – на апараті для визначення кислотно-лужного стану – аналізаторі АЭК-01 Квертимед.

Діагноз ХЛЛ встановлювали за клініко-лабораторними критеріями згідно з стандартами діагностики і лікування, стадії захворювання визначали відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої наради з ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989). Поділ хворих за стадією перебігу захворювання наведено в таблиці 1.

Статистичний аналіз та візуалізацію отриманих даних виконували за допомогою програми "Statgraphics" (версія 3.0) за рекомендаціями для статистичного дослідження біомедичних даних [23]. За основний критерій статистичного аналізу отриманих даних ми обрали робастний критерій Брауна-Форсайта, який є статистичним еталонном для дослідження масивів даних з нерівними об'ємами [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В групі обстежених жінок, хворих на ХЛЛ, виявлено наступні ендogenous фактори ризику виникнення остеопорозу: пізній менархе – у 8 жінок, передчасна менопауза, що виникла до діагностування основного захворювання – у 14, аменорея – в 5, зменшення індексу маси тіла нижче 18 ум. од. – у 4, переломи в обстеженої (до діагностування ХЛЛ) чи її батьків в анамнезі – в 13 хворих, неврогенну анорексію в анамнезі заперечували всі пацієнтки. Серед екзогенних факторів ризику виявлено, що зловживали кавою – 5, лікувалися бензодіазепінами, антиконвульсантами, послаблювальними засобами, петльовими діуретиками тощо – 3, застосовували гормональні протизаплідні засоби – 3, мали низький рівень фізичної активності (до діагностування ХЛЛ) – 6, не переносили молочні продукти – 5 хворих; жодна з обстежених не зловживала алкоголем, не курила і не харчувалася по-вегетаріанськи.

Основні статистичні дані, отримані в цьому дослідженні, наведені в таблицях 2–5. Обговорюючи дані денситометричного обстеження КТ поперекового відділу хребта в обстежених нами жінок, хворих на ХЛЛ, слід зазначити, що в 5 випадках ми спостерігали явище зростання денситометричного показника T-score в ділянці L₁-L₄ більше 1. Такі обстежені жінки в подальшому були виключені з наступного статистичного аналізу. Основою для цього слугували дослідження S. C. Bansal et al. [9], в яких викладено основні "похибки" денситометричних досліджень [15].

За даними клініко-денситометричного обстеження (табл. 2) виявлено достовірне зростання тривалості захворювання в групах жінок 60–69 років та старше 70 порівняно з групами хворих до 50 років і 50–59 років. Відповідно до віку обстежених хворих достовірно зростала і тривалість менопаузи. Кількість пологів у групі жінок до 50 років була найменшою, а найбільша – в групі жінок старше 70 років. Спостерігалось прогресивне вікозалежне зменшення вмісту мінералів у хребцях поперекового відділу хребта, що досягало свого максимуму в групі жінок, хворих на ХЛЛ, старше 70 років, проте МЩКТ хоч і дублювало вищенаведене явище, однак не виявлено достовірної статистичної відмінності в групах жінок 50–59 та 60–69 років. МЩКТ хребців поперекового відділу хребта також статистично достовірно прогресивно та вікозалежно зменшувався. Всі вищеперераховані зміни призвели до достовірно катастрофічного зменшення інтегрального показника стану кісткової тканини - T-score в регіоні дослідження у групі жінок, хворих на ХЛЛ, старше 70 років порівняно з іншими групами обстежених. І як наслідок, саме в цій групі виявлено найбільший відсоток жінок, хворих на ХЛЛ, в яких спостерігався остеопенічний синдром у вигляді остеопорозу та остеопенії.

За даними біохімічних досліджень, в групах жінок, хворих на ХЛЛ, 60–69 років і старше 70 спостерігалось достовірне зменшення рівня загального та іонізованого кальцію та зростання кальцієво-фосфорного співвідношення та рівня лужної фосфатази порівняно з групами жінок до 50 та 50–59 років.

Враховуючи вищенаведене, ми проаналізували структурно-функціональний стан кісткової тканини жінок, хворих на ХЛЛ, залежно від отриманого програмного хіміотерапевтичного лікування (табл. 3). Встановлено, що середній вік обстежених жінок, тривалість менопаузи та кількість пологів достовірно не відрізня-

Таблиця 1. Узагальнена характеристика обстежених жінок, хворих на ХЛЛ

	Загальна група	До 50 років	50–59 років	60–69 років	Старше 70 років
n	n=67	n=5	n=14	n=17	n=31
Середній вік (років)	64,82±1,31	43,40±2,46	53,50±0,65	63,29±0,66	74,22±0,64
Середня маса (кг)	67,91±1,49	66,00±3,30	72,93±3,32	70,59±3,16	64,48±2,07
Середній зріст (см)	161,67 ± 0,78	164,60±3,12	162,21±1,68	160,88±1,90	161,38±1,01
Тривалість ХЛЛ (міс.)	39,68±6,12	6,80±3,60	28,14±6,34	42,41±14,28	48,71±10,00
Тривалість менопаузи (років)	15,12±1,19	–	4,60±0,64	11,41±2,08	20,55±1,15

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію в різних вікових групах

Вікова група	Загальна група	До 50 років	50–59 років	60–69 років	Старше 70 років
n=	n=62	n=3	n=14	n=16	n=29
Вік (років)	65,48±1,28	45,33±1,20	53,50±0,65	63,38±0,69	74,52±0,65
Тривалість захворювання (міс.)	40,81±6,54	4,67±2,03	28,14±6,34 ^Δ	45,06±14,94 ^{Δ *}	48,31±10,70 ^{Δ *}
Менопауза (років)	15,24±1,25	–	4,60±0,64	11,56±2,21*	20,93±1,20 ^{Δ *}
Кількість пологів	1,87±0,07	0,67±0,33	1,86±0,10 ^Δ	1,81±0,16	2,03±0,09 ^{Δ *}
BMC L ₁ -L ₄ (г)	51,24±1,52	66,38±6,71	53,81±2,12 ^Δ	54,31±2,99	46,73±2,21 ^{Δ *}
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	0,96±0,02	1,14±0,09	1,00±0,03 ^Δ	1,00±0,04	0,91±0,03 ^{Δ *}
BMC/W L ₁ -L ₄	12,52±0,29	15,85±1,10	13,35±0,41 ^Δ	12,88±0,53	11,58±0,43*
T-score L ₁ -L ₄	-1,80±0,16	-0,43±0,74	-1,49±0,23 ^Δ	-1,51±0,31	-2,26±0,23 ^{Δ *}
Остеопороз (n)	15	–	–	5	10
Остеопенія (n)	32	1	13	5	16
Остеопенічний синдром	47	1	13	10	26
Норма (n)	15	2	1	6	3
Кальцій	2,33±0,03	–	2,44±0,07	2,32±0,03*	2,26±0,03*
Кальцій іоніз.	1,22±0,01	–	1,25±0,02	1,21±0,02 *	1,22±0,01*
Фосфор	1,17±0,02	–	1,14±0,10	1,19±0,06	1,18±0,03
Кальцій/Фосфор	2,04±0,06	–	1,16±0,11	2,00±0,10*	1,97±0,05*
Лужна фосфатаза	83,26±3,76	80,05±3,49	79,94±1,58	86,05±2,49 ^{Δ *}	84,54±2,23 ^{Δ *}

Примітки:

- 1) ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між віковими групами хворих до 50 років за критерієм Брауна-Форсайта;
 2) * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між віковими групами хворих 50–59 років за критерієм Брауна-Форсайта;
 3) ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між віковими групами хворих 60-69 за критерієм Брауна-Форсайта.

Таблиця 3. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно від отримання програмної хіміотерапії

Вікова група	Загальна група	Отримували	Не отримували
Вік (років)	65,48±1,28	64,46±1,43	66,07±3,20
Тривалість захворювання (міс.)	40,81±6,54	49,52±7,33	5,60±2,24
Стадія захворювання	2,44±0,07	2,50±0,07	2,20±0,17
Менопауза (років)	15,24±1,25	14,52±1,31	17,08±3,11
Кількість пологів	1,87±0,07	1,85±0,08	1,87±0,08
BMC L ₁ -L ₄ (г)	51,24±1,52	53,25±2,12	54,83±3,17
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	0,96±0,02	0,99±0,03	1,03±0,04
BMC/W L ₁ -L ₄	12,52±0,29	12,80±0,41	13,40±0,67
T-score L ₁ -L ₄	-1,80±0,16	-1,60±0,23	-1,27±0,35*
Young Adult L ₁ -L ₄ (%)	81,61±1,60	83,65±2,30	87,07±3,55
Кальцій	2,33±0,03	2,32±0,03	2,34±0,04
Кальцій іоніз.	1,22±0,01	1,23±0,01	1,19±0,01*
Фосфор	1,17±0,02	1,18±0,03	1,14±0,04
Лужна фосфатаза	83,26±3,76	85,62±3,04*	77,44±3,82

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці залежно від отримання програмної хіміотерапії за критерієм Брауна-Форсайта.

Таблиця 4. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно отримання глюкокортикоїдів

Вікова група	Отримували глюкокортикоїди	Не отримували глюкокортикоїди
Вік (років)	67,15±1,87	63,56±1,78
Тривалість захворювання (міс.)	41,38±10,43	52,23±9,16
Менопауза (років)	14,08±2,24	14,69±1,61
BMC L ₁ -L ₄ (г)	53,62±3,12	53,13±2,66
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	0,99±0,04	0,99±0,03
BMC/W L ₁ -L ₄	12,64±0,57	12,86±0,53
T-score L ₁ -L ₄	-1,56±0,31	1,61±0,29
Young Adult L ₁ -L ₄ (%)	84,08±3,22	83,51±2,90
Кальцій	2,27±0,02*	2,35±0,03
Кальцій іоніз.	1,22±0,02	1,23±0,02
Фосфор	1,22±0,02*	1,16±0,03
Лужна фосфатаза	84,99±10,29	85,95±5,01

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами обстежених жінок за критерієм Брауна-Форсайта.

Таблиця 5. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію при наявності остеопенічних змін та отриманого лікування

Вікова група	З остеопенічним синдромом	Без остеопенічного синдрому
Вік (років)	66,41±1,35	62,00±3,35
Тривалість захворювання (міс.)	48,49±7,87*	11,85±4,05
Менопауза (років)	15,53±1,41	13,70±3,23
BMC L ₁ -L ₄ (г)	47,23±1,37*	66,33±1,93
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	0,91±0,02*	1,18±0,02
BMC/W L ₁ -L ₄	11,78±0,29*	15,12±0,42
T-score L ₁ -L ₄	-2,27±0,13*	-0,05±0,13
Young Adult L ₁ -L ₄ (%)	76,86±1,33*	99,54±1,35
Кальцій	2,29±0,03	2,34±0,02
Кальцій іоніз.	1,22±0,01	1,24±0,01
Фосфор	1,19±0,03*	1,11±0,04
Лужна фосфатаза	84,79±2,74*	73,92±3,46
Лейкеран	984,59±253,66*	180,00±0,10
Циклофосфан	4781,82±867,79*	3020,00±550,65
Вінкрестин	8,33±1,82	10,00±4,97
Преднізолон	3161,11±764,03	2500,00±1355,08

Примітка. * – достовірність (0,001<р<0,05) різниці між групами за критерієм Брауна-Форсайта.

лися залежно від фактора хіміотерапевтичного лікування. Проте за інтегральною оцінкою структурно-функціонального стану кісткової тканини можна дійти до висновку про достовірно нижчий показник T-score в групі жінок, хворих на ХЛЛ, які не отримували хіміотерапевтичного лікування. І навпаки, рівень лужної фосфатази в хворих, які отримували програмне лікування був достовірно вищий за аналогічний в групі жінок, які не отримували лікування.

У зв'язку з тим, що до програмного лікування ХЛЛ входять глюкокортикоїди [6], а алгоритм обстеження хворих на остеопороз потребує виключення (чи підтвердження) впливу глюкокортикоїдної терапії [28], ми проаналізували стан кісткової тканини в обстежених жінок залежно від даного фактора (табл. 4). Отримані дані свідчать про те, що обстежені жінки, які отримували чи не отримували глюкокортикоїди, достовірно не відрізнялись за віком і тривалістю менопаузи та денситометричними характеристиками стану кісткової тканини. Разом з тим, рівень загального кальцію в групі жінок, які отримували глюкокортикоїди, був достовірно нижчий порівняно з групою жінок, що їх не отримували при статистично тотожних рівнях іонізованого кальцію та лужної фосфатази і достовірно зростаючому рівні фосфору.

Ми проаналізували стан кісткової тканини жінок, хворих на ХЛЛ, залежно від двох чинників – наявності (чи відсутності) остеопенічних змін кісткової тканини та дози основних програмних хіміотерапевтичних середників (табл. 5). Встановлено, що хворі на ХЛЛ жінки з виявленим при денситометричному обстеженні остеопенічним синдромом мали достовірно вищу тривалість захворювання, порівняно з групою жінок, в яких остеопенічний синдром не був діагностований. В групі хворих на ХЛЛ жінок з остеопенічним синдромом спостерігалось достовірне зростання рівня фосфору та лужної фосфатази. Цікавим фактом, що був встановлений при проведеному аналізі, виявилась різниця в сумарних дозах основних хіміотерапевтичних препаратів, отриманих обстеженими жінками. Так, хворі на ХЛЛ жінки з верифікованим остеопенічним синдромом, отримували достовірно

вищі дози лейкерану та циклофосфану при статистично тотожних сумарних дозах вінкрестину та преднізолону. Розмірковуючи над отриманими даними про вплив лейкерану та преднізолону на стан мінеральної щільності кісткової тканини в хворих на ХЛЛ, слід зазначити, що отримані нами дані суперечать даним французьких дослідників [20], які спостерігали позитивний вплив тривалого прийому хлорамбуцилу на стан МЩКТ, проте необхідно вказати, що дослідження французьких колег базувалось на обстеженні 50 дорослих хворих (47–78 років) на ХЛЛ (32 чоловіки та тільки 18 жінок). Водночас дослідники з католицького університету де Лувен в Брюсселі стверджують, що зміни МЩКТ у хворих, які вижили після гострого лімфобластного лейкозу та неходжкінської лімфоми, перенесених в дитинстві, асоціюються саме з чоловічою, а не з жіночою статтю [11].

ВИСНОВКИ Статистично аналізуючи матеріали проведеного нами дослідження, можна стверджувати: 1) жінки, хворі на ХЛЛ, в яких виявлено остеопенічний синдром, мали достовірно вищу тривалість захворювання, порівняно з групою жінок, в яких остеопенічний синдром не виявлено. В групі хворих на ХЛЛ жінок з остеопенічним синдромом спостерігалось достовірне зростання рівня фосфору та лужної фосфатази; 2) у жінок, хворих на ХЛЛ, спостерігається прогресивне вікозалежне зменшення вмісту мінералів у хребцях поперекового відділу хребта на тлі зменшення рівня загального та іонізованого кальцію та зростання кальцієво-фосфорного співвідношення та рівня лужної фосфатази; 3) в групі хворих на ХЛЛ жінок, які не отримували хіміотерапевтичного лікування, був достовірно нижчий показник T-score і рівень лужної фосфатази; 4) жінки, хворі на ХЛЛ, з верифікованим остеопенічним синдромом отримували достовірно вищі дози лейкерану та циклофосфану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жулкевич І. В. Вікова динаміка змін стану мінеральної щільності кісткової тканини в хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію / І. В. Жулкевич, Р. Й. Вибирана, К. В. Баранніков / Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 1. – С. 47–51.

2. Жулкевич І. В. Гематологічні аспекти остеопорозу / І. В. Жулкевич, Н. І. Корильчук // Лікарська справа. – 1999. – № 11. – С. 12–17.
3. Жулкевич І. В. Стан мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта при ураженні різних паростків кровотворення / І. В. Жулкевич // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 3. – С. 80–85.
4. Программное лечение заболеваний крови / под ред. В. Г. Савченко. – М. : Практика, 2012. – 1056 с.
5. Рощепкин В. В. Клинико-экономический анализ и оптимизация фармакотерапии больных лимфомой Ходжкина с диффузным остеопорозом : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / В. В. Рощепкин / Волгоград, 2006. – С. 39.
6. Стандарти в гематології / за редакцією Я. І. Виговської, В. Л. Новака – Львів : ПП “Кварт”, 2002 – 165 с.
7. Abe M. Blood disease and bone / M. Abe // Clin. Calcium. – 2013. – Vol. 23(2). – P. 256–262.
8. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)–Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels / J. Ahmedin, P. S. Edgar, D. Christina [et al.] // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – Vol. 7. – P. 27.
9. Comparison between the QCT and the DEXA Scanners in the Evaluation of BMD in the Lumbar Spine / S. C. Bansal, N. Khandelwal, D. V. Rai [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2011. – Vol. 5(4). – P. 694–699.
10. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry / D. T. Baran, K. G. Faulkner, H. K. Genant [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 1997. – Vol. 61. – P. 433–440.
11. Benmiloud S. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood / S. Benmiloud // Horm. Res. Paediatr. – 2010. – Vol. 74(4). – P. 241–250.
12. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // Journal of the American Statistical Association. – 1974. – Vol. 69. – P. 264–267.
13. Cerda Gabaroi D. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis / D. Cerda Gabaroi // Menopause. – 2010. – Vol. 17. – P. 135–139.
14. Delgado J. Emerging therapies for patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia / J. Delgado, J. Briones, J. Sierra / Blood Rev. – 2009. – Vol. 23(5). – P. 217–224.
15. Genant H. K. Advanced CT bone imaging in osteoporosis / H. K. Genant, K. Engelke, S. Prevrhal // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 9–16.
16. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia / L. R. Goldin, M. Bjorkholm, S. Y. Kristinsson [et al.] // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 647–653.
17. Harvey N. Osteoporosis: impact on health and economics / N. Harvey, E. Dennison, C. Cooper // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6. – P. 99–105.
18. Hofbauer L. C. Approach to the patient with secondary osteoporosis / L. C. Hofbauer, C. Hamann, P. Ebeling // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162. – P. 1009–1020.
19. SEER Cancer Statistics Review 1975–2009 (Vintage 2009 Populations) / N. Howkander, A. M. Noone, M. Krapcho [et al.] / National Cancer Institute. Bethesda, 2012. <http://seer.cancer.gov>.
20. Leone J. Effect of chlorambucil on bone mineral density in the course of chronic lymphoid leukemia J. Leone, J. P. Vilque, D. Jolly [et al.] // Eur. J. Haematol. – 1998. – Vol. 61(2). – P. 135–139.
21. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. – Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.
22. Osteodensitometry in primary and secondary osteoporosis. Executive summary of final report. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Cologne. 2010 – 10 p.
23. Steiger J. H. Statistically-based tests for the number of common factors / J. H. Steiger, J. C. Lind // Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. May 30. – 1980.
24. Tait D. The Physician - Patient Relationship and Quality of Life: Lessons from Chronic Lymphocytic Leukemia / D. Tait, X. Shanafelt // Leuk Res. – 2009. – Vol. 33(2). – P. 263–270.
25. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis / K. Walker-Bone // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8(8). – P. 480–492.
26. Wasilewski-Masker K. Bone Mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature / K. Wasilewski-Masker // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121, No. 3. – P. 705–711.
27. Weinstein R. S. Glucocorticoid-induced bone disease / R. S. Weinstein // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. P. 62–70.
28. Weinstein R. S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity / R. S. Weinstein // Bone. – 2010. – Vol. 46. – P. 564–570.

Отримано 12.04.13

ХІРУРГІЯ

УДК 616.36.-006.6-073/-085

©В. І. Дрижак, І. В. Жулкевич, І. М. Леськів

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

СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ – У роботі досліджено показники захворюваності, особливості клінічного перебігу, стан діагностики та лікування хворих на первинний рак печінки (ПРП). Отримані результати свідчать про незадовільний стан ранньої діагностики і лікування хворих на ПРП. Відзначено високу летальність хворих до 1-го року з часу встановлення діагнозу. Наголошується на важливості профілактичних заходів у зменшенні захворюваності на ПРП, покращенні діагностики і лікування.

СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ – В работе исследованы показатели заболеваемости, особенности клинического течения, состояние диагностики и лечения больных первичным раком печени (ПРП). Полученные результаты свидетельствуют о неудовлетворительном состоянии ранней диагностики и лечения больных ПРП. Отмечена высокая летальность больных до 1-го года с момента установления диагноза. Подчеркивается важность профилактических мер в снижении заболеваемости ПРП, улучшении диагностики и лечения.

STATUS OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY LIVER CANCER – The work adduces the indices of morbidity, clinical course peculiarities, diagnosis and treatment state of patients with primary liver cancer (PLC). The obtained results indicate poor condition of early diagnosis and treatment of patients with PLC. The high mortality of patients up to 1 year after diagnosis was noted. It is emphasized the importance of preventive measures to reduce the incidence of PLC, the improvement of diagnosis and treatment.

Ключові слова: первинний рак печінки, клініка, діагностика, лікування.

Ключевые слова: первичный рак печени, клиника, диагностика, лечение.

Key words: primary liver cancer, clinical symptoms, diagnosis, treatment.

ВСТУП Первинний рак печінки у структурі онкологічної захворюваності в світі займає 6-те місце, що становить 5,7 % від усіх зареєстрованих випадків раку [1]. Найбільшу захворюваність на ПРП відзначено в країнах Південно-Східної Азії, Далекого Сходу, Океанії та Центральної Африки, де показники захворюваності коливаються у межах 20–70 випадків на 100 тис. населення. У Європі й США захворюваність на ПРП є низькою і не перевищує 2–3 випадки на 100 тис. населення [2].

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, показник захворюваності на ПРП та позапечінкових жовчних проток становить 2,4 випадка на 100 тис. чоловічого та 2,7 – жіночого населення, а показник смертності відповідно 3,9 та 2,2 на 100 тис. [3]. Однак протягом останніх десятиліть спостерігається її ріст і тому вважати ПРП за рідкісне захворювання немає підстав. У структурі онкологічної смертності ПРП посідає 3-тє місце, а співвідношення захворілих до померлих становить 0,95 [1].

Найчастішою причиною розвитку ПРП вважають вірус гепатиту В і С. До інших провокуючих факторів відносять хронічний алкоголізм, опісторхозну інвазію, афлатоксини, вживання наркотиків, спадкові метаболічні захворювання печінки, білкові голодування, перенесене в дитинстві, тощо [4]. 60–90 % хворих на ПРП в анамнезі мають вказівку на цироз печінки, при якому ризик виникнення раку збільшується у 10 разів [5, 6].

На сьогодні, здавалося б, суттєвих труднощів у діагностиці ПРП практично не існує, але проблема полягає в тому, що у 70–85 % хворих на час обстеження виявляється розповсюджений раковий процес, коли радикальне хірургічне лікування практично не є можливим [7, 8].

Метою дослідження стало вивчення захворюваності на ПРП, дослідження особливості клінічного перебігу хвороби та чинники, що впливають на стан діагностики та лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В групу обстежених увійшло 168 хворих на ПРП та позапечінкові жовчні протоки, які перебували на лікуванні та спостереженні впродовж 2009–2012 рр. При встановленні діагнозу враховували етіологічні фактори (за даними анамнезу), клінічні прояви, особливості перебігу хвороби.

Лабораторне дослідження включало визначення в сироватці крові вмісту білірубину, білкових фракцій, активності аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ), лужної фосфатази. У частини хворих концентрацію α -фетопротейну, що є маркером гепатоцелюлярного раку, в крові визначали за допомогою імуноферментного методу. В комплекс обстеження входили УЗД і комп'ютерна томографія. Морфологічну верифікацію діагнозу здійснювали за допомогою черешкової пункційної та прицільної лапароскопічної біопсії печінки. В ряді випадків проведено ексцизійну біопсію печінки під час лапаротомії та дослідження секційного матеріалу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Захворюваність на ПРП та позапечінкові жовчні протоки за період 2009–2012 рр. коливалась у межах 3,6–4,1 випадка на 100 тис. населення. Чоловіків було 92 (54,8 %), жінок – 76 (45,2 %). Перевага чоловіків виявилася значно меншою, ніж в інших дослідженнях [9, 10]. Починаючи з 50 років, захворюваність на ПРП різко зростає, найвищі показники її спостерігають у віці від 50 до 79 років (87,5 %). Морфологічну верифікацію діагнозу здійснено у 79 хворих (47,0 %), з них у 64 (80,9 %) був гепатоцелюлярний рак, у 12 хворих (15,2 %) – холангіоцелюлярний рак і у 3-х хворих (3,9 %) – змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.

За даними анамнезу і лабораторного дослідження, із 168 хворих на ПРП вірусний гепатит із жовтяни-

цею перенесли 41 хворий (24,2 %), зловживали алкоголем понад 5 років – 38 хворих (22,6 %), поєднанні цих чинників виявлено у 12 хворих (7,6 %).

Клінічний перебіг хвороби різноманітний. Провідними симптомами були прогресуюча слабкість, втрата апетиту і маси тіла, підвищення температури тіла до субфебрильних значень, ниючий біль у правому підребер'ї та епігастрії, анемія, жовтяниця. У деяких хворих ПРП проявляється своїми ускладненнями або ознаками віддаленого метастазування (біль у хребті, в ділянці нирок, спленомегалія, блювання з домішками крові тощо).

Отже, до особливостей клінічного перебігу ПРП відносяться непомітний початок хвороби і неспецифічність ознак, що суттєво впливає на своєчасність звернення хворого за лікарською допомогою. Вже через 2–6 місяців (в середньому через 2–3 місяці) з'являється інтенсивний біль у животі, асцит і жовтяниця.

Збільшення печінки від 2 до 12 см і більше спостерігали у 108 хворих (64,4 %), асцит – у 60 хворих (35,5 %). При пальпації печінка щільна, горбиста, нерідко визначається новоутворення у вигляді вузла. У випадках розвитку ПРП на тлі цирозу печінки (67 хворих (39,8 %)) стан хворого різко погіршується, зростають ознаки печінкової недостатності, інтоксикація, прогресуюча втрата маси тіла, анемія. Все це свідчить про короткий анамнез хвороби й агресивність пухлини. Зі 168 хворих на ПРП померли в термін до 1-го року з часу встановлення діагнозу 129 хворих (76,8 %).

Тактика діагностики ПРП “за принципом звернення хворого” є неефективною, оскільки у більшості хворих виявляється розповсюджений процес. На час звернення II стадію. ПРП виявлено у 19 хворих (11,3 %), III – у 82 хворих (48,7 %) і IV – у 67 хворих (40,0 %), з них у 62 хворих (36,9 %) діагностовано регіонарні і/або віддалені метастази.

За останні два десятиліття великого значення в діагностиці пухлинного ураження печінки набули сучасні променеві методи – УЗД, СКТ, МРТ, ПЕТ. Впровадження цих методів відкрило якісно нові перспективи для раннього виявлення ПРП [11].

Практично усім хворим, які перебували під спостереженням і яким дозволяє загальний стан, було проведено УЗД. Через свою високу інформативність дослідження дозволило детально вивчити структуру печінки, наявні вузлуваті новоутворення, їх характер і поширення. У сумнівних випадках УЗД доповнювалось КТ. Ці неінвазивні променеві методи діагностики повинні ширше використовувати як методи скринінгу ПРП у вікових групах після 50 років при профілактичних оглядах.

Лікування ПРП є складною проблемою, зумовленою перш за все пізньою діагностикою, а також похилим віком хворих, функціональним станом печінки, супутньою патологією, у т.ч. “фоновим” цирозом печінки та його ускладненнями.

Хірургічний метод застосовано у 19 хворих (11,3 %), з них у 6 пацієнтів виконано радикальні операційні втручання (лобектомія – 1, сегментарна резекція – 5). У 13 хворих вони носили паліативний ха-

Таблиця. Методи лікування хворих на ПРП

Метод лікування	Кількість хворих	Середня тривалість життя (міс.)
Хірургічний	7 (4,2 %)	18,1±6,2
Хірургічний + хіміотерапія	12 (7,1 %)	14,3±3,1
Хіміотерапія	28 (16,7 %)	9,2±2,9
Симптоматичне лікування	121 (72,0 %)	7,8±3,2

ракт, спрямований на усунення жовтяниці (дренування внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток). У цих хворих додатково проведено хіміотерапію. Середня тривалість життя після радикальних операцій становила (18,1±6,2) місяця.

Системну хіміотерапію 5-фтор-урацилом проведено у 26 хворих (16,7 %), (разова доза препарату – 500–750 мг, сумарна – 5–7 г). Середня тривалість життя хворих склала (9,2±2,9) місяця, що свідчить про малу ефективність монохіміотерапії 5-фтор-урацилом.

Симптоматичне лікування отримали 121 хворий (72,0 %) у розповсюджених стадіях хвороби чи за наявності протипоказань до спеціальних методів лікування. Середня тривалість життя не перевищила (7,8±3,2) місяця.

ВИСНОВОК Отримані результати свідчать, що гепатоканцерогенез при участі вірусів гепатиту В і С, очевидно, ініціюється поєднанням впливом низки факторів (зокрема алкоголю), а незадовільний стан ранньої діагностики та невтішні результати лікування ПРП роблять актуальними питання профілактики, зокрема антивірусної вакцинації та розробки і впровадження скринінгових програм. Лише радикальна хірургічна операція дозволяє досягнути тривалої ремісії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Базин И. С. Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы / И. С. Базин // *Прак. онкол.* – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 216–226.
- Хазанов А. И. Гепатоцеллюлярная карцинома / А. И. Хазанов // *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*; под ред. А. В. Калинина и А. И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – С. 490–494.
- Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкол. служби // *Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* – К., 2011. – № 12. – 116 с.
- Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, В. Рябоконь, В. С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
- Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, Е. С. Чучуев [и др.] // *Прак. онкол.* – 2008. – № 4. – С. 197–200.
- Johson P. G. Cirrhosis and aetiology of hepatocellular carcinoma / P. G. Johson, R. Williams // *G.Hepatol.* – 1987. – Vol. 4. – P. 140–147.
- Альперович Б. И. Хирургия печени и желчных путей / Б. И. Альперович. – Томск, 1997. – 607 с.
- Операции на печени: руководство для хирургов / В. А. Вишневский, В. А. Кубышкин, А. В. Чжао, Р. З. Икрамов. – М.: Медицина, 2003. – С. 27–29.
- Попова И. В. Морфологический анализ цирроза и первичного рака печени / И. В. Попова, А. Г. Джаналиев // *Архив патол.* – 1990. – Вып. 3. – С. 43–48.
- О трудностях диагностики рака печени / С. Н. Черных, В. С. Зелигман, Г. С. Радугина [и др.] // *Клин. медицина.* – 1989. – № 10. – С. 81–84.
- Сучасні аспекти діагностики первинного та метастатичного раку печінки / Т. С. Головкин, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук [та ін.] // *Клін. онкол.* – 2012. – № 5. – С. 131–137.

Отримано 18.02.13

АНАЛІЗ ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗА РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

АНАЛІЗ ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗА РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ – Аналіз особливостей розповсюдження метастазів у лімфатичних вузлах при різних типах раку щитоподібної залози (РЩЗ) дозволяє критично оцінити наявні класифікації груп регіонарних лімфатичних вузлів, зокрема за рівнями, та запропонувати досконаліші. Матеріалом для дослідження слугували 308 пацієнтів із диференційованим РЩЗ та 68 – з медулярним раком щитоподібної залози (МРЩЗ), які в період 1995–2010 років отримали хірургічне лікування у Львівському онкологічному центрі. Частка лімфогенних метастазів у хворих на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) становить 51,4 %, за ФРЩЗ – 11,1 %; у пацієнтів з МРЩЗ – 76,41 %. Частка уражень регіонарних лімфатичних вузлів наростала із збільшенням розмірів пухлини (категорія Т). Лімфогенні метастази РЩЗ розповсюджуються у двох напрямках – горизонтально й вертикально вздовж вісцеральної осі, включно з верхнім середостінням, що є підставою для створення концепції чотирьох басейнів лімфогенного метастазування: центрального шийного (басейн першого порядку – 51–53 % метастазів), іпсилатерального шийно-латерального (басейн другого порядку – 33–44 % метастазів), контрлатерального шийно-латерального (басейн третього порядку – 13–18 % метастазів) та середостінного (басейн четвертого порядку – 2–18 % метастазів). Класифікація базується на чітко визначені анатомічні структури (трахея, судини) та включає верхнє середостіння. У білатерально орієнтованій лімфатичній системі дає можливість чіткої орієнтації щодо сторін.

АНАЛИЗ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Анализ особенностей распространения метастазов у лимфатических узлах при разных типах рака щитовидной железы (РЩЖ) позволяет критически оценить существующие классификации групп регионарных лимфатических узлов, в частности за уровнями, и предложить более совершенные. Материал исследования составили 308 пациентов с дифференцированным РЩЖ и 68 – с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), которые в период 1995–2010 годов получили хирургическое лечение в Львовском онкологическом центре. Доля лимфогенных метастазов у больных с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) составляет 51,4 %, при ФРЩЖ – 11,1 %; у пациентов с МРЩЖ – 76,41 %. Доля пораженных лимфатических узлов нарастала с увеличением размеров опухоли (категория Т). Лимфогенные метастазы РЩЖ распространяются в двух направлениях – горизонтально и вертикально вдоль висцеральной оси, включительно с верхним средостением, что является основанием для создания концепции четырех бассейнов лимфогенного метастазирования: центрального шейного (бассейн первого порядка – 51–53 % метастазов), ипсилатерального шейно-латерального (бассейн второго порядка – 33–44 % метастазов), контрлатерального шейно-латерального (бассейн третьего порядка – 13–18 % метастазов) и средостенного (бассейн четвертого порядка – 2–18 % метастазов). Классификация зиждется на четко определенных анатомических структурах (трахея, сосуды), включает верхнее средостение. В билатерально ориентированной лимфатической системе даёт возможность чёткой ориентации насчёт сторон.

THE ANALYSIS OF THE THYROID CANCER LYMPHATIC SPREAD – The analysis of the lymphatic spread of the different types of the thyroid cancer allows to value critically existing classifications of the lymph nodes groups, especially by levels, ore to propose new ones. 308 patients with differentiated thyroid cancer and 68 with medullar cancer, that were treated surgically in Lviv

Regional Oncological Center in the period from 1995 to 2010 were studied. In the case of the papillary thyroid cancer the lymphatic spread was in 51,4 % of cases, in follicular cancer – in 11,1 %, in medullary – in 76,41 % of cases. The lymphatic involvement was increasing according to increasing of tumor size (T category). Thyroid cancer metastases are spreading in two directions – horizontally and vertically by visceral axe, including upper mediastinum, what is the base for the conception of four compartments of the lymphatic spread: cervicocentral compartment (51–53 % of metastases), ipsilateral cervicolateral compartment (33–44 % of metastases), contralateral cervicolateral compartment (13–18 % of metastases) and mediastinal compartment (2–18 % of metastases). These compartments can be defined as the lymph node regions of the first, second, third and fourth order, respectively. The classification is based on certain anatomical structures (trachea, vessels) and includes upper mediastinum.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, лімфогенні метастази, лімфатична дисекція, басейни лімфогенного метастазування.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, лимфогенные метастазы, лимфатическая диссекция, бассейны лимфогенного метастазирования.

Key words: thyroid cancer, lymphatic metastases, lymphatic dissection, the compartments of lymphatic metastases.

ВСТУП Основним методом лікування раку щитоподібної залози (РЩЗ) є хірургічний, що передбачає екстрафасціальну тироїдектомію та, за виявлення регіонарних метастазів, – дисекцію регіонарних лімфатичних вузлів з метастазами, орієнтовану на лімфатичні колектори (I–VI) чи басейни регіонарних лімфатичних вузлів [1, 3, 7]. У показаннях до тироїдектомії більшість авторів, зокрема європейських, достатньо єдині. Проте надалі точаться дискусії щодо показань до лімфаденектомії та їх обсягу [1]. Вони стосуються як показань до центральної дисекції, так і до латеральних, особливо на ранніх стадіях захворювання. Необґрунтоване розширення обсягу операційного втручання збільшує травматизм, спричинює низку ускладнень. Зменшення обсягу операційного втручання пов'язане з можливістю виникнення рецидивів [3, 7].

Адекватне вирішення проблем лімфатичної дисекції за РЩЗ можливе на базі відомостей про особливості розповсюдження метастазів у лімфатичних вузлах при різних типах РЩЗ. Вони дозволять критично оцінити наявні класифікації груп регіонарних лімфатичних вузлів, зокрема за рівнями та запропонувати досконаліші [1, 2, 4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Особливості лімфогенного метастазування вивчено у хворих з диференційованими формами РЩЗ та медулярним РЩЗ (МРЩЗ). Серед 308 пацієнтів із диференційованим РЩЗ, які в період 1995–2010 років отримали хірургічне лікування у Львівському онкологічному центрі, й в яких вивчено віддалені результати лікування, було 245 пацієнтів з ПРЩЗ та 63 з ФРЩЗ. Цифровий матеріал дослідження піддавали статистичній обробці з врахуванням показника достовірності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомості про ураження лімфатичних вузлів метастазами за диференційованого та медулярного РЦЗ наведено у таблиці 1. Співвідношення частки лімфогенних метастазів у хворих на ПРЦЗ до аналогічної частки при ФРЦЗ становить 51,4 проти 11,1 % (табл. 1). У 182 пацієнтів з папілярною формою РЦЗ лімфогенне метастазування досліджено детальніше. У цій групі 104 (57,1±3,7) % пацієнтів мали ураження регіонарного лімфатичного апарату. Частка уражень регіонарних лімфатичних вузлів наростала із збільшенням розмірів пухлини (категорія T): при T1 – 28 %, при T2 – 40 %, при T3 – 91%, при T4 ураження лімфатичних вузлів становило 100 %.

Вивчення розповсюдження лімфогенних метастазів у 68 пацієнтів з МРЦЗ показало, що ураження регіонарного лімфатичного апарату мало місце у 52 (76,4±5,1) % пацієнтів (табл. 1). Частка уражень також наростала у міру збільшення розмірів пухлини (категорія T): при T1 – 30,0 %, при T2 – 91,7 % і при T3–T4 – 100 %.

Характер розподілу метастазів хворих на диференційований РЦЗ наведено у таблиці 2, а характер поділу метастазів у хворих на МРЦЗ – у таблиці 3. Як впливає із проведених досліджень, лімфогенні метастази РЦЗ розповсюджуються у двох напрямках – горизонтально й вертикально вздовж вісцеральної осі, включно з верхнім середостінням. Це відрізняє РЦЗ

від інших пухлин голови та шиї, переважно плоскоклітинних раків, для яких характерний краніолатеральний напрям розповсюдження лімфогенних метастазів [3, 4]. Такий характер розподілу регіонарних метастазів за РЦЗ став підставою для створення концепції басейнів лімфогенного метастазування, що передбачає наявність центрального шийного басейну в якості басейну першого порядку (51–53 % лімфогенних метастазів), іпсилатерального шийно-латерального – басейну другого порядку (33–44 % лімфогенних метастазів), контрлатерального шийно-латерального – басейну третього порядку (13–18 % лімфогенних метастазів) та середостінного – басейну четвертого порядку (2–18 % лімфогенних метастазів). Про подібні результати повідомляє і ряд інших авторів [3, 4, 6, 7].

Межами центрального басейну є під'язикова кістка вгорі, ліва плечоголова вена внизу. Обабіч центральний басейн обмежений піхвою основного судинно-нервового пучка шиї відповідної сторони. Медіальною межею, що відділяє праву частину центрального шийного басейну від лівої слугує трахея.

Межами латеральних басейнів є: з медіальної сторони піхва основного судинно-нервового пучка шиї (відповідно правого або лівого), краніально – під'язиковий нерв; латерально – край широкого м'яза спини та каудально підключична вена відповідної сторони.

Середостінний басейн представляє собою наче продовження центрального шийного до переаорталь-

Таблиця 1. Аналіз стану регіонарних лімфатичних вузлів хворих на диференційований РЦЗ та МРЦЗ

pN	ПРЦЗ		ФРЦЗ		Всього		МРЦЗ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
pN0	119	48,6	56	88,9	175	56,8	16	23,6
pN1	126	51,4	7	11,1	133	43,2	52	76,4
Всього	245	100	63	100	308	100	68	100

Таблиця 2. Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відпливу метастазами у хворих на папілярний РЦЗ

pT кате- горія	Число пацієн- тів (n)	Число пацієнтів з мета- стазами у л/в	Частота ураження окремих басейнів													
			центральный басейн						латеральный басейн						середостінний басейн	
			іпсилат. сторона		контрлат. сторона		всього уражень:		іпсилат.		контрлат.		всього уражень		n	%
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
pT1	50	14	12	24	6	12	12	24	6	12	н.в.	–	4	8	–	–
pT2	64	26	22	34	14	22	24	38	14	22	2	3	10	38	–	–
pT3	46	42	26	57	18	39	38	83	22	48	10	22	30	71	2	4
pT4	22	22	22	100	16	73	18	82	18	82	12	55	20	91	2	9
Всього	182	104	82	45	54	30	92	51	60	33	24	13	64	35	4	2

Таблиця 3. Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відпливу метастазами у хворих на МРЦЗ

pT категорія	Число пацієн- тів (n)	Число пацієн- тів з мета- стазами у л/в	Частота ураження окремих басейнів													
			центральный басейн						латеральный басейн						середостінний басейн	
			іпсилат. сторона		контрлат. сторона		всього уражень:		іпсилат.		контрлат.		всього уражень		n	%
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
pT1	20	6	4	20	–	–	4	20	2	10	–	–	2	10	–	–
pT2	24	22	8	33	6	25	12	50	10	42	4	17	10	43	4	17
pT3	14	14	8	57	6	43	12	86	10	71	4	29	12	86	6	43
pT4	10	10	6	60	6	60	8	80	8	80	4	40	10	100	2	20
Всього	68	52	26	38	18	26	36	53	30	44	12	18	36	53	12	18

них та паратрахеальних лімфатичних вузлів середостіння. Латеральною межею слугує медіастинальна плевра, каудальною – перикард (вентрально) та біфуркація трахеї (дорзально); краніальною – ліва плечоголова вена.

Основне “навантаження” припадає на центральний басейн, тобто VI рівень метастазування. Як впливає з показників таблиці 2 та 3, метастази у лімфатичних вузлах розташовуються ізольовано іпсилатерально, білатерально та ізольовано контрлатерально (“стрибаючи” метастази).

На сьогодні відомо та всесвітньо визнано 4 класифікації регіонарних лімфатичних вузлів шиї. З точки зору хірурга кожна з них не позбавлена недоліків [4]. Класифікація лімфогенних метастазів за басейнами враховує клінічні особливості лімфогенного метастазування РЩЗ і краще відповідає потребам хірургії [1, 6]. Перевагою класифікації за басейнами є включення у неї верхнього середостіння. Класифікація за басейнами базується на чітко визначені анатомічні структури (трахея, судини), що вирізняє її від решти класифікацій, які ґрунтуються на розмитих щодо анатомічних меж групах лімфатичних вузлів. Класифікація за басейнами у системі білатерально орієнтованої лімфатичної системи дає можливість чіткої орієнтації щодо сторін [1, 2, 4, 7].

Лімфатична дисекція, орієнтована на обсяг басейну, передбачала повне видалення клітковини з наявними у ній лімфатичними вузлами (у т. ч. нерідко з мікрометастазами в чітко визначених межах басейну) [7]. Наявність ізольованих контрлатеральних метастазів у лімфатичних вузлах особливо загострює увагу при виборі показань до проведення лімфаденектомії цієї або іншої сторони [1].

Число лімфатичних вузлів, належних до видалення у центральному басейні та середостінні, становить 10 (по 5 обабіч осі трахеї) та по 20 для шийних латеральних басейнів [1, 4].

ВИСНОВКИ 1. Для папілярного та медулярного раків щитоподібної залози характерне значне лімфогенне метастазування. Розповсюдження метастазів скеровується у вертикальному та горизонтальному напрямках, формуючи басейни лімфогенного метастазування – центральний, латеральні (іпси- та контрлатеральні й середостінний).

2. Класифікація зон лімфатичного впливу за басейнами створює оптимальні умови для опрацювання показань до лімфатичної дисекції та адекватного її проведення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стернюк Ю. М. Лімфаденектомія при раку щитоподібної залози / Ю. М. Стернюк // *Acta medica Leopoliensia*. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 85–95.
2. Стернюк Ю. М. Будова лімфатичної системи та особливості лімфогенного метастазування раку щитоподібної залози / Ю. М. Стернюк // *Онкологія*. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 382–386.
3. Dralle H. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom / H. Dralle, O. Gimm // *Chirurg*. – 2009. – Vol. 67. – P. 788–806.
4. Dralle H. Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome / H. Dralle, K. Lorenz, A. Machens // *Chirurg*. – 2009. – Vol. 80. – P. 1069–1083.
5. Dralle H. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph node metastases / H. Dralle, A. Machens // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – 22. – P. 971–987.
6. Machens A. Prediction of mediastinal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer / A. Machens, H. Dralle // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 171–176.
7. Machens A. Contralateral cervical and mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid cancer: systemic disease? / A. Machens, H. J. Holzhausen, H. Dralle // *Surgery*. – 2006. – Vol. 139. – P. 28–32.

Отримано 15.04.13

Маловисківська центральна районна лікарня, Кіровоградська область
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРИТОНИТУ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРИТОНИТУ – В статті наведено результати комплексного лікування розлитого гнійного перитоніту у 87 хворих із застосуванням внутрішньовенного введення цефтріаксону з метронідазолом, реамберином і актовегіном, що дало можливість зменшити розвиток післяопераційних ускладнень і більш швидко нормалізацію гемодинамічних показників.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИТОНИТА – В статье наведены результаты комплексного лечения разлитого гнойного перитонита у 87 больных с применением внутривенного введения цефтриаксона с метронидазолом, реамберином и актовегином, что дало возможность уменьшить развитие послеоперационных осложнений и более быструю нормализацию гемодинамических показателей.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PERITONITIS – This article presents the results of a complex treatment of diffuse purulent peritonitis in 87 patients using intravenous ceftriaxone with Metronidazole, Reamberin, Actovegin, gave an opportunity to reduce the development of postoperative complications and faster normalization of hemodynamic parameters.

Ключові слова: перитоніт, поліорганна недостатність, антибіотикотерапія.

Ключевые слова: перитонит, полиорганная недостаточность, антибиотикотерапия.

Key words: peritonitis, multiorgan insufficiency, antibiotic treatment.

ВСТУП Однією з невирішених проблем хірургії залишається лікування гнійного перитоніту. Результати хірургічного лікування хворих на перитоніт не завжди задовільні через високу післяопераційну летальність та значну частоту ускладнень. Летальність при перитоніті за оптимального поєднання хірургічної тактики, адекватної антибактеріальної та інтенсивної терапії становить 32–45 %, а при розвитку абдомінального сепсису і поліорганної недостатності досягає 80–90 % [1, 5, 7, 10, 11].

Особливо значна частота ускладнень і летальності у пацієнтів похилого і старечого віку, операційні втручання у яких виконуються на тлі тяжких супутніх захворювань [6].

Основною причиною смерті цих хворих є поліорганна недостатність, яку спричиняє прогресуючий ендотоксикоз [3, 8], тяжкість якого зростає разом з накопиченням аеробно-анаеробної маси – ендотоксинів та продуктів розладу білків, що сприяють виділенню клітинних медіаторів запалення та біологічно активних речовин. Останні пригнічують окисно-відновні реакції та систему антиоксидантного захисту, підвищуючи пероксидне окиснення ліпідів. Все це призводить до гіповолемії, гіпотензії, гемоконцентрації, шладж-синдрому в мікроциркуляторному руслі та гіпоксії життєво важливих органів і розвитку поліорганної недостатності.

Метою роботи стало покращити результати лікування гнійного поширеного перитоніту в умовах хірургічного відділення ЦРЛ із застосуванням антибактеріальних

препаратів цефтріаксону та метронідазолу в поєднанні з актовегіном, реамберином і реосорбілактом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми провели комплексне обстеження і хірургічне лікування 87 хворих з гострим розповсюдженим перитонітом, які знаходилися на лікуванні в хірургічному відділенні Маловисківської ЦРЛ в період з 2008 до 2012 року. Серед них було чоловіків 53 і жінок – 34 віком від 22 до 78 років. У 44 хворих (50,5 %) відмічали супутню патологію серцево-судинної та дихальної систем, наслідки перенесеного порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, ожиріння тощо, що вимагало відповідної корекції стану хворих перед та під час операції і в післяопераційному періоді, обтяжувало перебіг перитоніту. Причиною виникнення перитоніту в 43 (49,5 %) хворих була перфорація виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, в 24 (27,6 %) гострий деструктивний апендицит, в 11 (12,6 %) – деструктивний холецистит, в 6 (6,9 %) – гостра кишкова непрохідність, у 3 (3,4 %) – травми порожнистих органів черевної порожнини. В доопераційному періоді усім хворим проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні обстеження: визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації, активність АсТ, АлТ, вміст глюкози в плазмі, білки крові та електроліти, за показаннями виконували оглядову рентгенографію органів черевної порожнини, ФГДС та УЗД органів черевної порожнини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Серед 87 хворих із розповсюдженим перитонітом, 63 (72,4 %) було прооперовано в реактивній фазі, 21 (24,2 %) – в токсичній та 3 (3,4 %) – в термінальній фазі.

У хворих з реактивною стадією перитоніту відмічались зміни в формулі крові: зсув ліворуч, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом збільшувався порівняно з нормою в 3–4 рази і становив $4,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), кількість лімфоцитів збільшувалася до 25–30 %, що вказувало на підвищену імунологічну активність організму. Відмічено зростання активності трансаминаз: АлТ до $0,9 \pm 0,1$ та АсТ до $0,8 \pm 0,1$, коефіцієнт де Рітіса при цьому становив 1, що вказувало на незначні токсичні зміни в печінці, збереження у цій фазі її бар'єрної функції. Загальний білок крові був у межах норми без порушення відношень фракцій білка.

У хворих з токсичною стадією перитоніту зсув формули вліво був більш вираженим. В деяких хворих з'являлись юні форми лейкоцитів, значно зростала кількість паличкоядерних, кількість лімфоцитів зменшувалась до 10–15 %, коефіцієнт Кальф-Каліфа становив $8,2 \pm 1,1$. Відмічалось підвищення активності трансаминаз і особливо АлТ до $1,8 \pm 0,2$ та АсТ до $1,2 \pm 0,3$ з коефіцієнтом де Рітіса 0,7, що вказувало на виражені токсичні зміни гепатоцитів та зниження бар'єрної функції печінки. Загальна кількість білка зменшувалась до нижніх норм – $49 \text{ г/л} \pm 1,3$, однак відмічалась диспротеїнемія за рахунок зниження альбумінів до $36 \% \pm 4,2$.

У хворих з поліорганною недостатністю з'являлась токсична зернистість лейкоцитів, промієлоцити. Коефіцієнт інтоксикації зростав до $12 \pm 1,5$, значно збільшилась кількість АлТ до $2,5 \pm 0,3$ та АсТ до $1,9 \pm 0,4$, при значному зменшенні коефіцієнту де Рітса. Кількість загального білка знижувалася до 40–42 г/л при різкому зниженні фракції альбумінів – до 30–35 %.

Наявність поліорганної недостатності підтверджувалася клінічними проявами, вираженою гіпотонією, задихою, різким зниженням насичення артеріальної крові киснем – до 72 %, тахікардією, олігурією, появою в сечі велитої кількості білка, токсичних циліндрів та циліндроїдів.

Операційне втручання проводилося після передопераційної підготовки хворих з токсичною стадією перитоніту і з явищами поліорганної недостатності. Всіх хворих було прооперовано під ендотрахеальним знеболюванням. Після ліквідації причин перитоніту проводили санацію черевної порожнини із застосуванням розчинів декасану. Операцію закінчували класичним дренажуванням черевної порожнини з чотирьох точок.

В післяопераційному періоді у 51 хворого (контрольна група) проводили інфузійну, антибактеріальну, симптоматичну терапію за загальноприйнятими методиками. У 36 хворих (основна група) на тлі інфузійної терапії, починаючи з перших годин після операції, внутрішньовенно вводили розчин цефтріаксону 1,0 через 12 год впродовж 5–6 післяопераційних діб та метрогіл 100 мл (500 мг).

Цефтріаксон – цефалоспориновий антибіотик третього покоління з пролонгованою дією, який активний відносно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів та характеризується дуже великою стійкістю до β -лактамаз.

Введення цефтріаксону та метронідазолу в післяопераційному періоді, поєднували з синтетичними пеніцилінами, які вводили внутрішньом'язово. Враховуючи механізми розвитку ендотоксикозу, цій групі хворих внутрішньовенно вводили розчин актовегіну 80 мг (2 мл) двічі на добу впродовж 6–7 днів.

Актовегін є активним дезагрегантом, підсилює центральний, церебральний і печінковий кровотік, покращує аеробний обмін, стимулює надходження і утилізацію кисню клітинами. Він володіє інсуліноподібною дією, і тим самим покращує транспорт і утилізацію глюкози в клітинах, прискорює метаболізм АТФ, покращує пероксидно-окиснювальні процеси, активує антиоксидантний захист [2].

Для зменшення інтоксикації застосовували розчин реосорбілакту та реамберину в дозі 400 мл на добу. Реамберин підсилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічених окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, збільшує внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси пероксидного окиснення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок [9].

Для порівняння отриманих результатів користувалися основними гемодинамічними показниками – систолічний об'єм, хвилинний об'єм кровообігу, коефіцієнт економічності кровообігу, загальний периферичний опір, які визначали розрахунковим методом

[4]. При порівнянні отриманих результатів лікування у хворих другої групи ми відмітили покращення і нормалізацію основних гемодинамічних показників на $(22,8 \pm 4,1)$ год швидше, ніж у першій групі хворих. Це не відносилось до активності перистальтики та нормалізації температурної реакції.

У хворих з початковими явищами поліорганної недостатності проведена терапія призвела до регресії основних симптомів. У другій групі швидше стабілізувалися гемодинамічні показники, об'єм добового діурезу, зменшувався індекс інтоксикації та активність трансаминаз. Летальності у пацієнтів основної не спостерігалось, тоді як серед 51 хворого контрольної групи помер один хворий від поліорганної недостатності.

В першій групі хворих у 9 (17,6 %) виникли ускладнення з боку післяопераційних ран (нагноєння, евентерація, лігатурні нориці) та в 3 (5,88 %) – застійні пневмонії. У другій групі хворих нагноєння післяопераційних ран не було. В одного хворого (2,70 %) була застійна пневмонія. Ускладнення в обох групах спостерігались у хворих старшої вікової групи на тлі супутньої серцево-легеневої патології.

ВИСНОВКИ 1. Комбінація антибактеріальних препаратів цефтріаксону та метрагілу в післяопераційному періоді є найоптимальнішою в співвідношенні вартість та якість.

2. Для зменшення проявів ендотоксикозу доцільне застосування розчинів реамберину та реосорбілакту в поєднанні з актовегіном в перші 6–7 діб після операції.

3. Використання запропонованої методики дозволило зменшити ендогенну інтоксикацію і кількість післяопераційних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гостищев В. К. Перитонит : монографія / В. К. Гостищев. – М. : Медицина, 2002. – 352 с.
2. Денисов Л. Е. Использование актовегина при химиотерапии злокачественных образований / Л. Е. Денисов, С. В. Одинцов // В кн. Актовегин. Опыт применения в хирургической и онкологической практике. – К., 1999. – С. 21–25.
3. Кирковский В. В. Детоксикационная терапия при перитоните / В. В. Кирковский. – М. : Полифакт - Альфа, 1997. – 26 с.
4. Маліков М. В. Функціональна діагностика у фізичному вихованні і спорті / М. В. Маліков, Н. В. Богдановська, А. В. Сватєв. – Запоріжжя. – 2006. – 93 с.
5. Прогнозирование течения хирургических инфекций у больных пожилого и старческого возраста / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко, Г. Э. Петерс // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 40–46.
6. Хрупкин В. И. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом / В. И. Хрупкин, С. А. Алексеев // Воен.-мед. журн. – 2003. – Т. 324, № 9. – С. 30–34.
7. Хирургическое лечение тяжелого послеоперационного перитонита / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, И. В. Гусак [и др.] // Клін. хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 35–38.
8. Гнойный перитонит / Б. К. Шуркалин, А. Г. Кригер, В. А. Горский, В. Г. Владимиров. – М, 1993. – 34 с.
9. Применение реамберина в интенсивной терапии перитонита, осложненного полиорганной недостаточностью : метод. пособ. / [А. Ю. Яковлева, Г. А. Бояринова, Н. В. Зайцева и др.] Нижний Новгород, 2007.
10. Goor H. Interventional management of abdominal sepsis when and how / H. Goor // Langenbeck's Arch. Surg. – 2002. – Bd. 387. – S. 91–200.
11. Schtin M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? / M. Schtin // Langenbeck's Arch. Surg. – 2002. – Bd. 387 – S. 1–7.

Отримано 11.04.13

АРГІНІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ

АРГІНІН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ – Обстежено 45 хворих на обтураційну жовтяницю. Усім хворим оцінювали тяжкість холестатичного синдрому за рівнем білірубінемії, цитолітичного синдрому, за рівнем маркера пошкодження гепатоцитів (L-FABP). Результати обстежень вказують на активацію синдрому цитолізу в ранньому післяопераційному періоді, причиною якого є реперфузійний синдром, спричинений декомпресією жовчних проток. Виходячи з цього, розроблено лікувальний алгоритм, котрий базується на медикаментозній терапії з включенням L-arginini hydrochloridum, та одно- і двох етапних методах хірургічного втручання.

АРГІНІН В КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ – Обследовано 45 больных механической желтухой. Всем больным оценивали тяжесть холестатического синдрома по уровню билирубинемии, цитолитического синдрома, по уровню маркера повреждения гепатоцитов (L-FABP). Результаты обследований указывают на активацию синдрома цитолиза в раннем послеоперационном периоде, причиной которого является реперфузионный синдром, вызванный декомпрессией желчных протоков. Исходя из этого разработан лечебный алгоритм, который базируется на медикаментозной терапии с включением L-arginini hydrochloridum, и одно- и двухэтапных методах хирургического вмешательства.

ARGININ IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE – 45 patients with an acute obstructive jaundice were investigated. The degree of cholestatic syndrome was evaluated on the basis of the level of bilirubin in serum, syndrome of cytolysis, level of marker of hepatocytes' damage (L-FABP). The results of investigations indicate on activation of syndrome of cytolysis in early post-operational period, the reason of which is the syndrome of reperfusion caused by decompression of bile ducts. A medical algorithm which is based on medicinal therapy including L-arginini hydrochloridum and methods of surgical interference of one and two stages is developed on this basis.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця, печінкова недостатність, гепатоцит, аргінін.

Ключевые слова: механическая желтуха, печеночная недостаточность, гепатоцит, аргинин.

Key words: obstructive jaundice, liver incompetence, hepatocyte, arginin.

ВСТУП Синдром обтураційної жовтяниці на сьогодні залишається актуальною проблемою ургентної хірургії. Близько 20 % дорослого населення планети страждає від цієї недуги. Це зумовлено світовою тенденцією зростання захворюваності на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), що є основною причиною обтураційної жовтяниці (ОЖ) доброякісного генезу. Відповідно й непрохідність позапечінкових жовчних проток, як відзначають деякі автори, зростає [1, 2]. Тривалий холестаз викликає перш за все глибокі морфофункціональні зміни в печінці та є причиною глибоких розладів з боку інших органів та систем. Ці зміни прямо й опосередковано впливають на судинне русло печінки і зумовлюють виникнення комплексних порушень печінки, відомих як ішемічно-реперфузійний синдром [4, 5].

Ішемічне і реперфузійне пошкодження печінки складається із двох періодів: ішемії (до настання декомпресії жовчних проток) та реперфузії, що виникає після відновлення відтоку жовчі. Печінкова недостатність (ПН) при цьому синдромі зумовлена гострим пошкодженням клітин, що зумовлено, окрім механічного впливу, підвищенням утворення специфічних радикалів кисню, а в подальшому – розвитком запальної відповіді, що призводить до прогресивного пошкодження клітин печінки [5].

Запобігти реперфузійному пошкодженню печінки інвазивним шляхом важко, оскільки при тривалій жовтяниці відразу ж після розкриття гепатико-холедоху виділяється незначна кількість жовчі та в перші години, а інколи і доби, виділення її зовсім мізерне. Крім того, процес утворення переважаючої частини вільних радикалів кисню має ендегенне походження, а активація припливу артеріальної крові після декомпресії є пусковим механізмом некерованого хірургічним шляхом процесу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу роботи покладено результати обстеження 45 хворих на гостру (до 10 діб), тривалу (11–30 діб) та хронічну (понад 30 діб) ОЖ. Усіх їх поділено на 4 групи за рівнем білірубину в сироватці крові. В першій групі пацієнтів він не перевищував 100 мкмоль/л, в другій – складав від 101–200 мкмоль/л, в третій – був у межах 201–300 мкмоль/л, в четвертій – понад 300 мкмоль/л. Для визначення ефективності лікувальної тактики 15 пацієнтам з ОЖ проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Іншим 30 хворим (основна група) до програми традиційного лікування включено амінокислоту аргінін.

Причиною ОЖ був холедохолітиаз на ґрунті жовчнокам'яної хвороби, постхолестектомічний синдром з холедохолітиазом та стриктура холедоха. Усім хворим для встановлення динаміки холестатичних проявів проводили визначення рівня білірубінемії, тяжкість гепатоцитолізу оцінювали за рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та концентрації liver fatty acids binding proteins (L-FABP). L-FABP – це внутрішньоклітинні протейни з молекулярною масою близько 15 000, пов'язані жирними кислотами печінки, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини і є їх маркером пошкодження. Визначали рівень L-FABP з допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 з використанням набору реактивів фірми Hy Cult riotechnology (Голандія) та інших показників перед операцією і через 3 год, на 1-шу, 2, 3, 4, 5 доби після ліквідації холестазу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За допомогою маркера пошкодження печінки L-FABP визначено цитолітичну активність гепатоцитів у хворих на ОЖ до і після операційного втручання. Встановлено залежність між вираженістю реперфузійного пошкодження у хворих із різним рівнем біліру-

бінемії та тривалістю ОЖ. Проаналізувавши динаміку цитолізу гепатоцитів в до- і ранній післяопераційний періоди, встановлено, що провідну роль у пошкодженні тканини печінки у хворих на ОЖ непухлинного генезу після декомпресії жовчних проток відіграє ішемічно-реперфузійний синдром. Прояви його нарастають протягом першої доби післяопераційного періоду, а глибина ураження печінки та утримання високого рівня деструкції її тканини після першої доби з моменту відновлення пасажу жовчі залежать від тривалості жовтяничного періоду та рівня білірубінемії.

Для корекції печінкової недостатності застосовували L-arginini hydrochloridum (тівортін). Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на хвилину за перші 10–15 хв, потім швидкість введення збільшували до 30 крапель на хвилину. 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів). Препарат вводили в доопераційний період по 100 мл на добу. В першу післяопераційну добу дозу препарату визначали за ризиком виникнення печінкової недостатності, а в подальші дні вводили у доопераційному об'ємі.

За нашими даними, ПН у хворих на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем більше ніж в 2,1 раза відповідає стадії компенсації. Ризик виникнення гепатаргії у них мінімальний. Їм показано виконання одномоментного операційного втручання з проведенням загальноприйнятої консервативної терапії. ПН у пацієнтів із рівнем білірубину в сироватці крові 201–300 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 4,2 раза також відповідає стадії компенсації з мінімальним ризиком істотного її прогресування. Таким хворим також показані виконання одномоментного операційного втручання та корекція реперфузійного пошкодження L-arginini в дозі 4,2 г на добу. ПН у хворих із рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,1 раза розглядали як стадію субкомпенсації. Ризик прогресування ПН в постдекомпресійний період у них був високий, тому в цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним операційним втручанням, необхідно обов'язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження тівортіном об'ємом до 150 мл на добу.

ПН у пацієнтів із тривалою ОЖ з рівнем білірубінемії до 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,9 раза відповідала субкомпенсованій стадії. Ризик прогресивного наростання ПН в постдекомпресійний період був високий. Виконання одномоментного операційного втручання у них потребує обов'язкової корекції реперфузійного пошкодження печінки. Цій категорії хворих ми вводили запропонований препарат в об'ємі до 150 мл на добу. Хворих із рівнем білірубину в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP печінки та контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період як пацієнтів із субкомпенсованою стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії у них в післяопераційний період був високим. Вони

підлягають проведенню одномоментних операційних втручань, спрямованих на відновлення пасажу жовчі із застосуванням запропонованої терапії корегуючим середником в об'ємі 200 мл у першу післяопераційну добу. В пацієнтів із таким самим рівнем білірубінемії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високий, тому таким хворим, окрім медикamentозної корекції реперфузійного пошкодження в попередній дозі, проводили двоетапне хірургічне втручання.

У хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки, порівняно з показником норми до 5,7 раза, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів у печінці в них був високий, що зумовлювало обов'язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому з включенням запропонованого препарату в об'ємі 200,0 на першу післяопераційну добу, при виконанні одномоментних операційних втручань. У хворих з показником білірубину в сироватці крові 201–300 мкмоль/л та різницею L-FABP печінки перед операцією в 9,4 раза, ПН вважали також субкомпенсованою, а ризик прогресування її в постдекомпресійний період – високим. Пацієнтам цієї групи проводили корекцію реперфузійних порушень в печінці тівортіном (200,0 на першу постдекомпресійну добу) й одномоментні операційні втручання. У хворих із таким же рівнем білірубінемії і більшим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високий. Це вимагало, окрім запропонованої медикamentозної корекції в попередньому об'ємі, виконання двоетапного операційного втручання.

ВИСНОВКИ 1. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому усім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (окрім гострої з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому післяопераційному періодах рекомендовано застосовувати в комплексній терапії L-arginini hydrochloridum 100 мл розчину (4,2 г аргініну гідрохлориду) на добу.

2. При визначенні алгоритму вибору лікувальної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю слід враховувати тривалість жовтяничного періоду, прогноз ризику печінкової недостатності за показником L-FABP. Отже, на першу післяопераційну добу в пацієнтів із гострою ОЖ з середнім та високим ризиком ПН доза аргініну становить 4,2–6,3 г (100–150 мл) на добу відповідно. У хворих на підгостру ОЖ з високим ризиком ПН показане введення препарату в дозі 6,3 г в першу післяопераційну добу, а при рівні білірубінемії понад 300 ммоль/л доза препарату в цей же період збільшується до 8,4 г (200,0). Пацієнтам з хронічною ОЖ в загальній схемі на першу післяопераційну добу доза аргініну становить 8,4 г.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Миниинвазивная хирургия обтурационной желтухи / М. Е. Ничитайло, П. В. Огородник, В. В. Беляев [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 47.

2. Шевчук М. Г. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці : монографія / М. Г. Шевчук, О. Л. Ткачук, І. М. Шевчук. – Івано-Франківськ : Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету, 2006. – 212 с.
3. Ковальчук Л. Я. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максимлюк, І. І. Смачило // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 43–44.
4. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М. В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
5. Дзюбановський І. Я. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці / І. Я. Дзюбановський, І. І. Смачило // Здобутки клінічної та експериментальної медицини (збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 76–78.
6. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Журн. АМН України, 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.

Отримано 15.03.13

УДК 616. 72 – 009. 12 – 071.3

©М. Д. Процайло

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

МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ СУГЛОБОВИХ КОНТРАКТУР

МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ СУГЛОБОВИХ КОНТРАКТУР – Запропонований математичний метод значно спрощує визначення кількості комбінованих контрактур у будь-якому суглобі серед величезної різноманітності її клінічних форм.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУСТАВНЫХ КОНТРАКТУР – Представленный математический метод значительно упрощает определение количества комбинированных контрактур в любом суставе среди множества ее клинических форм.

WAY FOR DETERMINING ARTICULAR CONTRACTURES – Presented mathematical way greatly simplifies the determination of the number of combined joint contractures in any of its many clinical forms.

Ключові слова: контрактура, математичний спосіб, суглоб.

Ключевые слова: контрактура, математический способ, сустав.

Key words: contractures, mathematical way, joint.

ВСТУП Величезна кількість клінічних форм комбінованих контрактур викликає великі труднощі серед їх діагностики, підрахунку та правильної класифікації. Запропоновані відомі способи розпізнавання контрактур носять описовий характер і не відповідають сучасним вимогам [1, 2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для реалізації поставленої мети запропоновано метод кількісного математичного аналізу комбінованих контрактур у будь-якому суглобі. Для підрахунку кількості комбінованих кон-

трактур у суглобі зручно застосовувати математичну формулу: $A=2 \times 3 \times 4 \times 5 \times 6$, де

A – кількість комбінованих контрактур, 2-3-4-5-6 – кількість обмежувальних рухів, x – знак множення. Наприклад, при обмеженні 2 типів рухів, максимальна кількість комбінованих контрактур $A=2$. При обмеженні 3 типів рухів, відповідно $A=2 \times 3 = 6$. При обмеженні 4 типів рухів $A = 2 \times 3 \times 4 = 24$, 5 рухів – $A=2 \times 3 \times 4 \times 5 = 120$ (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Контрактура (лат. “contracture” – стягання, звуження) – активне та пасивне обмеження рухів у суглобі. Якщо суглоб перебуває у положенні згинання, контрактуру називають згинальною, якщо в положенні розгинання – розгинальною, приведення – приведеною, відведення – відведеною, ротації – ротаційною. В тих суглобах, у яких можливо два рухи, спостерігають чотири типи контрактур. Так, у колінному суглобі можливе згинання та розгинання. При обмеженні розгинання має місце згинальна контрактура колінного суглоба, при обмеженні згинання – розгинальна. Якщо обмежене згинання та розгинання, то можна спостерігати згинально-розгинальну та розгинально-згинальні контрактури колінного суглоба. На перше місце ставимо назву тієї контрактури, що переважає.

Найбільшу кількість контрактур спостерігають у суглобах, що мають сферичну поверхню – плечово-

Таблиця 1*

№ з/п	Варіанти комбінованих контрактур при обмеженні 5 рухів				
1	1-2-3-4-5	2-1-3-4-5	3-1-2-4-5	4-1-2-3-5	5-1-2-3-4
	1-2-3-5-4	2-1-3-4-5	3-1-2-5-4	4-1-2-5-3	5-1-2-4-3
	1-2-4-3-5	2-1-4-3-5	3-1-4-2-5	4-1-3-2-5	5-1-3-2-4
	1-2-4-5-3	2-1-4-5-3	3-1-4-5-2	4-1-3-5-2	5-1-3-4-2
	1-2-5-3-4	2-1-5-3-4	3-1-5-2-4	4-1-5-2-3	5-1-4-2-3
	1-2-5-4-3	2-1-5-4-3	3-1-5-4-2	4-1-5-3-2	5-1-4-3-2
2	1-3-2-4-5	2-3-1-4-5	3-2-1-4-5	4-2-1-3-5	5-2-1-3-4
	1-3-2-5-4	2-3-1-5-4	3-2-1-5-4	4-2-1-5-3	5-2-1-4-3
	1-3-4-2-5	2-3-4-1-5	3-2-4-1-5	4-2-3-1-5	5-2-3-1-4
	1-3-4-5-2	2-3-4-5-1	3-2-4-5-1	4-2-3-5-1	5-2-3-4-1
	1-3-5-2-4	2-3-5-1-4	3-2-5-1-4	4-2-5-1-3	5-2-4-1-2
	1-3-5-4-2	2-3-5-4-1	3-2-5-4-1	4-2-5-3-1	5-2-4-2-1
3	1-4-2-3-5	2-4-1-3-5	3-4-1-2-5	4-3-1-2-5	5-3-1-2-4
	1-4-2-5-3	2-4-1-5-3	3-4-1-5-2	4-3-1-5-2	5-3-1-2-4
	1-4-3-2-5	2-4-3-1-5	3-4-2-1-5	4-3-2-1-5	5-3-2-1-4
	1-4-3-5-2	2-4-3-5-1	3-4-2-5-1	4-3-2-5-1	5-3-2-4-1
	1-4-5-2-4	2-4-5-1-3	3-4-5-1-2	4-3-5-1-2	5-3-4-1-2
	1-4-5-4-2	2-4-5-3-1	3-4-5-2-1	4-3-5-2-1	5-3-4-2-1
4	1-5-2-3-4	2-5-1-3-4	3-5-2-1-4	4-5-2-3-4	5-4-1-2-3
	1-5-2-4-3	2-5-1-4-3	3-5-2-4-1	4-5-2-4-3	5-4-1-3-2
	1-5-3-2-4	2-5-3-1-4	3-5-3-1-2	4-5-3-2-4	5-4-2-1-3
	1-5-3-4-2	2-5-3-4-1	3-5-3-2-1	4-5-3-4-2	5-4-2-3-1
	1-5-4-2-3	2-5-4-1-3	3-5-4-1-2	4-5-4-2-3	5-4-3-1-2
	1-5-4-3-2	2-5-4-3-1	3-5-4-2-1	4-5-4-3-2	5-4-3-2-1
	24	24	24	24	24
Всього	120				

Примітка. * – цифрами позначено контрактури: 1 – згинальна, 2 – розгинальна, 3 – приведена, 4 – відведена, 5 – внутрішньоротаційна, 6 – зовнішньоротаційна.

му, кульшовому. Оскільки у цих суглобах можливі рухи в трьох площинах, то і контрактури можливі саме у цих площинах. З метою спрощення та зручності кожну контрактуру умовно позначимо цифрами. Згинальна контрактура – 1, розгинальна – 2, приведена – 3, відведена – 4, внутрішньоротаційна – 5, зовнішньоротаційна – 6.

У сагітальній площині в плечовому суглобі можна виокремити 4 типи контрактур: а) 1; б) 2; в) 1, 2; г) 2, 1. У фронтальній площині: а) 3; б) 4; в) 3, 4; д) 4, 3. Навколо вісі тіла: а) 5; б) 6; в) 5, 6; г) 6, 5. Це – найпростіші клінічні випадки контрактур, які можна спостерігати у плечовому суглобі тільки в одній з площин. Великі труднощі трапляються при визначенні назви контрактур, коли обмеження рухів можливі у декількох або в усіх площинах руху плечового суглоба.

Розглянемо випадок, коли у хворого має місце обмеження таких рухів 1, 2, 3. Згідно з законами математики, ми отримаємо таку комбінацію цифр: а) 1, 2, 3; б) 1, 3, 2; в) 2, 1, 3; г) 2, 3, 1; д) 3, 1, 2; е) 3, 2, 1. Отже, можлива комбінація з 6 різноманітних контрактур. При обмеженні рухів 1, 2, 3, 4 спостерігають 24 типи комбінованих контрактур (табл. 2).

Максимальна кількість клінічних форм комбінованих контрактур у плечовому суглобі – 1926 (табл. 3). Якщо врахувати, що можливо також 6 простих контрактур у плечовому суглобі, то загальна кількість усіх контрактур – 1932.

Найчастіше контрактури є набутими. За причинними ознаками умовно виокремлюють контрактури: шкірні (післяопікаві), фасціальні, мускульні, сухожильні, кісткові, неврогенні, ішемічні, іммобілізаційні, професійні, комбіновані (шкірно-фасціальні). Артrogenні контрактури – зумовлені травмами та захворюваннями суглоба. Дерматогенні – виникають після термічних, хімічних опіків шкіри, стягування ділянки суглоба колоїдними рубцями. Міогенна – після захворювання (ішемія, міозит) або пошкодження м'язів. Сухожильна – розвивається після травми сухожильків з наступним утворенням рубцевих спайок, зрощень. Неврогенна – при м'яких та спастичних паралічах на ґрунті травми або запального процесу головного, спинного мозку, периферичних нервів, а також на тлі істерії. Професійні – тривалі, одноманітні рухи пальців кисті можуть зумовити професійний тендовагініт з наступним формуванням контрактур, що часто спостерігають у піаністів, скрипалів, друкарів, малярів, комп'ютерних програмістів.

Таблиця 2*

№ з/п	Варіанти комбінованих контрактур при обмеженні 4 рухів			
1	1-2-3-4	2-1-3-4	3-1-2-4	4-1-2-3
	1-2-4-3	2-1-4-3	3-1-4-2	4-1-3-2
2	1-3-2-4	2-3-1-4	3-2-1-4	4-2-1-3
	1-3-4-2	2-3-4-1	3-2-4-1	4-2-3-1
3	1-4-2-3	2-4-1-3	3-4-1-2	4-3-1-2
	1-4-3-2	2-4-3-1	3-4-2-1	4-3-2-1
	6	6	6	6
Всього	24			

Примітка. * – цифрами позначено контрактури: 1 – згинальна, 2 – розгинальна, 3 – приведена, 4 – відведена, 5 – внутрішньоротаційна, 6 – зовнішньоротаційна.

Таблиця 3*

№ з/п	Варіанти комбінованих контрактур залежно від кількості (2-3-4-5-6) обмежених рухів у плечовому суглобі				
	2	3	4	5	6
1	1-2	1-2-3	1-2-3-4	1-2-3-4-5	1-2-3-4-5-6
2	1-3	1-2-4	1-2-3-5	1-2-3-4-6	
3	1-4	1-2-5	1-2-3-6	1-2-3-5-6	
4	1-5	1-2-6	1-2-4-5	1-2-4-5-6	
5	1-6	1-3-4	1-2-4-6	1-3-4-5-6	
6	2-3	1-3-5	1-2-5-6	2-3-4-5-6	
7	2-4	1-3-6	1-3-2-5		
8	2-5	1-4-5	1-3-2-6		
9	2-6	1-4-6	1-3-4-5		
10	3-4	1-5-6	1-3-4-6		
11	3-5	2-3-4	1-3-5-6		
12	3-6	2-3-5	1-4-3-5		
13	4-5	2-3-6	1-4-3-6		
14	4-6	2-4-5	1-4-5-6		
15	5-6	2-4-6			
16		2-5-6			
17		3-4-5			
18		3-4-6			
19		3-5-6			
20		4-5-6			
	15x2=30	20x6=120	14x24=336	6x120=720	720
Всього	1926				

Примітка. * – цифрами позначено контрактури: 1 – згинальна, 2 – розгинальна, 3 – приведена, 4 – відведена, 5 – внутрішньоротаційна, 6 – зовнішньоротаційна. Наприклад: 1-2 – згинально-розгинальна контрактура; 2-1 – розгинально-згинальна контрактура.

За функціональною придатністю контрактури поділяють на функціонально вигідні та функціонально не вигідні.

Отже, при наявності величезної різноманітності контрактур суглобів доцільно визначити три моменти: 1. Вказати основну причину контрактури. 2. Назвати контрактуру за її положенням. 3. Визначити функціональну придатність контрактури. Після назви кожної контрактури необхідно вказати її величину в градусах.

Наприклад: шкірно-сухожильна, згинально-розги-
нальна (100°/0/10°) контрактура правого ліктьового
суглоба у функціонально-вигідному положенні.

Інколи контрактури мають окремі клінічні назви:
контрактура Дюпюїтрена (с. Dupuytren), ішемічна кон-
трактура Фолькмана (с. Volkmann), м'язова кривошия,

природжена та набута клишоногість, дисплазія куль-
шових суглобів, артрогрипоз [3].

ВИСНОВОК На основі запропонованого матема-
тичного методу можна точно визначити кількість ком-
бінованих контрактур у будь-якому суглобі, вказавши
їх величину, причину та функціональну придатність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верещагин С. И. Ошибки и осложнения при лечении де-
тей с врожденной косолапостью по методу Понсети : зб. наук.
праць VІХ з'їзду ортоп.-травм. України. – Дніпропетровськ,
2010. – С . 484.
2. <http://www.minclinic.ru/connecting/contractura.html> //
Контрактура сустава – клиника малоинвазивной нейрохи-
рургии. – 2012.
3. Симон Р. Р. Неотложная ортопедия. Конечности ; Пер. с
англ. / Р. Р. Симон, С. Дж. Кенингекнехт. – М. : Медицина,
1998. – 624 с.

Отримано 17.01.13

УДК 616–001.3/6–06:616–002.3–4

©С. О. Гур'єв¹, П. В. Танасієнко¹, А. І. Цвях²**ДЗ “Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України”¹****КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”²****ІНФЕКЦІЙНІ УСКОПЛЕННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІСИСТЕМНИМИ ТА ПОЛІОРГАННИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ**

ІНФЕКЦІЙНІ УСКОПЛЕННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІСИСТЕМНИМИ ТА ПОЛІОРГАННИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ – У статті йде мова про особливості клініко-епідеміологічної характеристики в постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми. Опираючись на проведені дослідження, встановлено вікові особливості постраждалих. Структура та поділ інфекційних ускладнень серед тих, хто одужав, чи помер, є дещо різними. Основною когортою серед постраждалих з інфекційними ускладненнями при політравмі є особи працездатного віку, що підкреслює важливість подальших досліджень даної проблеми. Проведено аналіз клініко-нозологічної характеристики ускладнень політравми. Виявлено, що в обох групах спостереження превалюють ускладнення з боку дихальної системи. Клініко-нозологічна картина інфекційних ускладнень у постраждалих, які померли, або вижили, відрізняється і має свої особливості.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИСИСТЕМНЫМИ И ПОЛИОРГАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ – В статье речь идет об особенностях клинико-эпидемиологической характеристики у пострадавших с полисистемными и полиорганными повреждениями. Согласно проведенным исследованиям установлены возрастные особенности пострадавших. Структура и распределение инфекционных осложнений среди выздоровевших и умерших несколько отличается. Основной когортой среди пострадавших с инфекционными осложнениями политравмы являются люди трудоспособного возраста, что подчеркивает важность последующих исследований данной проблемы. Проведен анализ клинико-нозологической характеристики осложнений политравмы. Выявлено, что в обеих группах наблюдения преобладают пострадавшие с осложнениями дыхательной системы. Клинико-нозологическая характеристика инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой в группах выживших и умерших отличается и имеет свои особенности.

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN VICTIMS WITH POLYSYSTEM AND POLYORGAN DAMAGES – The article adduces the special features of the clinical-epidemiological characteristic in victims with polysystem and polyorgan damages. According to the conducted researches age peculiarities of victims are established. The structure and distribution of infectious complications among the healthy and died victims differs a little. The main cohort among victims with infectious complications of a polytrauma are people of able-bodied age that emphasizes importance of the subsequent researches of this problem. The analysis of the clinical-nosological characteristic of complications of a polytrauma is carried out. It is revealed that in both groups of supervision victims with complications of respiratory system prevail. The clinical-nosological characteristic of infectious complications in victims with a polytrauma in groups of the survived and died differs and has its peculiarities.

Ключові слова: політравма, постраждалі, інфекційні ускладнення.

Ключевые слова: политравма, пострадавшие, инфекционные осложнения.

Key words: polytrauma, victims, infectious complications.

ВСТУП Останні десятиліття характеризуються значним ростом травматизму і летальності від наслідків політравми. Причинами цього є розвиток наукового

прогресу, поширення війн та локальних конфліктів, збільшення дорожньо-транспортних пригод. Так, щорічно у світі від травм та їх наслідків втрачають життя близько 9 млн людей (M. Frink, 2009). У Росії трапляється близько 170 тис. дорожньо-транспортних пригод, в яких отримують травми 225 тис. і помирають 34 тис. чоловік (В. В. Агаджанян, 2004). Смертність від травм в Україні залишається надзвичайно високою, може коливатись від 10,2 до 80,4 % і, порівняно зі США, є в 5 разів вищою. За останні 20 років смертність серед населення України внаслідок травм збільшилася на 38,7 % і у 1990 році становила 135,5 на 100 тис. населення, у 2001 – 184,1 на 100 тис. населення (С. Е. Гур'єв, 2010).

Сполученим травматичним пошкодженням та політравмі притаманні висока шокогенність, коли запускається синдром взаємного обтяження пошкоджень і починається розвиток ранніх інфекційних ускладнень, які в гострому періоді травматичної хвороби призводять до критичного стану і викликають високий ризик смерті постраждалого. Важливою особливістю інфекцій, що супроводжують політравму, є збудники, які відрізняються резистентністю до антибактеріальних препаратів традиційної емпіричної терапії позаликарняних інфекцій. У даний час виділяють близько 30 нозологічних форм інфекційних ускладнень політравми, однак найбільшу загрозу для життя постраждалих представляють нозокоміальна пневмонія, особливо пов'язана зі штучною вентиляцією легень та ангіогенні (сепсис, септичний шок) інфекції. За даними V. Dzura та співавт. (2007), висока частота нозокоміальних інфекцій серед постраждалих з політравмою та оцінкою за шкалою APACHE II більше 15 балів призводить в 33–70 % до смерті.

Висока частота розвитку інфекційних ускладнень у постраждалих з політравмою, великі цифри летальності та неадекватні результати лікування спонукали нас до виконання даного дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для виконання нашого дослідження ми проаналізували лікування 386 постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми, які знаходились на стаціонарному лікуванні в одній столичній та одній регіональній лікарнях у 2008–2010 роках. Було вивчено карти стаціонарних хворих, супровідні листи швидкої допомоги, журнали приймального відділення, дані правоохоронних органів. Масив спостереження було поділено на 2 групи, до першої групи ми віднесли 272 постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми, лікування яких закінчилось випискою зі стаціонару, до другої групи – 114 постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми, лікування яких закінчилось летальним випадком. Результати фактичного матеріалу були піддані аналізу відповідно до вимог доказової медицини, методами

статистичної обробки в контрольованих рандомізованих групах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У дослідження включено 275 (71,24 %) чоловіків, 111 (28,76 %) жінок. Серед постраждалих, які одужали, в першій групі було 193 (70,95 %) чоловіків, жінок – 79 (29,05 %). В другій групі чоловіків було 82 (71,92 %), жінок – 32 (29,08 %). Аналізуючи наведені дані, можна стверджувати, що у чоловіки майже в 2,5 раза частіше виникають інфекційні ускладнення політравми. Це пов'язано з більшою вірогідністю отримання та більшою тяжкістю політравми у чоловіків.

Аналіз вікової структури постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми представлено у таблиці 1.

Аналізуючи дані таблиці 1, ми прийшли до висновку, що в першій групі перше та друге рангові місця займають вікові категорії 21–30 та 31–40 років. Дещо інші дані в другій групі, де перші рангові місця займають вікові групи 31–40 та 51–60. Потрібно відмітити, що в загальному дані відповідають даним першої групи. Третє та четверте рангові місця в першій групі займають вікові категорії 41–50 та 51–60 років. Подібна картина, але зі зміною рангових місць між собою в загальній кількості. В другій групі третє рангове місце займає вікова категорія 61–70 років, що вказує на зменшення захисних засобів організму в похилому віці. Останні рангові місця в першій групі та в загальному займають вікові групи 61–70, і 71, та ≤ 20 років. У другій групі п'яте рангове місце займає група 21–30 років, яка лідирує в першій групі та в загальній кількості. Останні рангові місця займають вікові категорії ≥ 71 та ≤ 20 років, що аналогічні з іншими групами.

Цікавим є той факт, що серед постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми осіб працездатного віку (18–60 років) було в першій групі 83,08 %, в другій групі – 75,43 %, в загальній масі – 81,08 %.

Серед загальної маси одне ускладнення мали 233 постраждалих, що становить 60,68 %. Два ускладнення розвинулись у 108 пацієнтів (28,12 %), три діагностовано у 32 постраждалих (8,33 %), чотири ускладнення – 9 постраждалих (2,34 %), п'ять ускладнень – 2 пацієнтів (0,52 %).

У першій групі одне ускладнення отримали 176 постраждалих, що становить 64,07 %. Два ускладнення мали 66 пацієнтів (24,26 %), три – 29 постраждалих (10,66 %), чотири відповідно 1 постраждалий (0,37 %). П'ять ускладнень не відмічено в жодного постраждалого.

У другій групі розподіл структури ускладнень виглядав таким чином: одне ускладнення мали 49 постражда-

лих (42,98 %), два ускладнення діагностовано у 24 постраждалих (21,05 %), три – у 29 постраждалих (25,44 %), чотири – 10 постраждалих (8,77 %), п'ять – у 1 постраждалого (0,88 %). В структурі ускладнень політравми домінують ускладнення з боку дихальної системи.

У загальному в 205 постраждалих (53,38 %) констатовано ускладнення з боку дихальної системи. До них віднесено пневмонію, бронхіт та плеврит. У 58 постраждалих діагностовано ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (15,1 %). До цієї групи ми віднесли перитоніт, панкреатит, нагноєння заочеревинної гематоми та інших внутрішньочеревних гематом. У 46 постраждалих домінують ускладнення черепно-мозкової системи (11,98 %), до яких ми віднесли менінгоенцефаліт, гнійні внутрішньочерепні гематоми, фронтит, гайморит, отит. 39 постраждалих (10,15 %) мали ускладнення, пов'язані з кістково-м'язовою системою. До них віднесено остеомієліт, гострі артрити, нагноєння м'яких тканин.

Ускладнення з боку сечостатевої системи відмічено у 20 постраждалих (5,21 %), до яких віднесено цистит, уретрит, пієлонефрит, нагноєння паравезикальної гематоми. Серед ангінальних ускладнень ми виділяли флебіт кубітальних та магістральних судин, ангінальний сепсис. Такі ускладнення зустрічались у 16 постраждалих (4,16 %).

У першій групі клініко-нозологічний розподіл ускладнень політравми виглядав так: ускладнення з боку дихальної системи відмічено у 140 (51,47 %) постраждалих, ускладнення з боку ШКТ було констатовано у 34 (12,5 %) постраждалих, у 16 (5,58 %) постраждалих відмічали ускладнення політравми, пов'язані черепно-мозковою системою, з боку опорно-рухового апарату ускладнення відмічали у 33 постраждалих, що становило 12,13 % від кількості першої групи, у 13 (4,77 %) постраждалих діагностовано ускладнення, пов'язані з сечостатевою системою, а у 14 (5,15 %) постраждалих – ангінальні ускладнення.

В другій групі розподіл постраждалих з ускладненою політравмою виглядав таким чином: ускладнення з боку дихальної системи відмічали у 65 постраждалих, що становить (58,03 %), ускладнення з боку ШКТ діагностовано у 24 (21,42 %) постраждалих, у 30 (26,78 %) постраждалих домінували ускладнення ЧМТ, ускладнення з боку опорно-рухового апарату відмічено у 6 постраждалих, що становить 5,35 % від кількості другої групи, у 7 (6,25 %) постраждалих діагностовано ускладнення сечостатевої системи, а в 2 (1,78 %) постраждалих відмічали ангінальні ускладнення.

Поділ контингенту постраждалих з ускладненнями політравми представлено в таблиці 2.

Таблиця 1. Аналіз поділу постраждалих за віковими групами

Вікова група, роки	Ті, хто одужав		Померлі		Загальна кількість	
	питома вага (%)	ранг	питома вага (%)	ранг	питома вага (%)	ранг
До 20	8,45	6	4,38	7	7,25	7
21–30	28,31	1	13,16	5	24,09	1
31–40	20,59	2	22,81	1	21,24	2
41–50	13,23	3	14,91	4	13,73	4
51–60	12,5	4	20,17	2	14,77	3
61–70	9,56	5	16,66	3	11,66	5
Більше 71	7,36	7	7,89	6	7,51	6
Всього	100	–	100	–	100	–

Таблиця 2. Поділ контингенту постраждалих з ускладненнями політравми

Ускладнення	Кількість дослідження								
	загальна кількість, абс. число	загальна кількість, масив %	ранг	перша група, абс.число	перша група, %	ранг	друга група, абс. число	друга група, %	ранг
Дихальна система	205	53,38	1	140	51,47	1	65	58,03	1
Шлунково-кишковий тракт	58	15,1	2	34	12,5	2	24	21,42	3
Черепно-мозкова система	46	11,98	3	16	5,58	4	30	26,78	2
Опорно-руховий апарат	39	10,15	4	33	12,13	3	6	5,35	5
Сечостатева система	20	5,21	5	13	4,77	6	7	6,25	4
Судинна система	16	4,16	6	14	5,15	5	2	1,78	6

Аналізуючи дані таблиці 2, ми прийшли до висновку, що поділ постраждалих з ускладненнями політравми є дещо різним як в загальному, так і в групах спостереження. Так, на першому ранговому місці в загальній кількості й в обох групах спостереження були ускладнення з боку дихальної системи. Рівень їх дещо вищий у другій групі, що пояснюється підсиленням тяжкості травми у постраждалих. На другому ранговому місці в загальному і в першій групі посідають ускладнення з боку ШКТ, а в другій групі – ускладнення з боку черепно-мозкової системи. В другій групі вони зустрічаються майже в 5 разів частіше, що і зумовило таку позицію. В загальній кількості третє рангове місце займають ускладнення з боку черепно-мозкової системи, тоді ж, як у першій групі ці ускладнення зустрічаються значно рідше і займають четверте рангове місце. Четверте рангове місце в загальному займають ускладнення з боку опорно-рухового апарату, але в першій групі ці ускладнення займають третє рангове місце, і зустрічаються в 2 рази частіше, ніж в другій групі, де вони займають п'яте рангове місце. На п'ятому ранговому місці ускладнення з боку сечостатевої системи, які зустрічаються майже з однаковою частотою в загальному масиві та в групах спостереження, але в першій групі вони спостерігаються рідше, ніж ангінальні ускладнення, і займають шосте рангове місце. На шостому ранговому місці ангінальні ускладнення, але якщо в загальному та в першій групі показники мають невеликі коливання, то в другій групі ці ускладнення зустрічаються значно рідше.

ВИСНОВКИ 1. Інфекційні ускладнення у постраждалих з політравмою є актуальною медичною проблемою, що потребує подальшого наукового пошуку.

2. Серед постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми переважають особи працездатного віку.

3. У постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми превалюють ускладнення з боку дихальної системи, а саме: нозокоміальна пневмонія, бронхіт, плеврит, емпієма плеври, які зустрічаються більш ніж в половині випадків.

4. У постраждалих, які вижили, та тих, хто помер, відмічається різна клініко-нозологічна картина ускладнень, що, у свою чергу, впливає на результат лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян В. В. Организация специализированной медицинской помощи пострадавшим с политравмой / В. В. Агаджанян, Е. П. Родионов : матер. I Всерос. научн.-практич. конференции "Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения". – 2004. – С. 5–6.
2. Клинико-организационные принципы, основы и критерии системы оказания медицинской помощи пострадавшим с травматическими повреждениями / С. Е. Гурьев, Н. И. Березка, С. Д. Шишук, А. С. Соловьев // Травма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 133–140.
3. Infectious complications of surgically treated musculoskeletal injuries: review of risk factors and etiological agents in years 2000–2005 / V. Dzupa, O. Dzipova, E. Bendova [et al.] // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. – 2007. – Vol. 13(6). – P. 242–247.
4. Polytrauma management - a single centre experience. / M. Frink, C. Zeckey, P. Mommsen // Injury. – 2009. – Vol. 40, Suppl. 4. – P. 5–11.

Отримано 18.03.13

СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

СТАН КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК – Статтю присвячено вивченню кисневого балансу в пацієнтів після реконструктивних операцій з приводу облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок. Доведено доцільність застосування гіпербаричної оксигенації в комплексному лікуванні у відповідного контингенту пацієнтів.

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ – Статья посвящена изучению кислородного баланса у пациентов после реконструктивных операций по поводу облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Доказана целесообразность применения гипербарической оксигенации в комплексном лечении соответствующего контингента пациентов.

OXYGEN HOMEOSTASIS BALANCE IN PATIENTS AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS CAUSED BY OBLITERATION OF ARTERIES OF LOWER EXTREMITIES – The article is devoted to the investigation of oxygen balance of patients with obliteration of arteries of lower extremities after reconstructive operations. The results of work are the once more evidence of use of hyper baric oxygenation in complex treatment of these patients.

Ключові слова: облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок, кисневий обмін, гіпербарична оксигенація.

Ключевые слова: облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, обмен кислорода, гипербарическая оксигенация.

Key words: obliteration of arteries of lower extremities, oxygen exchange, hyperbaric oxygenation.

ВСТУП Облітеруючі ураження судин кінцівок – група захворювань кровоносних і лімфатичних судин кінцівок; характеризуються звуженням просвітів судин аж до повної облітерації (оклюзії) і супроводжуються різними ступенями порушення кровообігу й лімфообігу в кінцівках. У пацієнтів з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок відмічають порушення регіонарного та часто загального кисневого балансу. Тому після реконструктивних операцій на артеріях у комплекс загальних принципів інтенсивної терапії тканинної гіпоксії (стабілізація перфузійного тиску, оптимізація реологічних властивостей крові, нормалізація метаболічних процесів тканин тощо) доцільно включати сеанси гіпербаричної оксигенації (ГБО).

Питання дослідження стану кисневого балансу в таких хворих є досить актуальним, оскільки отримані результати дадуть можливість оптимізувати режими проведення гіпербаричної оксигенації для отримання максимального терапевтичного ефекту [1, 2].

Метою даного дослідження було вивчити стан обміну кисню у хворих на облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок, які перенесли реконструктивні операції через добу після проведення п'яти сеансів гіпербаричної оксигенації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 14 пацієнтів із облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок, які перенесли реконструктивні операції на артеріях, віком від 53 до 72 років. Усі особи курили і мали супутнє хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) II стадії у фазі ремісії. У відновному післяопераційному періоді на тлі стандартного протокольного лікування хворим проводили п'ять сеансів ГБО через день під тиском 1,5 атм., експозицією 45 хв [1].

Через 24 год після операції та через 24 год після останнього сеансу ГБО хворих обстежували за допомогою оксиметрії (оксиметром “Unistat”) [3], тетрапольної реографії [4]. Парціальний тиск кисню в артеріальній крові визначали за допомогою полярографа LP7e [5, 6]. На основі даних оксиметрії та показника хвилинного об'єму крові, визначеного реографічно, вираховували величини доставки (DO_2), споживання (VO_2) кисню організмом [3], величину внутрішньолегового шунтування крові U [7]. Для комплексної оцінки кисневого гомеостазу використовували розроблену нами методику [8]. При цьому вираховували ІПКН – інтегральний показник кисневої недостатності, СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, СГГ – ступінь гемічної гіпоксії, СЦГ – ступінь циркуляторної гіпоксії.

Для контролю було оцінено відповідні показники у 15 здорових чоловіків віком від 50 до 70 років. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета програм “STATISTIKA” [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми спостерігали достовірну різницю між деякими величинами обміну кисню у досліджуваних пацієнтів по відношенню до таких у здорових осіб (табл. 1). Зокрема, величина внутрішньолегового шунтування крові у хворих осіб була в 1,7 раза більшою ($p < 0,001$), а СЛГ – у 1,6 раза вищим ($p < 0,001$) порівняно з даними здорових осіб (табл. 1). Такі зміни можна пояснити насамперед тим, що всі пацієнти мали супутнє ХОЗЛ. Менше значення СЦГ у хворих пояснюється компенсаторною гіперфункцією серцевого м'яза у відповідь на гіпоксію, що є першою захисною реакцією організму [3].

Включення в післяопераційну терапію сеансів ГБО викликало позитивні зміни кисневого балансу в обстеженого контингенту хворих. Зокрема, зменшувався ступінь легеневої гіпоксії в 1,88 раза ($p < 0,001$). Сповільнювалась частота серцевих скорочень, на тлі якої ступінь циркуляторної гіпоксії зменшувався вдвічі ($p < 0,001$). В 2,3 раза ($p < 0,001$) зменшувалось внутрішньолегове шунтування крові. До рівня показників, які визначали у здорових осіб, змінювалися DO_2 , VO_2 , $раО_2$.

Отримані зміни показників обміну кисню супроводжувались покращенням загального та локального стану хворих.

Таким чином, отримані результати ще раз підтверджують необхідність включення гіпербаричної окси-

Таблиця 1. Показники кисневого гомеостазу в пацієнтів із облітеруючими захворюваннями нижніх кінцівок, які перенесли реконструктивні операції на артеріях через добу після проведення п'яти сеансів гіпербаричної оксигенації

Досліджуваний параметр	Здорові особи	Пацієнти з облітеруючими захворюваннями нижніх кінцівок	
		вихідні дані	ГБО, 5 сеансів
SaO ₂ , %	96,6±0,3	92,6±2,6*	95,4±1,6**
DO ₂ , мл/хв/м ²	619,37±2,8	529,1±7,5*	632,4±4,05* **
VO ₂ , мл/хв/ м ²	141,7±0,42	171,2±5,8*	166,4±4,9*
У, л/хв	0,11±0,01	0,28±0,02*	0,12±0,02 **
раО ₂ , мм рт. ст.	85,2±1,4	82,6±1,1	88,6±1,6**
ІПКН, %	0,37±0,01	0,55±0,02*	0,35±0,02 **
СЦГ, %	0,0100±0,0004	-0,04±0,0030*	-0,010±0,0004** **
СГГ, %	0,10±0,05	0,10±0,01	0,10±0,01
СЛГ, %	0,260±0,004	0,490±0,010 *	0,280±0,007 **

Примітки: 1) * – результати достовірні (p<0,001) по відношенню до здорових осіб;

2)** – результати достовірні (p<0,001) по відношенню до вихідних даних.

генації в програму інтенсивної терапії хворих на облітеруючі захворювання нижніх кінцівок, які перенесли реконструктивні операції на артеріях.

ВИСНОВОК 1. Включення в інтенсивну терапію пацієнтів із облітеруючими захворюваннями нижніх кінцівок, які перенесли реконструктивні операції на артеріях, гіпербаричної оксигенації в кількості 5 сеансів під тиском 1,5 атм. протягом 45 хв кожний призводить до суттєвого достовірного покращення кисневого балансу організму, що є ще одним із підтверджень необхідності включення гіпербаричної оксигенації в схеми післяопераційної інтенсивної терапії відповідного контингенту хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Руководство по гипербарической оксигенации / под ред. С. Н. Ефуни. – М. : Медицина. – 1996. – 416 с.
2. Гипербарическая фармакология: фармакология гипероксических состояний / под ред. Е. А. Мухина. – Кишинев. – 1995. – 117 с.

3. Марино П. Интенсивная терапия / пер. с англ. – М. : Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.

4. Брудная Е. М. Функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания. – К. : Здоров'я, 1975. – С. 95–183.

5. Березовский В. П. Напряжение кислорода как показатель функционального состояния тканей. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах / под ред. проф. Е. В. Колпакова. – К. : Наукова думка, 1978. – С. 218 – 235.

6. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах / под ред. В. А. Березовского. – К. : Наукова думка, 1968. – 302 с.

7. Утверидзе Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г. А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.

8. А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 Способ диагностики гипоксии / В. В. Гнатив, В. И. Лысенко (СССР). – Заявлено 16.02.88; Опубл. 30.08.91, Бюл. № 12. – 3 с.

9. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.

Отримано 10.04.13

ІНТОКСИКАЦІЙНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРОМУ СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО
КОРЕКЦІЇ

ІНТОКСИКАЦІЙНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРОМУ СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ – Метою роботи було дослідити інтоксикаційний синдром у хворих на гострий середній отит (ГСО) та запропонувати методи його корекції. Обстежено та проліковано 106 хворих із різними формами ГСО віком від 19 до 79 років, визначали: еритроцитарний індекс інтоксикації, молекули середньої маси, лейкоцитарний індекс інтоксикації. Вираженість синдрому залежала від клінічної форми захворювання. Різниця більшості показників ендогенної інтоксикації була достовірно нижчою у пацієнтів з катаральною формою ГСО, ніж у пацієнтів з гнійною формою ГСО ($p < 0,05$), а також нижчою, ніж у пацієнтів з ГСО, що ускладнився сенсоневральною приглухуватістю ($p < 0,01$). Після запропонованого нами комплексу лікувальних процедур вдалось зменшити інтоксикаційні явища з достовірною різницею лабораторних показників до та після лікування.

ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ – Целью работы было исследовать интоксикационный синдром у больных с острым средним отитом (ОСО) и предложить методы его коррекции. Обследовано и вылечено 106 больных различными формами ОСО в возрасте от 19 до 79 лет, определяли: эритроцитарный индекс интоксикации, молекулы средней массы, лейкоцитарный индекс интоксикации. Выраженность синдрома зависит от клинической формы заболевания. Разница большинства показателей эндогенной интоксикации была достоверно ниже у пациентов с катаральной формой ОСО, чем у больных с гнойной формой ($p < 0,05$), и достоверно меньше, чем у больных с ОСО, осложненным сенсоневральной тугоухостью ($p < 0,01$). После предложенного нами комплекса лечебных процедур удалось уменьшить интоксикационные явления с достоверной разницей лабораторных показателей до и после лечения.

INTOXICATION SYNDROME AT AN ACUTE OTITIS MEDIA AND WAYS OF ITS CORRECTION – The aim of the work was to investigate the intoxication syndrome in patients with an acute otitis media and suggest methods of its correction. 106 patients with various forms of an acute otitis media aged 19 to 79 years were examined and treated. Erythrocyte index of intoxication, molecules of the average weight, leukocyte index of intoxication were determined. The intensity of the syndrome depends on the clinical form of the disease. The difference of most indicators of endogenous intoxication was accurate in patients of the first and second ($p < 0,05$), as well as the first and third groups ($p < 0,01$). After the proposed complex of medical procedures the intoxication effects were reduced with the reliable difference of laboratory indices before and after treatment.

Ключові слова: інтоксикаційний синдром, гострий середній отит, дезінтоксикаційна терапія.

Ключевые слова: интоксикационный синдром, острый средний отит, дезинтоксикационная терапия.

Key words: intoxication syndrome, acute otitis media, desintoxication therapy.

ВСТУП Гострий середній отит (ГСО) є однією з частих патологій людського організму і займає 25–30 % усіх захворювань вуха. Збудниками захворювання може бути бактеріальна чи вірусна інфекція, а також їх поєднання [1], що проникає у середнє вухо переважно через слухову трубу.

У перебігу більшості запальних хвороб людини значне місце займає синдром інтоксикації (токсикоз) і ГСО тут не є виключенням. Джерелами ендогенної інтоксикації можуть бути вогнища запалення, зони ішемії чи деструкції тканин тощо [2, 3].

Пусковим механізмом виникнення інтоксикації слугують продуковані мікробними клітинами ендотоксини й екзотоксини. Специфічними мішенями для ендотоксинів слугують клітини сполучної тканини, макрофаги, нейтрофільні лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити тощо. Під впливом ендотоксинів вони починають продукувати цитокини та інші біологічно активні субстанції [4]. Тобто ендогенна інтоксикація – це не тільки мікробіологічний компонент запальної реакції, а біохімічна та імунологічна відповідь макроорганізму в межах розвитку запального процесу [5].

На початку запалення при ГСО відбувається локальне накопичення токсичних продуктів у порожнині середнього вуха. При безперервному вивільненні надмірної кількості ендотоксинів збудником ситуація втрачає локальний характер і поширюється за межі середнього вуха із запаленням на внутрішнє вухо. Клінічним проявом цього є поява високочастотного шуму у вусі та головокружіння. Воротами для проникнення інфекції є вікна лабіринту [6] та судинні взаємозв'язки системи внутрішнього і середнього вух [7, 8]. Перераховане вище зумовлює призначення додаткових лікувальних заходів для попередження подальшого проникнення токсину, а також ліквідації вже викликаних порушень у лабіринті.

Метою нашого дослідження було проаналізувати клінічні та параклінічні дані, отримані у хворих на ГСО. Дослідити інтоксикаційний синдром у пацієнтів із різними формами ГСО та запропонувати методи його корекції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на базі ЛОР-відділення комунального закладу Тернопільської обласної ради “Тернопільська університетська лікарня”, а також Тернопільської міської комунальної лікарні № 2 протягом 2010–2012 рр.

Ми обстежили та пролікували 106 хворих із різними формами ГСО віком від 19 до 79 років чоловічої (38) та жіночої (68) статі. Пацієнтів поділили на три групи: у першій групі було 32 (30,2 %) хворих на гострий катаральний середній отит, в другій – 43 (40,6 %) пацієнтів із гострим гнійним середнім отитом, в третій – 31 (29,2 %) хворий на гострий середній отит, ускладнений сенсоневральною приглухуватістю.

Діагноз виставляли на основі: скарг (біль у вусі та голові, зниження слуху, відчуття закладення і шуму у вусі, підвищення температури тіла); анамнезу захворювання; клінічної симптоматики (гіперемія, набряк та випинання барабанної перетинки різного ступеня, наявності виділень у зовнішньому слуховому ході), даних акуметрії, тональної порогової аудіометрії; отоаку-

стичної емісії; тимпанометрії; лабораторних та додаткових методів обстеження.

Для визначення ендогенної інтоксикації визначали декілька показників, а саме: еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ), молекули середньої маси (МСМ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). В основі методу визначення ЕІІ лежить адсорбувальна властивість еритроцитів, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [9]. Концентрацію МСМ визначали у сироватці крові за оптичною густиною при довжині хвилі спектрофотометра 254 і 280 нм. Вміст МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ виражали в одиницях екстинкції [10]. ЛІІ визначали методом Я. Я. Кальфа-Калифа, що слугує досить інформативним критерієм ступеня інтоксикації бактеріального та інтоксикаційного походження [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У всіх обстежених пацієнтів виявлено різного ступеня вираженості клінічні ознаки інтоксикаційного синдрому, які проявлялись загальною слабкістю, підвищенням температури, дратівливістю, порушенням сну, погіршенням апетиту, пітливістю, зниженням працездатності.

У 11 (34,4 %) пацієнтів першої групи на момент першого огляду принаймні один з показників перевищував норму і в середньому вони становили: ЛІІ – (1,31±0,41) од. (норма – 0,47 од.), МСМ₂₅₄ – (261,75±5,29) ум. од. (норма – 250 ум. од.), МСМ₂₈₀ – (312,52±6,73) ум. од. (норма – 300 ум. од.), ЕІІ – (31,54±1,16) % (норма – 27,9 %) (табл. 1).

У другій групі 41 хворий (95,3 %) мав показники вище норми, при цьому середні значення становили: ЛІІ – (4,62±1,12) од., МСМ₂₅₄ – (281,28±7,53) ум. од., МСМ₂₈₀ – (331,36±7,18) ум. од., ЕІІ – (35,43±1,55) % (табл. 1).

У третій групі в 30 (96,8 %) пацієнтів відмічено підвищення показників ендогенної інтоксикації, причому: ЛІІ – (5,34±1,13) од., МСМ₂₅₄ – (288,23±7,89) ум. од., МСМ₂₈₀ – (337,46±7,24) ум. од., ЕІІ – (37,64±1,91) % (табл. 1).

Загалом серед усіх груп обстежених явища ендогенної інтоксикації за показниками ЛІІ, МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЕІІ спостерігали у 82 (77,4 %) пацієнтів.

При порівнянні показників інтоксикації на момент першого огляду першої і другої груп обстежуваних достовірну різницю виявлено за показниками ЛІІ (p<0,01), МСМ₂₅₄ (p<0,05), ЕІІ (p<0,05). Порівняння першої і третьої груп обстежуваних виявило, що різниця була достовірною за всіма показниками: ЛІІ (p<0,01), МСМ₂₅₄ (p<0,01), МСМ₂₈₀ (p<0,05), ЕІІ (p<0,01).

Хворі першої групи отримували терапію протягом 7–10 діб, що включала засоби, які покращують дренажну функцію слухової труби (судиннозвужувальні краплі в ніс, секретолітики та мукорегулювальні препарати), при необхідності антибактеріальну терапію, загальнозміцнювальні препарати, вітамінотерапію, відповідно до протоколів надання допомоги хворим на ГСО [12, 13].

Пацієнти другої групи отримували аналогічну терапію, що також включала напівсинтетичні пеніциліни чи цефалоспорины II генерації протягом 5–7 днів, за відсутності ефекту протягом 2–3 діб – макроліди 7–10 днів, цефалоспорины III генерації 7–10 днів), дезінтоксикаційну терапію (неогемодез по 100 або 200 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 2–3 діб, 5 % розчин глюкози 200–400 мл внутрішньовенно краплинно, до системи також додавали 1–3 мл 5 % розчину аскорбінової кислоти). При наявності ексудату в барабанній порожнині, чи вираженому больовому синдромі проводили тимпанопункцію та бактеріологічне дослідження отриманого патологічного вмісту чи змиву, а також промивали порожнину середнього вуха антисептичними розчинами та кортикостероїдами.

У третій групі пацієнтів проводили обов'язкову тимпанопункцію, призначали антибактеріальну, дезінтоксикаційну терапію, як і у пацієнтів другої групи, а також протиневритичне лікування, що передбачало внутрішньовенне струминне введення 40–60 мл ноотропілу впродовж 3–4 діб, дексаметазон внутрішньом'язово, починаючи з 24 мг зі зниженням дози кожні 2 дні, при курсі лікування 7–9 діб, бетатіс в дозі 16 мг тричі на добу протягом 1 місяця [14, 15]. У двох хворих (6,3 %) з тимпаногомамою типу С призначали відповідний комплекс лікувальних процедур, що включали катетеризацію слухових труб з введенням медикаментозних середників, а також пневмомасаж барабанних перетинок.

Всім пацієнтам на 7–10 добу після нормалізації отоскопічної картини для визначення функції середнього вуха проводили повторну аудіометрію, тимпанометрію, реєстрацію акустичного рефлексу, а також отоакустичну емісію продукту спотворення – для визначення функції завитка внутрішнього вуха.

При аналізі лабораторно-біохімічних показників після проведеного комплексу лікувальних процедур виявлено достовірне зниження показників ендогенної інтоксикації у першій групі лише за ЕІІ (p<0,05). Серед інших показників (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЛІІ) достовірної різниці не виявлено у зв'язку з слабо вираженим

Таблиця 1. Показники інтоксикаційного синдрому

	Групи пацієнтів										
	перша група				друга група				третья група		
	ЛІІ, од.	МСМ, ум. од.		ЕІІ, %	ЛІІ, од.	МСМ, ум. од.		ЕІІ, %	ЛІІ, од.	МСМ, ум. од.	
		254	280			254	280			254	280
До лікування	1,31±0,41	261,75±5,29	312,52±6,73	31,54±1,16	4,62±1,12 **	281,28±7,53*	331,36±7,18	35,43±1,55*	5,34±1,13**	288,23±7,89**	337,46±7,24*
Після 10-ти днів лікування ГСО	0,52±0,13	252,25±4,18	303,63±4,84	28,41±0,76*	1,56±0,57*	255,43±5,64**	304,51±4,65**	28,22±0,69**	1,45±0,68**	260,56±6,01**	308,57±5,02**

Примітка. ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації; МСМ (254,280) – молекули середньої маси, при довжині хвилі спектрофотометра 254 і 280 нм; ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації; * – p<0,05; ** – p<0,01.

інтоксикаційним синдромом на момент першого обстеження. В другій групі лікування дало позитивний результат, що відобразилося достовірною різницею показників ЛПІ ($p < 0,05$), MCM_{254} ($p < 0,01$), MCM_{280} ($p < 0,01$). Достовірну різницю всіх показників ендogenous інтоксикації (ЛПІ, MCM_{254} , MCM_{280} , ЕІІ) до і після лікування виявлено і в третій групі пацієнтів ($p < 0,01$) (табл. 1).

ВИСНОВКИ У 82 (77,4 %) хворих на гострий середній отит спостерігаються об'єктивні ознаки ендogenous інтоксикації (за показниками еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту молекул середньої маси та лейкоцитарний індекс інтоксикації). Причому в пацієнтів з катаральною формою ГСО вони достовірні нижчі, ніж у хворих з гнійною формою ($p < 0,05$) і у хворих з ГСО, ускладненим сенсоневральною приглухуватістю ($p < 0,01$).

У результаті лікування виявлено достовірне зниження показників ендogenous інтоксикації, серед них у пацієнтів з катаральною формою ГСО ЕІІ знизився з ($31,54 \pm 1,16$) до ($28,41 \pm 0,76$) ($p < 0,05$); у пацієнтів з ГГСО – ЛПІ з ($4,62 \pm 1,12$) до ($1,56 \pm 0,57$) ($p < 0,05$), MCM_{254} з ($281,28 \pm 7,53$) до ($255,43 \pm 5,64$) ($p < 0,01$), MCM_{280} з ($331,36 \pm 7,18$) до ($304,51 \pm 4,65$) ($p < 0,01$), ЕІІ з ($35,43 \pm 1,55$) до ($28,22 \pm 0,69$) і хворих на ГСО, ускладненим СНП, – ЛПІ з ($5,34 \pm 1,13$) до ($1,45 \pm 0,68$) ($p < 0,01$), MCM_{254} з ($288,23 \pm 7,89$) до ($260,56 \pm 6,01$) ($p < 0,01$), MCM_{280} з ($337,46 \pm 7,24$) до ($308,57 \pm 5,02$) ($p < 0,01$), ЕІІ з ($37,64 \pm 1,91$) % до ($29,24 \pm 0,87$) %.

Важливою умовою зниження інтоксикаційного синдрому є санація вогнища запалення, яку проводили методом тимпанопункції від надлишку продуктів нормального або порушеного обміну речовин і мікроорганізмів, а також адекватної антибактеріальної та дезінтоксикаційної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мітін Ю. В. Оториноларингологія : лекції. – К. : Фарм Арт, 2000. – 304 с.
2. Методи дослідження ендogenous інтоксикації організму : методичні рекомендації / [Андрейчин М. А., Бех М. Д., Дем'яненко В. В. та ін.]. – Київ, 1998. – 31с.
3. Дорохин К. М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 1. – С. 56–60.
4. Макарова Н. П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н. П. Макарова, И. Н. Коничева // Анестезиол. и реаниматол. – 1995. – № 6. – С. 4–6.
5. Гуменюк Н. И. Сравнительная эффективность неогемодеза сорбильакта и реосорбильакта в комплексной инфузионной дезинтоксикационной терапии / Н. И. Гуменюк // Семейная медицина. – 2004. – № 2. – С. 68–72.
6. Енин И. В. Патогенетические аспекты поражения улитки и реабилитация слуха при остром бредном отите : автореф. дисс. на соискании научн. степени канд. мед. наук / И. В. Енин. – М., 2009. – 20 с.
7. Покотиленько А. К. Поражение сосудов внутреннего уха и головного мозга при применении неомицина в эксперименте на животных / А. К. Покотиленько, А. А. Гюльхасян // Морфология. – Киев, 1975. – Вып. 2. – С. 139–141.
8. Левин В. Н. К морфологии сосудов среднего уха человека : в сб.: Морфологические основы микроциркуляции. – М., 1967. – № 2. – С. 144–152.
9. Способ диагностики эндогенной интоксикации / [А. А. Тогайбаев, А. В. Кургушкин, И. В. Рикун и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
10. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : метод. рекоменд. / [Габриэлян Н. Й., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. и др.]. – М., 1985.
11. Карабанов Г. Н. Использование лейкоцитарной формы крови для оценки тяжести интоксикации / Г. Н. Карабанов // Вестн. хирургии. – 1989. – № 4. – С. 146–149.
12. Pappas D.E., Hayden G.F., Hendley J.O. Acute otitis media: update on how and when to give antibiotics // Consultant. – 1996. – P. 721–728.
13. Наказ МОЗ України № 181 від 24.03.2009р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Отоларингологія" Збірник нормативних документів – К. : МНІАЦ медичної статистики МВЦ "Медінформ". – 2009. – 103 с.
14. Шидловська Т. В. Загальні принципи діагностики і лікування хворих з сенсоневральною приглухуватістю / Т. В. Шидловська, Т. А. Шидловська // Журн. Вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – № 4. – С. 2–16.
15. Комплексний підхід до лікування хворих з раптовою та гострою сенсоневральною приглухуватістю / Ю. О. Сушко, О. М. Борисенко, В. В. Гудков, Н. С. Міщанчук // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 5.

Отримано 22.02.13

ЗМІНИ ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНИХ ТА МІСЦЕВИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АЛЬВЕОЛІТ ЩЕЛЕП

ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІ ТА МІСЦЕВІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АЛЬВЕОЛІТ ЩЕЛЕП – Метою клінічного дослідження було вивчення особливостей проявів загальноклінічних та місцевих показників у хворих на альвеоліт щелеп. Вивчали динаміку при його різному лікуванні, ступені інтенсивності клінічних симптомів, оцінювали результати лікування. Зникнення больового симптому, запальних змін слизової оболонки навколо ямки зуба, очищення її від некротичних мас були швидшими в основній групі.

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ И МЕСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ НА АЛЬВЕОЛИТ ЧЕЛЮСТЕЙ – Целью клинического исследования стало изучение особенностей проявлений общеклинических и местных показателей у больных на альвеолит челюстей. Изучали динамику при его разном лечении, степени интенсивности клинических симптомов, оценивали результаты лечения. Исчезновение болевого симптома, воспалительных изменений слизистой оболочки вокруг лунки зуба, очищение ее от некротических масс были быстрее в основной группе.

CHANGES OF CLINIC AND LOCAL INDICES IN PATIENTS WITH JAWS' ALVEOLITIS – The aim of the clinical study was to investigate the peculiarities of clinical and local indices in patients with alveolitis of jaws. We studied the dynamics in its different treatment. The degree of intensity of clinical symptoms was assessed. The disappearance of pain symptoms, inflammatory changes of the mucous membrane around the hole of the tooth, cleaning hole of necrotic masses were faster in the main group.

Ключові слова: альвеоліт, загальноклінічні та місцеві показники, лікарська форма “Флупетсаль”.

Ключевые слова: альвеолит, общеклинические и местные показатели, лекарственная форма “Флупетсаль”.

Key words: alveolitis, general clinic and local indices, dosage form of “Flupetsal”.

ВСТУП За даними О. О. Тимофєєва та Д. В. Маланчука [1, 2], після видалення зуба у 33,2 % випадків виникає альвеоліт щелеп (*dolores post extractionem*) – запалення стінок альвеоли зуба при нагноєнні кісткової рани після його видалення.

Лікуванню альвеоліту щелеп повинно передувати як ретельне обстеження хворого, так і більшою мірою оцінка ямки зуба, місцевих ознак запалення, що сприяє вибору правильної тактики лікування.

За даними Е. Сабо [3], післяопераційне запалення ямки зустрічається у 40 % випадків. Існує ряд наукових праць, у яких висвітлюються причини альвеоліту щелеп, пов'язані з травматичним видаленням зуба, відсутністю кров'яного згустку в ямці, тривала кровотеча у ній, незавершена екстракція зуба, наявність поруч зубів із хронічним запальним процесом у періодонті, пародонтит [4 – 9].

Метою клінічного дослідження стало вивчення змін загальноклінічних та місцевих показників при різному лікуванні хворих на альвеоліт щелеп.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У клінічних дослідженнях взяли участь 117 осіб (68 жінок та 49 чоловіків) віком 21–63 років. Залежно від способу лікування альвеоліту щелеп хворих було поділено на 2 групи (85 хворих – основна група, 32 хворих – група порівняння).

Хворим основної групи після ревізії ямки проводили рихлу тампонаду її турундою, просоченою флупетсалем до наступного дня.

У групі порівняння хворі отримували традиційне лікування з використанням йодоформної турунди.

Клінічні спостереження за хворими проводили щоденно (з першого по шостий), а також на восьмий та десятий день лікування альвеоліту щелеп. Усі хворі були обстежені за допомогою традиційних методів: збір анамнезу, скарги, оцінки загального соматичного статусу, зовнішньоротового та внутрішньоротового огляду. Хворі зверталися зі скаргами на біль у ділянці видаленого зуба, підвищену температуру тіла, гнильний запах із порожнини рота, гіперемію слизової оболонки навколо ямки зуба, відсутність кров'яного згустку в ямці зуба.

Клінічний перебіг альвеоліту щелеп у хворих вивчали за допомогою оцінювання наступних симптомів: загальноклінічні симптоми – за двобальною шкалою; місцеві симптоми, перебіг запального процесу за ступенем тяжкості та наявністю супутніх захворювань – за чотирибальною шкалою.

Ступінь інтенсивності кожного із зазначених симптомів оцінювали наступним чином (в балах): підвищення температури тіла (є – 1, немає – 0); інтенсивність болю у вогнищі запалення (відсутній – 0, незначний – 1, помірний – 2, виражений – 3); гнильний запах із порожнини рота (є – 1, немає – 0); наявність нальоту на язичі (є – 1, немає – 0); стан слизової оболонки ясен навколо ямки видаленого зуба: (блідорозове – 0, набрякла – 1, гіперемована – 2, некротизований ясенний край ямки – 3); кров'яний згусток в ямці (наявний – 0, розпад – 1, залишки – 2, відсутній – 3).

Оцінку інтенсивності перебігу альвеоліту щелеп здійснювали за сумою балів вищевказаних симптомів за методикою [10], яку ми удосконалили: легка форма – 1–3 бали, середня форма – 4–6 балів, тяжка форма – 7–9 балів. Структура клінічних досліджень повністю відповідає сучасним етичним нормам.

У досліджуваних групах було застосовано консервативний та хірургічний методи лікування альвеоліту щелеп. Останній полягав в усуненні ймовірних причин розвитку альвеоліту щелеп, тобто у видаленні сторонніх тіл, кореня (апекса), розкладеного згустку, некротичних мас, зубного каменя, уламків коронки зуба, пломб, залишків гранульом, їжі; у разі потреби, робили кюретаж під місцевим знеболюванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Клінічними спостереженнями визначено позитивну динаміку, а саме, зниження інтенсивності больового симптому у хворих в процесі лікування (рис. 1).

На початку лікування больовий симптом в обох групах хворих склав 2,3 бала і зменшувався в основній групі вже з другого дня, у групі порівняння лише з третього дня. Водночас, больовий симптом зникав у всіх хворих основної групи на шосту, а у групі порівняння – лише на восьму доби.

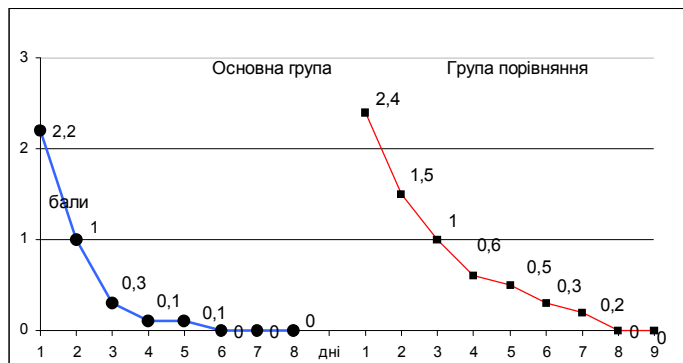


Рис. 1. Динаміка зниження інтенсивності больового симптому в процесі лікування у хворих на альвеоліт щелеп в балах.

Динаміка змін стану слизової оболонки (набряк, гіперемія, некротизований ясенний край) навколо ямки у хворих двох груп представлено на рисунку 2. Зменшення запальних явищ у слизовій оболонці навколо ямки зуба відбувалося швидше в основній групі. На четвертий день лікування запальні явища були менше 1 бала (набряк), у групі порівняння такі зміни наступили лише на шостий день. Контрольні огляди показали, що консервативне лікування флупетсалем сприяло збереженню як кров'яного згустку, так і його залишків у основній групі хворих.

Результати лікування хворих було оцінено за наступними показниками: очищення ямки від некротичних мас, кількість повторних відвідувань, число хворих, які одужали і стали до роботи. Зведені дані щодо результатів лікування показують, що очищення ямки від некротичних мас було у 95,3 % хворих основної групи через три доби, у групі порівняння – у 93,7 % хворих через п'ять діб, повне очищення ямки від некротичних мас настало на сьому добу в групі порівняння, в основній групі – на п'яту добу (табл. 1).

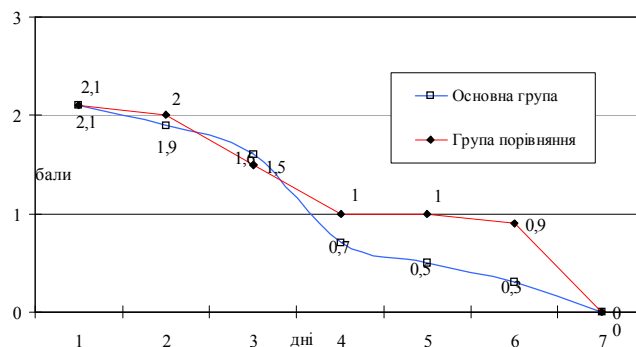


Рис. 2. Динаміка змін слизової оболонки навколо ямки у хворих на альвеоліт щелеп у процесі лікування в балах.

Таблиця 1. Результати лікування хворих на альвеоліт щелеп основної групи та групи порівняння, %

Доба спостереження		Очищення ямки від некротичних мас		Число хворих, які одужали		Кількість відвідувань	
		групи хворих		групи хворих		групи хворих	
		О	П	О	П	О	П
1-й день	абс.	18	0	0	0	85	32
	%	21,17	0	0	0	100	100
2-й день	абс.	46	5	0	0	81	23
	%	54,11	15,62	0	0	95,29	71,80
3-й день	абс.	17	10	10	4	47	15
	%	20,01	31,25	11,77	12,50	55,29	46,87
4-й день	абс.	4	10	24	9	41	18
	%	4,71	31,25	28,23	28,13	48,23	56,25
5-й день	абс.	0	5	25	5	34	10
	%	0	15,62	29,41	15,62	40,0	31,25
6-й день	абс.	0	2	15	5	18	9
	%	0	6,26	17,65	15,62	21,17	28,12
7-й день	абс.	0	0	7	4	7	5
	%	0	0	8,23	12,50	8,23	15,62
8-й день	абс.	0	0	4	2	4	4
	%	0	0	4,71	6,25	4,71	12,50
10-й день	абс.	0	0	0	3	0	3
	%	0	0	0	9,38	0	9,38

Примітки: 1) О – основна група; 2) П – група порівняння.

Кількість відвідувань хворими у групі порівняння була більшою. Число хворих основної групи, які закінчили лікування від третьої до шостої доби, склало 74 (87 %) випадків, на сьому–восьму доби – 11 (13 %) випадків. У групі порівняння число хворих, які закінчили лікування та стали до роботи від третьої до шостої діб, склало 23 (71,9 %) випадків, на сьому–десяту доби становило 9 (28,1 %) випадків. Отже, швидше одужали хворі основної групи (табл. 1).

Таким чином, проведене лікування показало, що місцеві ознаки загоєння ямки відбулося швидше: в основній групі – на п'яту добу, у групі порівняння – на сьому добу. Кількість звернень та число хворих, які закінчили лікування і стали до роботи, були меншими в основній групі хворих. Число втрати днів працездатності від трьох до восьми в групі порівняння було 29 осіб (90 %), у основній групі всі хворі одужали за вісім діб.

За період лікування та час спостереження за хворими основної групи ми не виявили жодних місцевих чи загальних ускладнень, пов'язаних із використанням флупетсалу.

ВИСНОВКИ 1. Динаміка больового симптому, очищення ямки від некротичних мас в хворих у процесі лікування показали, що в основній групі біль тривав до другої доби, у групі порівняння – до третьої доби, больовий симптом зникав у всіх хворих основної групи до п'ятої доби, у групі порівняння – на сьому добу. Очищення ямки від некротичних мас було у 95,3 % хворих основної групи через три доби, у групі порівняння – у 93,7 % хворих на п'яту добу. Запальні зміни слизової оболонки навколо ямки зуба в основній групі через три доби зменшилися до одного бала (набряк), у групі порівняння такі зміни наступили на п'яту добу.

2. Непрацездатними в основній групі від третьої до шостої діб були 87,1 % хворих, на восьму добу всі хворі одужали, у групі порівняння були непрацездатними від третьої до сьомої діб 84,4 % хворих, на десяту добу одужали всі хворі.

3. Запропонована методика використання флупетсалу при лікуванні альвеоліту щелеп була більш ефективною порівняно з традиційним лікуванням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев – Киев, 2004. – 1061 с.
2. Маланчук Д. В. Частота встречаемости альвеолита после удаления зубов по поводу хронического периодонтита / Д. В. Маланчук, В. П. Блинова, В. А. Грохотов // Збірник наукових праць інституту стоматології КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2004. – Вип. № 1. – С. 47–49.
3. Дьерд Сабо. Хирургия полости рта и челюстно-лицевой области / Дьерд Сабо. – Киев : Книга плюс, 2005. – 305 с.
4. Антоненко А. И. Частота удаления зубов по поводу осложненного кариеса и пародонтита / А. И. Антоненко, С. М. Бобик, В. Н. Маренченко // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 49–51.
5. Дмитриева А. А. Операция удаления зуба и метные осложнения у пациентов старших возрастных групп / А. А. Дмитриева // Стоматология. – 2008. – № 1. – С. 118–119.
6. Ахмедова В. Д. Частота патологии прорезывания нижних третьих моляров / В. Д. Ахмедова, Э. В. Стрюк // Інноваційні технології – в стоматологічну практику : III (X) з'їзд Асоціації стоматологів України, 16–18 жовт. 2008 р. : тези доп. – Полтава, 2008. – С. 279.
7. Bucci E. Postextraction alveolitis (review) / E. Bucci // Minerva Stomatol. – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 98–105.
8. Agerholm D. Reasons for extraction by dental practitioners in England and Wales: a comparison with 1986 and variations between regions / D. Agerholm // J. Dent. – 2001. – Vol. 29(4). – P. 237–241.
9. Попович Т. В. Осложнения операции зуба. 1. Альвеолит (причины, диагностика, лечение и профилактика) / Т. В. Попович // Стоматология. – 1990. – № 4. – С. 81–83.
10. Григоров С. М. Нове покоління антибактеріальних препаратів у лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої області (клініко-морфологічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / С. М. Григоров. – Полтава, 2004. – 18 с.

Отримано 12.02.13

УДК 616.33-002.44-091+616.33-005.1

©С. Й. Запорожан

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

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У КРОВОТОЧИВІЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ КРОВОТЕЧІ

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У КРОВОТОЧИВІЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ КРОВОТЕЧІ – В основу наших досліджень покладено результати вивчення гістологічних біопсійних та післяопераційних препаратів (653), більшість яких було виконано в патологоанатомічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 12 з 1999 до 2009 року. Патогістологічному дослідженню піддано кровоточиві виразки. Встановлено мікроскопічні зміни в стінці кровоточивої виразки.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ, КОТОРАЯ КРОВОТОЧИТ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ КРОВОТЕЧЕНИЯ – В основу наших исследований положены результаты изучения гистологических биопсийных и послеоперационных препаратов (653), большинство которых было выполнено в патологоанатомическом отделении Киевской городской клинической больницы № 12 с 1999 по 2009 год. Патогистологическому исследованию подвергнуты язвы, которые кровоточат. Установлено микроскопические изменения в стенке язвы, которая кровоточит.

PECULIARITIES OF PATHOLOGICAL CHANGES IN BLEEDING OF GASTRODUODENAL ULCER DEPENDING ON THE DEGREE OF ACTIVITY OF BLEEDING – The basis of our research was the results of the study of histological preparations and postoperative biopsies (653), the bulk of which was performed in postmortem department of Kyiv City Clinical Hospital № 12 from 1999–2009. Research was subjected to histopathological study of bleeding ulcer. There were found the microscopic changes in the wall bleeding ulcer.

Ключові слова: активність виразкової кровотечі, тривала кровотеча, зупинена кровотеча, виразковий субстрат, нейтральний забуферний формалін, пластичний парафін, ДПК.

Ключевые слова: активность язвенного кровотечения, длительное кровотечение, остановленное кровотечение, язвенный субстрат, нейтральный забуферный формалин, пластический парафин, ДПК.

Key words: activity of ulcer bleeding, continuous bleeding, stopped bleeding, ulcerous substrate, neutral outbuffer formalin, plactic paraffin, duodenum.

ВСТУП Аналіз літературних даних показує, що за останні десятиріччя відмічається ріст захворювань, які супроводжуються ерозивно-виразковими ураженнями слизових оболонок [1, 3, 4].

Незважаючи на зменшення захворювань на виразкову хворобу, що пов'язані з відкриттям патогенетичної ролі *H. pylori*, досягнень ендоскопічних технологій у діагностиці виразкової хвороби, досягнень консервативної терапії, число госпіталізацій пацієнтів з приводу гастродуоденальних кровотеч принципово не змінилось, а навіть підвищилось. Так, щороку в Україні більш як 25 тис. хворих госпіталізується з приводу кровотеч на тлі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) [5].

Більше 4,5 тис. хворих щорічно переносять операційні втручання з приводу гастродуоденальних кровотеч виразкової етіології [5].

У країнах СНД кожен рік виконують більше 110 тис. операцій з приводу виразкової хвороби шлунка і ДПК [5].

Разом з тим, залишаються невивченими причини “хронізації” виразкових уражень шлунка і ДПК, а також механізм ураження слизової оболонки в цілому. Роль епітеліально-стромальних співвідношень при цьому або зовсім не аналізується, або розглядається в контексті запалення. Так, відмічено, що при взаємодії агентів не фізіологічної дії (медикаментозні засоби, мікроорганізми, хімічні середники) із слизовою шлунка або ДПК відбуваються поверхневі або глибокі пошкодження слизової оболонки [1, 5]. У першому випадку швидкою реакцією відповіді на апоптоз і екзофіліацію клітин епітелію є міграція нестраждалих клітин на базальній мембрані із сусідніх ділянок [2, 3, 5].

В другому випадку у відповідь на проникнення токсичних речовин у слизову оболонку, в останній залишається некроз із наступним утворенням виразкового дефекту [3].

Основною причиною кровотеч із виразки шлунка і ДПК є зниження еластичності стінки крупних судин у зв'язку з їх атеросклеротичними змінами і фіброзом навколишніх тканин [2].

Метою роботи стало дослідити залежність морфологічної структури у зоні виразкового ураження шлунка та ДПК при різних стигматах активності кровотечі F I; F II; F III.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом дослідження слугували гістологічні біопсійні та післяопераційні препарати (653 пацієнтів), більшість яких було виконано у патологоанатомічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 12 з 2000 до 2009 року. Матеріал відбирали за принципом максимальної придатності. Такий матеріал було піддано різнобічній оцінці та аналізу. Разом з цим, ми використовували когнітивно-гносеологічний метод для глибшого розуміння суті досліджуваних процесів. Гістологічні препарати було виготовлено відповідно до вимог стандартизованих методів з фіксацією 10 % розчином нейтрального забуференого формаліну, заливкою в пластичний парафін та забарвленням гематоксиліном та еозином. Окремі гістологічні зрізи товщиною не більше 7 мкм зафарбовували трихромом за Масоном. Цей метод ми використовували для кращого розуміння та більш наочної демонстрації “тонких” змін у системі сполучна тканина – м'язові комплекси – епітеліальні структури. Препарати фотографували за допомогою мікроскопа “American Optical” та спеціально адаптованої до нього фотопроставки.

Ми провели аналіз патоморфологічних змін різних органів у 40 померлих, які лікувалися КМЦ ШКК з приводу виразкової гастродуоденальної кровотечі. 17 пацієнтів померли після операційного втручання, в ранньому післяопераційному періоді, а 23 хворих лікувались консервативно. Середній вік пацієнтів становив (70±4,5) року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При гістологічному дослідженні стінки та дна гос-

трих та хронічних виразок (серед групи пацієнтів F IA–F IC) ми спостерігали дифузну лімфогістіоцитарну інфільтрацію строми, структур слизової оболонки, серед яких також зустрічалась лейкоцитарна інфільтрація. Судини дрібного та середнього калібру були розширеними та повнокровними (рис. 1), окремі з них містили велику кількість еритроцитів.

Інколи дно виразки вкривав свіжоутворений фібрин у вигляді пухкої ажурної сіточки. Серед ниток фібрину була велика кількість лейкоцитів та масивні еритроцитарні скупчення, що ніби замурувались у фібриновому каркасі (рис. 2).

Така картина є прогностично несприятливою в плані ймовірної кровотечі з виразки, бо уже по своїй суті є морфологічною структурою змішаного тромбу. В даних прогресуючих виразках мали місце явища неоклаєногенезу, а в стромальному каркасі дна прогресуючої виразки, серед полів безклітинного склерозу, спостерігались явища інтенсивних фібриноїдних дегенеративних змін (рис. 3). Про свіжість цих процесів та про їх інтенсивність свідчить обширність полів фібриноїдної інфільтрації та яскраво-червоний колір барвника, що споріднений з описаними процесами.

У стромальному каркасі параульцелярного поля мали місце явища склерозу, при цьому лімфоцитарна інфільтрація була помірною (рис. 4). Фібриноїдний некроз колагенових волокон був мінімальним, а в стінках кровоносних судин, як правило, не спостерігався.

При стандартному зафарбуванні за Масоном резидуальні поля фібриноїдних змін при наявності забарвлювались у темно-бордовий колір, що свідчить про давність і активність процесу. Артерії підслизової і м'язової оболонок мали звужений просвіт, внаслідок розвитку в них склеротичних процесів та гіалінозу (артеріосклероз).

Венозні судини, навпаки, розширювались, часто деформувались, утворюючи кавернозно подібні структури. У більшості випадків навколо венозних судин ми спостерігали запальні інфільтрати із лімфоцитів і плазматичних клітин (рис. 5).

Внаслідок втрати еластичності та міцності у стінках судин можуть формуватися надриви інтими або аневризми із подальшою деструкцією стінки за типом розшаровуючої аневризми.

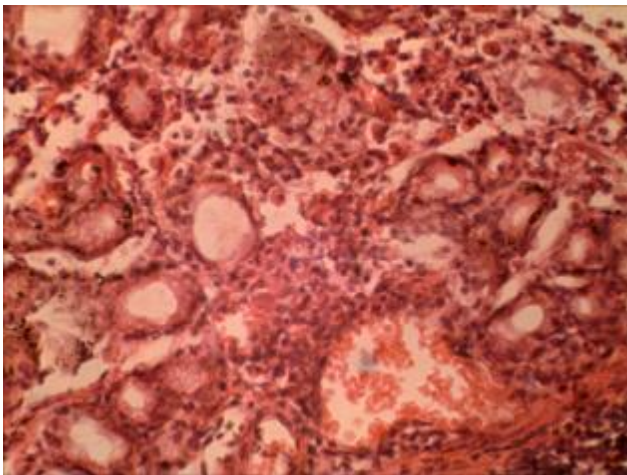


Рис. 1. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином. х 160.

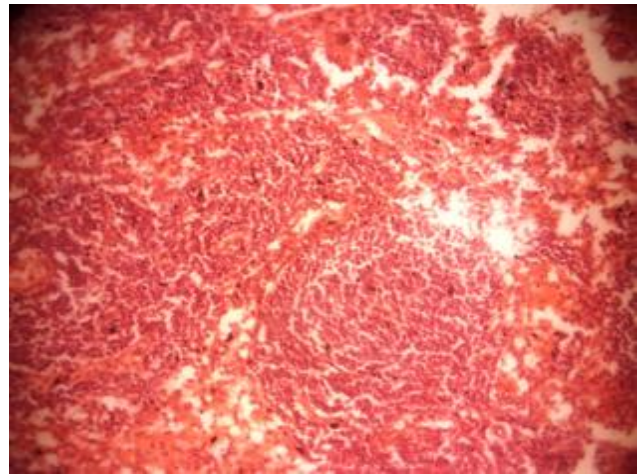


Рис. 2. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Забарвлення гематоксином та еозином. х 160.

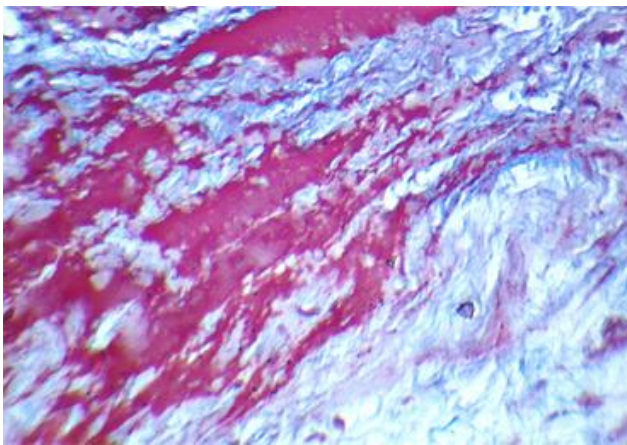


Рис. 3. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Фібриноїдний некроз колагенових волокон стромального каркаса дна прогресуючої виразки. Забарвлення за Масоном. х 100.

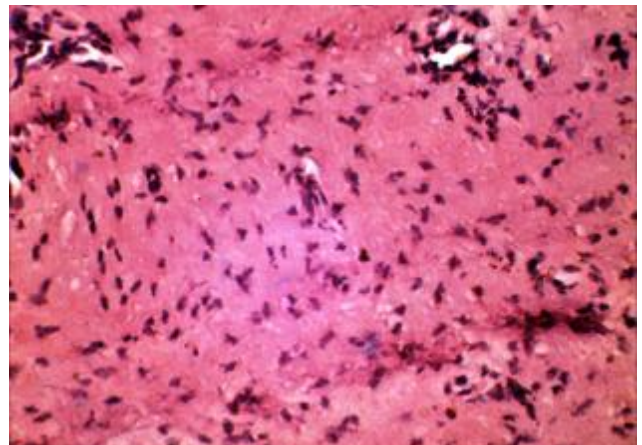


Рис. 4. Гістологічна структура дна хронічної виразки шлунка. Стромальний каркас параульцелярного поля із явищами склерозу. Забарвлення гематоксином та еозином. х 160.

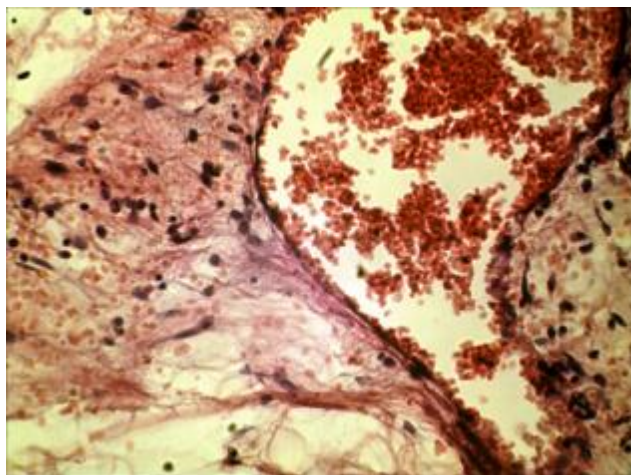


Рис. 5. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Пошкодження інтими судини із подальшою її деструкцією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

Фібриноїдні зміни судинних стінок та строми дна хронічної виразки (рис. 6) роблять їх схильними до розволокнення, що, у свою чергу, зменшує їх як еластичність, так і міцність.

Хронічна запальна реакція визначалась також у стінці шлунка та ДПК і на віддалі від виразкового субстрату, що свідчить про наявність хронічного гастриту та дуоденіту серед досліджуваних пацієнтів.

Все описане є незаперечною передумовою кровотечі, якщо змінена таким чином судина опиниться неглибоко від поверхні дна виразки.

Морфологічні зміни при стигматах кровотечі (Forrest II A – II C).

При гістологічному дослідженні тканини прооперованого шлунка (серед групи пацієнтів F IIA – F IIC – кровотеча зупинена, нестійкий гемостаз) ми виявили, що стінка краю виразки була дифузно-інфільтрованою лімфогістіоцитарними інфільтратами, мало місце виражене вогнищеве скупчення лімфоцитів та приєднання до даних інфільтратів нейтрофілів (рис. 7). У дні виразки спостерігалось накопичення фібрину у вигляді пухкої сіточки (ознаки кровотечі, що відбула-

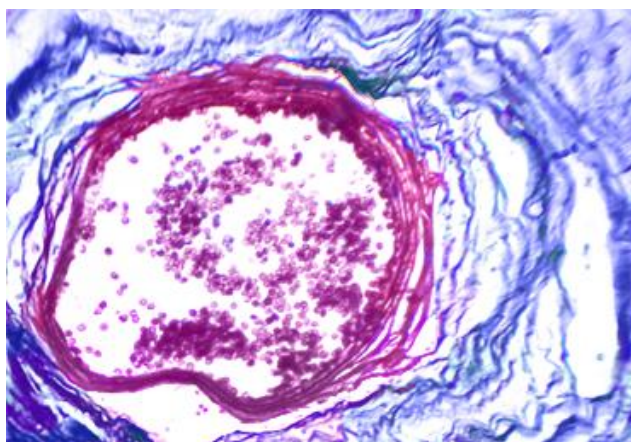


Рис. 6. Неспроможність судинної стінки внаслідок її розволокнення у дні хронічної виразки як передумова кровотечі. Забарвлення за Масоном. x 400.

ся). Там же мали місце накопичення лейкоцитів та еритроцитів, які ніби замурувались у фібриновому каркасі. Дана картина є прогностично несприятливою в плані ймовірного рецидиву кровотечі з виразки, тому що вона є складовою змішаного тромбу.

Судини великих та середніх калібрів були з ознаками сформованих тромбів (рис. 8), що свідчило про зупинену кровотечу.

Стромальний каркас дна прогресуючої виразки було представлено грубоволокнистою сполучною тканиною, в якій мали місце явища інтенсивних фібриноїдних дегенеративних змін. Про свіжість цих процесів та про їх інтенсивність свідчила обширність полів фібриноїдного некрозу (рис. 9) та яскраво-червоний колір барвника, що був спорідненим з описаними процесами.

Фібриноїдні зміни стінок судин роблять їх схильними до розволокнення, що різко знижує їх еластичність та міцність.

Саме такі виразки є проблемними в плані можливих ускладнень, серед яких – виникнення рецидивів кровотеч із дна виразки.

За умов виконання біопсії в дні хронічної виразки (F IIA – високий ризик рецидиву кровотечі) ми виявляли розширення та повнокров'я судин середнього калібру із дрібними периваскулярними крововиливами (рис. 10) та незначною лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

Грануляції розвивались незначно. Виявлені нами ознаки можуть свідчити про гострі порушення кровопостачання, які, у свою чергу, знижують репаративні процеси в параульцелярному полі.

За умов виконання біопсії в дні хронічної виразки (F IIC – низький ризик рецидиву кровотечі) ми виявляли формування дрібної капілярної сітки та розширених полів формування колагенових волокон, про що свідчить поява великої кількості фібробластів (рис. 11). Така морфологічна структура може свідчити про переважання репаративних процесів над деструктивними.

При вивченні структурних змін у судинах ми спостерігали появу пристінкових та тотальних тромбів в артеріолах, що часто поєднувалось із неспромож-

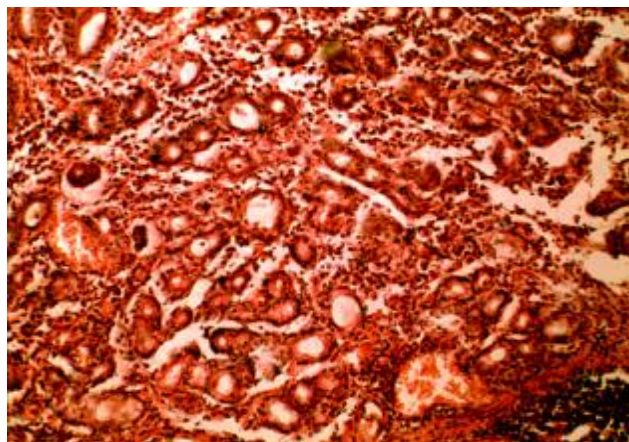


Рис. 7. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація та гострі розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

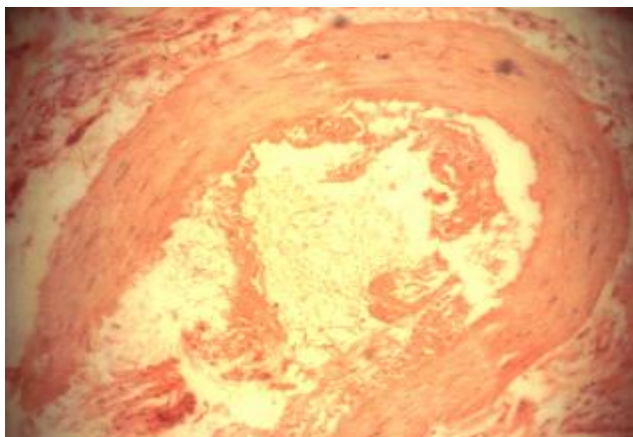


Рис. 8. Гістологічна структура дна гострої виразки шлунка. Формування тромботичних нашарувань в її просвіті. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

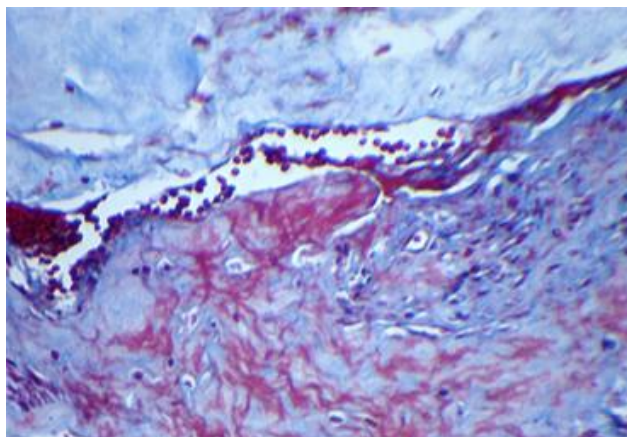


Рис. 9. Стромальний каркас дна хронічної виразки. Інше спостереження. Виражені фібриноідні зміни колагену. Забарвлення за Масоном. x 100.

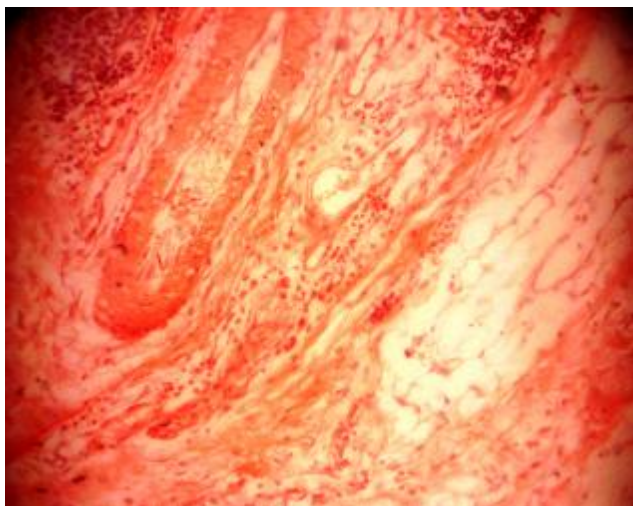


Рис. 10. Структура дна хронічної виразки шлунка. Гострі розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

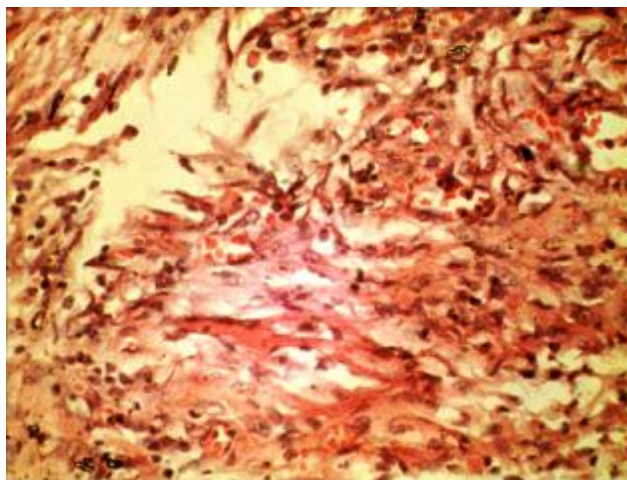


Рис. 11. Гістологічна структура дна хронічної виразки шлунка. Формування грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

ністю судинної стінки та зокрема їх розволокненням. Зміни артеріол та капілярів ішемізованої стінки шлунка та дванадцятипалої кишки також проявлялися в набуханні ендотелію, що призводило до пристінкової адгезії поліморфно-ядерних лейкоцитів. Це спричинювало погіршення кровообігу і поглиблювало формування пристінкових тромбів. Також спостерігається слабкий периваскулярний набряк стромальних елементів із лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

При гістологічному дослідженні періульцелярної зони ми спостерігали, що структура слизової оболонки мала виражені зміни, а саме судини дрібного калібру були розширеними та повнокровними, мали місце дрібні периваскулярні діapedезні крововиливи. Строма була поміно інфільтрованою лімфогістіоцитарним інфільтратом. У поверхневому епітелії з'являлась велика кількість клітин Панета, що свідчить про явища ентерелізації слизової оболонки (рис. 12), що є характерним для хронічного гастриту та хронічного дуоденіту при виразковому процесі.

При гістологічному дослідженні стінки хронічної виразки шлунка було виявлено, що поверхневий шар представлений фібринозними нашаруваннями (рис. 13), що є характерним для виразкової хвороби, ускладненої кровотечею із стигматами кровотечі (F III – кровотеча зупинена, ознаки стійкого гемостазу). При цьому виявлялась велика кількість еритроцитів. Цей шар щільно прилягав до молоді грануляційної тканини, яка була представлена волокнами та великою кількістю капілярів, що свідчить про виражені регенеративні процеси в дні виразки та низьку ймовірність можливого рецидиву кровотечі.

При гістологічному дослідженні біопсійного післяопераційного матеріалу ми спостерігали, що в дні хронічної виразки переважали склеротичні зміни над дистрофічно-диструктивними. Стінка судин дна виразки була склерозованою і частково гіалінізованою. Просвіт був вільним від еритроцитів (рис. 14).

ВИСНОВКИ 1. Причиною кровотечі у виразці слід вважати арозовану судину з ознаками запальної

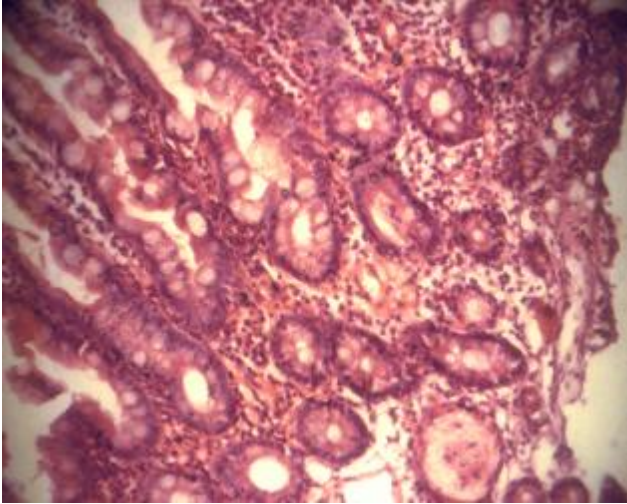


Рис. 12. Періульцелярна зона хронічної виразки шлунка. Дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація стромы. Диспластичні зміни ямкового епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

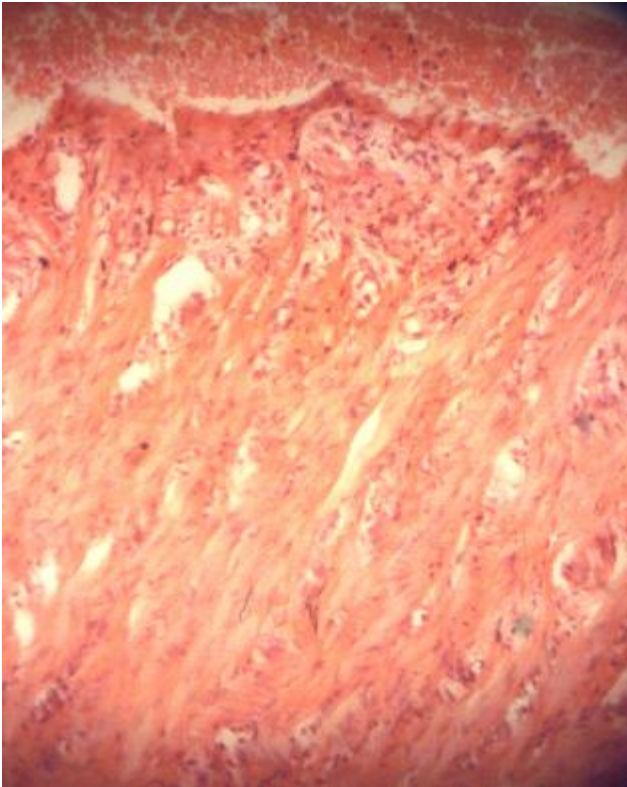


Рис. 13. Структура хронічної виразки шлунка. Формування поверхневих тромбів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.



Рис. 14. Структура дна хронічної виразки шлунка. Склероз та гіаліноз стінки судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 160.

інфільтрації стінки шлунка і ДПК, що поширюються на підслизовий та м'язовий шари.

2. Отримано нові теоретичні дані з особливостей патоморфологічних змін у зоні виразкового ураження при різних ендоскопічних стигматах (F I, F II, F III) виразкової кровотечі.

3. Патоморфологічні особливості виразкового субстрату після проведеної ендоскопічної експрес-біопсії можуть слугувати у прогнозуванні можливого рецидиву кровотечі та виробленні тактики лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В. Д. Дифференциальная диагностика и лечение острых желудочно-кишечных кровотечений / В. Д. Братусь. – Киев : Здоров'я, 1991. – С. 5–18.
2. Серов В. В. Клиническая морфология гастроэнтерологии : материалы 2-й Российской гастроэнтерологической недели / В. В. Серов. – 1997. – № 2. – С. 98–100.
3. Успенский В. М. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка при язвенной болезни / В. М. Успенский // Вестник хирургии им. Грекова. – 1989. – № 11. – С. 28–30.
4. Фомін П. Д. Патоморфологічні зміни антрального відділу шлунка при гострокровоточивих пілородуоденальних виразках / П. Д. Фомін, С. Г. Гічка, М. В. Щербина // Український журнал хірургії. – 2008. – № 1. – С. 18–20.
5. Фомін П. Д. Патоморфологічні аспекти кровоточивих гастродуоденальних виразок / П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан, І. В. Кузьміна // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 1. – С. 60–63.

Отримано 22.03.13

УДК 616.727.2 – 073.48 – 053.82.

©Ю. О. Грубар, М. Ю. Грубар, І. В. Гнатко

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”**СОНОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ НЕЗМІНЕНИХ СТРУКТУР ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА В ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ**

СОНОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ НЕЗМІНЕНИХ СТРУКТУР ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБА В ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ – Автори провели сонографічні дослідження структур плечового суглоба у 67 людей молодого віку. Встановлено ультразвукові параметри незмінної ротаторної манжети плеча та сухожилків, що її формують, хряща головки плечової кістки, гленоїдальної губи.

СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕИЗМЕНЕННЫХ СТРУКТУР ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА В ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА – Авторы провели сонографическое исследование структур плечевого сустава у 67 человек молодого возраста. Установлены ультразвуковые параметры неизменной ротаторной манжеты плеча и сухожилий, которые ее формируют, хряща головки плечевой кости, гленоидальной губы.

SONOGRAPHIC INDICES OF THE STRUCTURE IN PERMANENT SHOULDER JOINT OF YOUNG PEOPLE – The authors conducted the sonographic research of structures of shoulder joint in 67 young people. The ultrasonic parameters of intact rotator cuff and tendons that form it, the cartilage of the humeral head and glenoid lip were established.

Ключові слова: сонографія плечового суглоба, ротаторна манжета плеча, гленоїдальна губа.

Ключевые слова: сонография плечевого сустава, ротаторная манжета плеча, гленоидальная губа.

Key words: sonographic research of shoulder joint, rotator cuff, glenoid lip.

ВСТУП Плечовий суглоб у процесі еволюції людини зазнав структурних змін, перш за все пов'язаних зі зміною функції верхньої кінцівки. Особливістю його будови на даному етапі онто- та філогенезу є його кулеподібна форма, неглибока суглобова западина, невідповідність у площі контакту суглобових поверхонь головки плечової кістки та лопатки, тонка та еластична капсула, слабкий зв'язковий апарат [4, 5].

Високі вимоги до функціонування плечового суглоба в повсякденному житті (особливо при перевантаженні) призводять до того, що механічна міцність вищезазначених елементів стає недостатньою. Найчастіше функціонального перевантаження зазнає капсульно-зв'язковий та м'язовий апарат плечового суглоба. Захворювання супроводжується больовим синдромом, руховими розладами, в основі яких лежить асептичне запалення та дегенеративні зміни насамперед у ротаторній манжеті плеча [2, 9].

У діагностиці травм та дегенеративно-дистрофічних змін опорно-рухового апарату поряд з рентгенографією стали широко долучатися такі види досліджень, як сонографія, комп'ютерна томографія, МРТ.

В останні десятиліття техніка ультразвукового дослідження (УЗД) отримала широке розповсюдження як метод візуалізації травматичних пошкоджень та дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату, завдяки впровадженню комп'ютерних технологій, розробці та застосуванню сучасних високочастотних широкопуглових датчиків [3, 6, 7]. Аналітичними особливостями плечового суглоба, різноманітність

нозологічних форм патології та можливість визначення усього комплексу патологічних змін на всіх стадіях процесу сприяли широкому впровадженню УЗД в діагностику патології плечового суглоба [1, 8, 10].

Метою дослідження стало вивчення загальних сонографічних параметрів незмінених структур плечового суглоба в людей молодого віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В дослідженні взяло участь 67 людей молодого віку, з них – 42 чоловіки і 25 жінок. Середній вік обстежуваних становив $(21,3 \pm 1,23)$ року. Проводили одночасне сонографічне дослідження обох плечових суглобів. Загалом обстежено 134 суглоби. В усіх пацієнтів як анамнестично, так і клінічно були відсутні дані про патологію плечового суглоба. Сонографічні дослідження проводили на апаратах Aloka SSD 2000 та Philips HDI 1500, високочастотними широкопугловими датчиками з робочою частотою 7 – 12 МГц. Обстежували плечовий суглоб в чотирьох стандартних положеннях датчика: передньому, боковому, задньому і коронарному. Такі положення дозволяють формувати взаємно перпендикулярні сонографічні зрізи, візуалізувати різні відділи плечового суглоба та визначити ширину і товщину досліджуваних структур, що є важливо для встановлення діагнозу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дослідження ротаторної манжети плеча проводили в усіх вищевказаних проекціях. Під час дослідження ротаторна манжета чітко відмежовувалася від навколишніх тканин тонкою, чіткою гіпоехогенною лінією та завжди мала однорідну структуру. Розміри ротаторної манжети плеча в середньому становили $(7,1 \pm 1,2)$ мм. Окремому дослідженню підлягали сухожилки, що формують ротаторну манжету.

Сухожилля підлопаткового м'яза належить до одного з найміцніших ротаторів плеча та забезпечує його внутрішню ротацію. Морфологічно сухожилок підлопаткового м'яза складається з великої кількості окремих великих пучків сухожильних волокон, що об'єднуються в один сухожилок, який кріпиться до малого горбка плечової кістки. Сонографічно сухожилля підлопаткового м'яза виглядає як гіпоехогенна структура конусоподібної форми з чіткими рівними контурами (рис. 1). Його розміри в середньому становили: довжина – $(3,1 \pm 0,5)$ см, товщина – $(0,6 \pm 0,1)$ см.

Надостовий м'яз розпочинається в надостовій ямці лопатки, проходить у так званій кишені Риделя в підакроміальному просторі та кріпиться до передньовищнього відділу великого горбка плечової кістки. Функція надостового м'яза полягає у стабілізації головки плеча в суглобовій западині лопатки за рахунок її так званої депресорної дії та відведення плеча на початкових етапах елевачії.

Розміри сухожилка надостового м'яза в середньому становили: довжина – $(3,5 \pm 0,4)$ мм, товщина – $(0,62 \pm 0,13)$ мм (рис. 2).

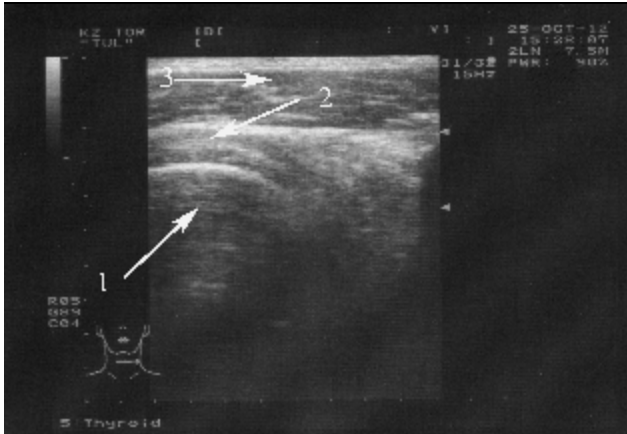


Рис. 1. Сухожилля підлопаткового м'яза при повздовжньому скануванні. Позначення: 1 – головка плечової кістки; 2 – сухожилля підлопаткового м'яза; 3 – волокна дельтоподібного м'яза.

Підостовий м'яз займає всю підостну ямку лопатки. Маючи широку зону кріплення до лопатки, в міру наближення до плечової кістки поступово конусоподібно звужується та кріпиться сухожиллям практично по всій задній поверхні великого горбка головки плеча. При одночасному згинанні та відведенні плеча м'яз відіграє роль динамічного утримувача головки плечової кістки при її зміщенні до переду за рахунок натягування задньої порції капсули плечового суглоба. Сонографічно він виглядає помірно ехогенною однорідною структурою, розташованою між двома тонкими гіперехогенними листками фасції (рис. 3). Середні розміри сухожилка становили: довжина – $(2,6 \pm 0,3)$ мм, товщина – $(0,67 \pm 0,26)$ мм.

Сухожилок довгої головки двоголового м'яза плеча є єдиним сухожилком, що вільно проходить порожниною суглоба в організмі людини. Піднімаючись угору, сухожилок проходить у міжгорбковій борозні, де фіксується поперечною зв'язкою плеча та сухожилльними розтягненнями великого грудного м'яза; далі він переходить у передньо-верхній відділ плечо-лопаткового суглоба між сухожилками надостового та підлопаткового м'язів і прикріплюється до надсугло-

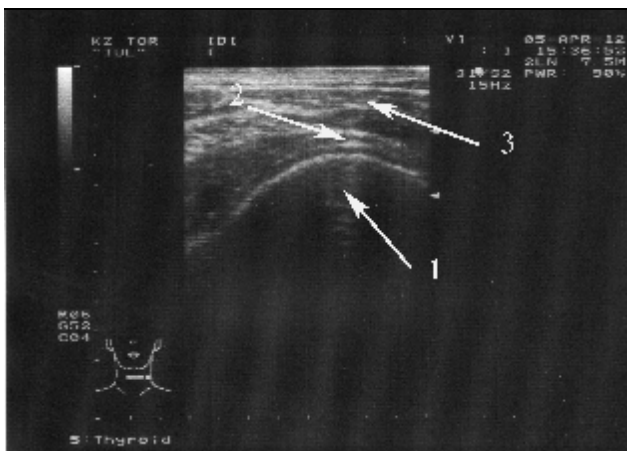


Рис. 3. Сухожилля підостового м'яза при повздовжньому скануванні. Позначення: 1 – плечова кістка; 2 – сухожилля підостового м'яза; 3 – волокна дельтоподібного м'яза.

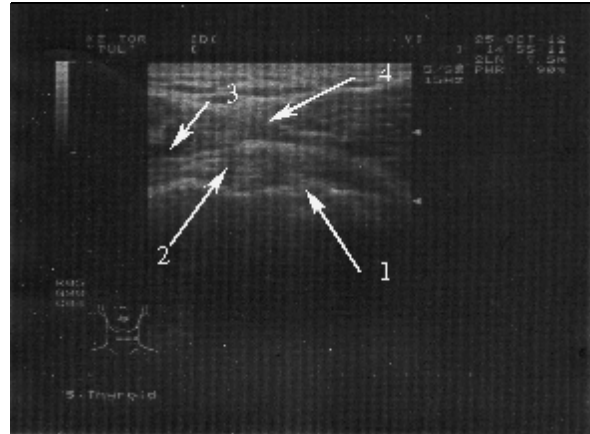


Рис. 2. Сухожилля надостового м'яза при повздовжньому скануванні. Позначення: 1 – великий горбок плечової кістки; 2 – сухожилля надостового м'яза; 3 – волокна дельтоподібного м'яза.

бової горбистості суглобової ямки лопатки. Під час УЗД незмінений сухожилок візуалізується у вигляді округлого або овального однорідного гіперехогенного утвору з чіткими рівними контурами (рис. 4а, 4б).

Поперечні розміри сухожилка довгої головки двоголового м'яза плеча в стані спокою становили $(2,7 \pm 0,5)$ мм, при напруженні двоголового м'яза – $(3,2 \pm 0,9)$ мм.

Маючи обмежені можливості в дослідженні кісткової структури плечового суглоба, ми звертали увагу на стан кортикального шару головки плечової кістки та великого горбка плечової кістки. При УЗД кортикальний шар у проекції головки плеча виглядав тонкою рівною гіперехогенною лінією товщиною в $(1,1 \pm 0,1)$ мм. Суглобовий хрящ визначався тонкою гіпоехогенною однорідною смугою, що покриває субхондральний шар кістки. Середня його товщина становила $(1,6 \pm 0,5)$ мм.

Важливе значення в діагностиці патології плечового суглоба відіграє гленоїдальна губа. Вона являє собою волокнисто-хрящову тканину, яка по колу охоплює суглобову поверхню лопатки, збільшуючи таким чином площу контакту суглобової ямки лопатки і го-

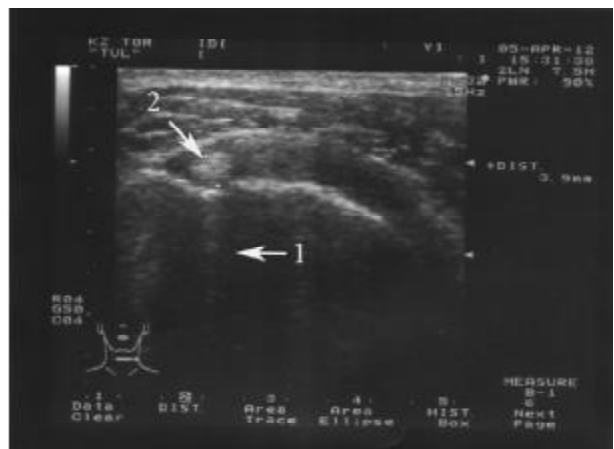


Рис. 4а. Вигляд сухожилка довгої головки двоголового м'яза плеча на сонограмі при поперечному скануванні. Позначення: 1 – головка плечової кістки; 2 – сухожилок довгої головки двоголового м'яза плеча.



Рис. 4б. Вигляд сухожилка довгої головки двоголового м'яза плеча на сонограмі при поздовжньому скануванні. Позначення: 1 – плечова кістка; 2 – перехід сухожилка довгої головки двоголового м'яза плеча в м'яз; 3 – дельтоподібний м'яз; 4 – сухожилля частина довгої головки двоголового м'яза плеча.

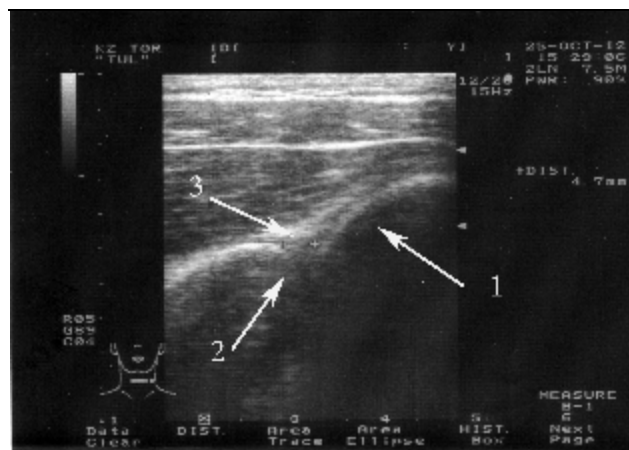


Рис. 5. Задня гленоїдальна губа на сонограмі. Позначення: 1 – головка плечової кістки; 2 – задній край суглобової поверхні лопатки; 3 – задня гленоїдальна губа.

ловки плечової кістки та стабілізуючи плечо-лопатковий суглоб. На сонограмі гленоїдальна губа за формою нагадує гіперехогенний трикутник, який при рухах в суглобі залишається нерухомим (рис. 5).

ВИСНОВОК Ультразвукове дослідження дає змогу неінвазивно оцінити стан м'язово-сухожильних структур, що формують ротаторну манжету плечового суглоба, стан хряща головки плечової кістки, капсули та гленоїдальної губи плечо-лопаткового суглоба, а отже, може слугувати основою для дослідження структур плечового суглоба при патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленький А. Г. Патология окосуставных мягких тканей плечевого сустава. Диагностика и лечение : учеб. пособ. / А. Г. Беленький // Российская медицинская академия последипломного образования. – М., 2005. – 62 с.
2. Бунчук Н. В. Болезни внесуставных мягких тканей : руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни / под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М. : Медицина, 1997. – 411 с.

3. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : Морион, 2003. – 448 с.
4. Коляденко Г. І. Анатомія людини: підручник / Г. І. Коляденко. – К. : Либідь, 2001. – 384 с.
5. Неттер Ф. Атлас анатомії людини / під ред. проф. Ю. Б. Чайковського ; пер. з англ. к.м.н. А. А. Цегельського. – Львів : Наутікус, 2004. – 592 с.
6. Gibbon W. W. Ultrasound in inflammatory disease / W. W. Gibbon, R. J. Wakefield // Radiol. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 37. – P. 633–651.
7. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage / W. Grassi, G. Lamanna, A. Farina, C. Cervini // Semin Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 28. – P. 398–403.
8. Kramps H. A. Investigations on hips and extremities by ultrasonics (author's transl) / H. A. Kramps, E. Lenschow // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. – 1979. – Vol. 117 (3). – P. 355–364.
9. Neer C. S. Anterior acromionplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder / C. S. Neer // J. Bone Joint Surg. – 1972. – Vol. 54-A. – P. 41–50.
10. Teefey S. A. Ultrasonography of the rotator cuff. A comparison of ultrasonographic and arthroscopic findings in one hundred consecutive cases / S. A. Teefey, S. A. Hasan // J. Bone Joint Surg. – 2000. – Vol. 82. – P. 498–504.

Отримано 12.02.13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.127-007.17:577.175.5-08.831.7-06]-092.9

©І. Р. Мисула, П. Р. Левицький, О. Б. Сван

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

ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОЇ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ

ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОЇ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ – Досліджували вплив фотостимуляції червоним світлом на перебіг експериментальної адреналінової міокардіодистрофії. Встановлено, що застосований фізичний фактор істотно змінює показники електрокардіограми у піддослідних тварин.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ НА ФОНЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ – Исследовалось влияние фотостимуляции красным светом на протекание экспериментальной адреналиновой миокардиодистрофии. Установлено, что применяемый физический фактор существенно влияет на показатели электрокардиограммы исследуемых животных.

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES AT EXPERIMENTAL ADRENALINE MICARDIODYSTROPHY ON THE BACKGROUND OF PRECEDING PHOTOSTIMULATION – The influence of red light photo stimulation on the course of experimental adrenal myocardiodystrophy was researched. It was established that the applied physical factor significantly alter performance electrocardiogram in experimental animals.

Ключові слова: фотостимуляція, адреналінова міокардіодистрофія.

Ключевые слова: фотостимуляция, адреналиновая миокардиодистрофия.

Key words: light stimulation, adrenalin myocardium dystrophy.

ВСТУП Важливим аспектом сучасної медицини є поглиблене вивчення патогенетичних механізмів ураження серця. Ця патологія знаходиться на першому місці у розвинених країнах і, незважаючи на істотний прогрес медичної науки, не має тенденції до зниження, внаслідок постійних психоемоційних навантажень та малорухомого способу життя [1]. Серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженими, вони найчастіше призводять до інвалідності та смертності в осіб молодого віку і є на сьогодні важливою медичною та соціальною проблемою.

За останні роки досягнуто значного прогресу в профілактиці, діагностиці та лікуванні уражень серця і судин, однак ці досягнення не знімають актуальності вивчення цієї важливої медичної та соціальної проблеми [2]. Існує два основних підходи підвищення стійкості організму до стресу: медикаментозний, який полягає у використанні різноманітних адаптогенів та психотропних препаратів, і немедикаментозний, що базується на стимуляції власних адаптивних ресурсів [3]. В останні роки з'явився термін і лікувальний метод – “адаптаційна фототерапія”.

Враховуючи вищевикладене, метою даної роботи стало вивчення впливу фотостимуляції на функціональні прояви адреналінової міокардіодистрофії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на 70 статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на шість груп. Перша – контрольна, яка включала 12 практично здорових інтактних тварин, друга – 11 тварин з адреналіновою міокардіодистрофією, дослідження яких проводили через 1 год від початку експерименту, третя – 12 щурів із змодельованою патологією, яких досліджували через 24 год, четверта – 10 інтактних тварин, де застосовували фотостимуляцію, п'ята – 11 щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, яку коригували фотостимуляцією. Зняття показників ЕКГ у даних тварин здійснювали через одну годину від початку експерименту. Шоста група нараховувала 12 щурів із змодельованою патологією, яку коригували попередньою фотостимуляцією і запис ЕКГ, у яких проводили через 24 год від початку досліду. Адреналінову міокардіодистрофію моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду (“Дарниця”, Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла [4]. Світлоімпульсні подразнення органа зору в піддослідних тварин моделювали шляхом поміщення у клітку імпульсної лампи-спалаху типу ИФК-120 із червоним світлофільтром. Тривалість щоденних сеансів світлоімпульсного подразнення становила 10 хв. Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЕКІТ-04 в ІІ-му стандартному відведенні з калібруванням 1 мВ=10 мм. Швидкість руху стрічки становила 50 мм/с. Біопотенціали відводили за допомогою голчастих електродів, вколених під шкіру кінцівок. З показників ЕКГ визначали амплітуду зубця R, амплітуду зубця T, тривалість комплексу QRST, тривалість інтервалів R-R та частоту серцевих скорочень (ЧСС). Оцінювали також величину систолічного показника (СП) (QRST/R-Rx100) [5].

Кількісні показники оброблялися статистично. Різницю між порівнювальними величинами визначали за Ст'юдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення адаптаційного впливу фотостимуляції та характеристики змін показників електрокардіограми піддослідних груп тварин наведено в таблиці 1.

З таблиці видно, що у здорових тварин фотостимуляція не викликає істотних відхилень досліджуваних показників електрокардіограми. Проте на тлі введення кардіотоксичної дози адреналіну виявлено ряд особливостей.

У фотонестимульованих тварин після введення адреналіну амплітуда зубця R знижувалася: через 1 год на 12,4 % ($p_1 > 0,05$), через 24 год – на 21,3 % ($p_1 < 0,05$). У фотостимульованих тварин відмічалася помірне зниження цього показника: через 1 год після

Таблиця 1. Динаміка показників електрокардіограми піддослідних груп тварин після фотостимуляції і введення кардіотоксичної дози адреналіну ($M \pm m$)

Показник	Група тварин	Контроль	Після введення адреналіну		p_3
			через 1 год	через 24 год	
Амплітуда зубця R, мВ	без фотостимуляції	0,563 $\pm$ 0,051	0,494 $\pm$ 0,018 $p_1 > 0,05$	0,444 $\pm$ 0,024 $p_1 < 0,05$	$> 0,05$
	після фотостимуляції	0,571 $\pm$ 0,019 $p_2 > 0,05$	0,549 $\pm$ 0,020 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,507 $\pm$ 0,015 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Амплітуда зубця T, мВ	без фотостимуляції	0,102 $\pm$ 0,015	0,180 $\pm$ 0,007 $p_1 < 0,001$	0,073 $\pm$ 0,007 $p_1 > 0,05$	$< 0,001$
	після фотостимуляції	0,079 $\pm$ 0,012 $p_2 > 0,05$	0,078 $\pm$ 0,006 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,087 $\pm$ 0,013 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$> 0,05$
Тривалість комплексу QRST, с	без фотостимуляції	0,082 $\pm$ 0,003	0,097 $\pm$ 0,003 $p_1 < 0,001$	0,108 $\pm$ 0,005 $p_1 < 0,001$	$> 0,05$
	після фотостимуляції	0,085 $\pm$ 0,005 $p_2 > 0,05$	0,086 $\pm$ 0,003 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,089 $\pm$ 0,001 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$> 0,05$
Тривалість інтервалу R-R, с	без фотостимуляції	0,146 $\pm$ 0,005	0,178 $\pm$ 0,007 $p_1 < 0,01$	0,141 $\pm$ 0,003 $p_1 > 0,05$	$< 0,001$
	після фотостимуляції	0,141 $\pm$ 0,005 $p_2 > 0,05$	0,144 $\pm$ 0,004 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,138 $\pm$ 0,002 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$> 0,05$
ЧСС, уд.·хв ⁻¹	без фотостимуляції	414,9 $\pm$ 12,8	341,0 $\pm$ 13,5 $p_1 < 0,001$	428,2 $\pm$ 9,6 $p_1 > 0,05$	$< 0,001$
	після фотостимуляції	430,0 $\pm$ 16,3 $p_2 > 0,05$	420,9 $\pm$ 12,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	433,8 $\pm$ 5,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$> 0,05$
СП, %	без фотостимуляції	56,51 $\pm$ 2,14	54,90 $\pm$ 1,70 $p_1 > 0,05$	77,25 $\pm$ 4,36 $p_1 < 0,001$	$< 0,001$
	після фотостимуляції	60,84 $\pm$ 3,45 $p_2 > 0,05$	60,30 $\pm$ 3,21 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	64,00 $\pm$ 1,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$> 0,05$

введення адреналіну – на 3,9 %, через 24 год – на 11,3 %. Результат виявився недостовірним. Порівнюючи величину досліджуваного показника між групами піддослідних тварин, з'ясувалося, що через 1 год після введення адреналіну амплітуда зубця R була істотно більшою у групі фотостимульованих тварин на 11,2 % ($p_2 < 0,05$), через 24 год – на 14,3 % ($p_2 < 0,05$).

У свою чергу, амплітуда зубця T через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну достовірно підвищувалася (на 76,2 %, $p_1 < 0,001$), проте через 24 год величина досліджуваного показника зменшувалася, порівняно із попереднім терміном спостереження більше ніж у 2 рази ($p_3 < 0,001$) з вихідним станом – на 28,5 % ($p_1 > 0,05$). На тлі світлостимуляції амплітуда зубця T істотно не змінювалася ($p_{1,3} > 0,05$). Через 1 год після введення адреналіну в групі світлостимульованих тварин величина досліджуваного показника була достовірно нижчою від аналогічної групи порівняння (на 56,7 %, $p_2 < 0,001$). Через 24 год амплітуда зубця T істотно не відрізнялася між обстежуваними групами.

Тривалість комплексу QRST у фотонестимульованих тварин через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну була суттєво більшою порівняно з вихідним станом (відповідно на 18,6 і 31,2 %, $p_1 < 0,001$). На тлі фотостимуляції достовірних відмінностей тривалості комплексу QRST порівняно з вихідним станом не відмічалось. Величина цього показника у цій групі при всіх термінах спостереження після введення адреналіну була істотно нижчою, ніж у не-

фотостимульованих тварин: через 1 год – на 12,0 % ($p_2 < 0,05$) через 24 год – на 17,7 % ($p_2 < 0,001$).

Динаміка інтервалу R-R у групі фотонестимульованих тварин після введення кардіотоксичної дози адреналіну носила фазний характер. Через 1 год після введення препарату тривалість інтервалу R-R достовірно зросла на 22,3 % ($p_1 < 0,01$), проте через 24 год – поверталася до вихідного рівня ($p_3 < 0,001$). У фотостимульованих тварин величина досліджуваного показника на тлі введення адреналіну істотно не відрізнялася порівняно з вихідним станом. Разом з тим, через 1 год після введення адреналіну в фотостимульованих тварин тривалість інтервалу R-R достовірно була нижчою, ніж у групі тварин без фотостимуляції.

Відповідно до динаміки тривалості інтервалу R-R змінювалася й ЧСС. У тварин без фотостимуляції через 1 год після введення адреналіну відмічалось істотне зменшення ЧСС (на 17,8 %, $p_1 < 0,001$). У подальшому рівень ЧСС повертався до вихідного рівня ($p_1 > 0,05$, $p_3 < 0,001$). У фотостимульованих тварин рівень ЧСС після введення адреналіну істотно не змінювався.

Величина СП у групі тварин, яким фотостимуляцію не проводили, через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну достовірно не відрізнялася від вихідного рівня, проте через 24 год істотно збільшувалася на 36,7 % ($p_1 < 0,001$) й переважала аналогічний показник попереднього терміну спостереження (на 40,7 %, ($p_3 < 0,001$)). У групі фотостимульованих тва-

рин введення адреналіну не викликало істотних змін СП порівняно з вихідним станом. У цій групі СП через 24 год після введення препарату був достовірно нижчим, ніж у групі тварин без фотостимуляції (на 17,2 %, $p_2 < 0,01$).

Таким чином, у фотонестимульованих тварин введення кардіотоксичної дози адреналіну супроводжується істотним зменшенням амплітуди зубця R, порівняно з вихідним станом, суттєвими коливаннями амплітуди зубця T – підвищенням через 1 год після введення препарату, тенденцією до зниження через 24 год, істотним збільшенням тривалості інтервалу QRST у всі терміни спостереження, фазовими коливаннями тривалості інтервалу R-R і відповідно ЧСС, суттєвим збільшенням СП. Відхилення електрокардіограми були найбільш значними через 24 год після введення адреналіну. Ці дані вказують те, що на тлі введення кардіотоксичної дози адреналіну на ЕКГ відмічаються відхилення, які свідчать про гіпоксію міокарда, порушення провідності електричного імпульсу, зниження скоротливої активності [6]. Попередня фотостимуляція тварин з адреналіновою міокардіодистрофією викликала достовірно менші відхилення усіх вищезазначених показників. Отже, вищенаведені показники підтверджують виражений протекторний

вплив на міокард превентивної світлоімпульсної стимуляції на тлі введення кардіотоксичної дози адреналіну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Люлька Н. О. Реактивність організму та її корекція у хворих на інфаркт міокарда. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 69 с.
2. Вербицький В. В. Морфофункціональні основи гетерогенності міокарда при гострій коронарній недостатності / В. В. Вербицький // Лікарська справа. – 2003. – № 5–6. – С. 70–73.
3. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е. Б. Маленюк, Н. П. Аймашева, Е. Б. Манухина [и соавт.] // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274–277.
4. Нагорнев С. Н. Обоснование и разработка принципов использования средств метаболической коррекции резервных возможностей человека в экстремальных условиях : автореф. дисс. на соискание научн. степени д. мед. наук: 14.02.03 / С. Н. Нагорнев. – Моск. мед. акад. – М., 2000. – 48 с.
5. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
6. Изменение импульсной активности нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра на фоне введения динофена А₁₋₁₃ / С. Д. Михайлова, Т. В. Васильева, Т. М. Семушкина, Г. И. Сторожаков // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 14–15.

Отримано 27.02.13

УДК 612.215.3-02:616.711/.714-001-085:611.013]-092.9

©Р. М. Борис¹, Т. В. Дацко²ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”¹, м. Одеса
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”²**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ**

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ФЕТАЛЬНИМИ НЕРВОВИМИ КЛІТИНАМИ – При експериментальній краніоскелетній травмі відзначаються виражені структурні зміни в легеневій тканині, що проявляються гострими порушеннями кровообігу, альтеративно-дистрофічними змінами альвеолярного епітелію, з перевагою на 14 добу експерименту. Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин потенціює адаптаційні механізми і частково покращує структурну організацію легеневої тканини за рахунок зменшення гострого порушення кровообігу і лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы органа.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ФЕТАЛЬНЫМИ НЕРВНЫМИ КЛЕТКАМИ – При экспериментальной краниоскелетной травме отмечаются выраженные структурные изменения в легочной ткани, которые проявляются острыми нарушениями кровообращения, альтеративно-дистрофическими изменениями альвеолярного эпителия, с преобладанием на 14 сутки эксперимента. Введение суспензии криоконсервированных фетальных нервных клеток потенцирует адаптационные механизмы и частично улучшает структурную организацию легочной ткани за счет уменьшения острого нарушения кровообращения и лимфо-гистиоцитарной инфильтрации стромы органа.

THE STRUCTURAL CHANGES OF LUNG TISSUE IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CRANIO-SKELETAL INJURY AND ITS CORRECTION WITH FETAL NERVE CELLS – Expressed structural changes in the lung tissue are observed in experimental cranio-skeletal injury. They manifest with acute circulatory disorders, alterative and degenerative changes in the alveolar epithelium, with a predominance on the 14th day of the experiment. The injection of suspension of cryopreserved fetal nerve cells enhances the adaptive mechanisms and partially improves the structural organization of the lung tissue by reducing acute circulatory disorders and lymphohistiocytic infiltration of the stroma.

Ключові слова: краніоскелетна травма, легенева тканина, клітинна терапія.

Ключевые слова: краниоскелетная травма, легочная ткань, клеточная терапия.

Key words: cranio-skeletal injury, lung tissue, cell therapy.

ВСТУП Травматизм належить до актуальних проблем сьогодення. У його структурі невідмінно зростає частка поєднаної травми, збільшується частота краніоскелетних уражень, які характеризуються розвитком травматичної хвороби і високою летальністю [4].

Сукупність патогенних відхилень на тлі травматичної хвороби часто призводять до розвитку поліорганної недостатності, яка тяжко піддається традиційним засобам інтенсивної терапії і вимагає нових підходів до її профілактики та корекції [5]. Серед них важливе місце займає застосування фетальних нервових клітин, які завдяки наявності недиференційованих клітин здатні продукувати низку біологічно активних речовин, що належать до регуляторів “надсистемної” дії [1, 8]. Це робить їх перспективним засобом зниження інтенсивності системної ре-

акції організму на запалення, що виникає в умовах травматичної хвороби. Одним із перших органів, що піддається цьому впливу на тлі тяжкої травми, є легенева тканина [2]. Тому дослідження її патоморфологічних відхилень у динаміці політравми є важливим критерієм оцінки ефективності системного впливу фетальних нервових клітин і вимагає спеціального дослідження.

Метою роботи стало вивчити вплив суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин щура на структурну перебудову легеневої тканини в динаміці періодів ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби на тлі краніоскелетної травми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 104 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: контрольну і дві дослідні. У контрольну групу увійшли 8 інтактних тварин. В обох дослідних групах – по 48 тварин під тіопенталона-трівим наркозом ($40 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ маси тіла) моделювали закриту черепно-мозкову травму за методикою [1, 7] у власній модифікації. Енергія удару становила 0,375 Дж, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Крім цього, спеціально розробленим пристроєм наносили однократний удар по кожному стегну, що викликало закритий перелом стегнових кісток.

Через 12 год після травмування в одній із дослідних груп внутрішньочеревно вводили суспензію кріоконсервованих фетальних нервових клітин щура в дозі 5×10^6 клітин на 100 г маси тварини [6]. Суспензію фетальних нервових клітин виготовляли в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків) шляхом ошадної механічної дисоціації фрагментів мозку ембріонів щурів 11-ти днів гестації і кріоконсервування на програмному заморожувачі УОП-6. Відігрівання зразків проводили на водяній бані при температурі 37°C . В іншій дослідній групі внутрішньочеревно вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Тварин виводили з експерименту через 3, 7, 14 і 25 днів посттравматичного періоду. Для гістологічного дослідження тканину легень фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксином та еозином. Оцінювали структурну організацію легеневої тканини.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України про Доклінічні дослідження лікарських засобів (2001). Евтаназію щурів в усіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопенталона-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньочеревно).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Найбільш ранніми і демонстративними патологічними змінами легеневої тканини на тлі модельованої травми були розлади гемодинаміки (рис. 1). У периваскулярних просторах спостерігався незначний набряк, виникали нечисленні діapedезні крововиливи. В окремих випадках спостерігалися ознаки парезу судин і їх застійне повнокров'я.

У паренхімі легень формувалися вогнищеві дистелектази. Просвіт більшості альвеол був оптично порожнім, не містив запального ексудату та клітинних елементів. Однак на окремих ділянках у альвеолах виявляли поодинокі десквамовані альвеолярні епітеліоцити із дистрофічними й альтеративними змінами. Міжальвеолярні перегородки були незначно потовщеними за рахунок набряку сполучнотканинних структур і судинної реакції. Спостерігалася слабовиражена запальна інфільтрація перегородок, клітинний компонент інфільтрату представляли лімфоцити, моноцити, макрофаги, сегментоядерні лейкоцити, при цьому частка останніх була відносно невеликою.

Через 7 та 14 діб експерименту (рис. 2, 3) розлади кровообігу поширювалися на всі структурні рівні су-

динного русла легенів. Мало місце паретичне розширення просвіту судин великого, середнього і дрібного калібрів та їх повнокров'я.

Проникність судинної стінки дещо збільшувалася, що призводило до виходу еритроцитів у периваскулярні просвіти, строму та частково в просвіти альвеол. В ендотелії відмічалися альтеративні, дистрофічні зміни, а також вогнища його десквамації. Окрім того, навколосудинні простори містили лімфоцити, гістіоцити, поодинокі макрофаги та лейкоцити.

Структура легеневої паренхіми зазнавала суттєвих змін, причиною яких було утворення множинних дистелектазів і ателектазів (рис. 2, 3). Водночас, відмічалися ділянки вікарної емфіземи. Площа просвіту альвеол візуально зменшувалася за рахунок інтерстиціального набряку та потовщення міжальвеолярних перегородок. Спостерігалася набубнявіння альвеолоцитів і їх альтеративно-дистрофічні зміни, що проявлялися фрагментацією ядра, зернистістю і вакуолізацією цитоплазми, місцями з переходом у гідропічну дистрофію з подальшим коліквацийним некрозом епітеліальних клітин (рис. 4).

Мав місце спазм дрібних бронхів, що призводило до розвитку дистрофічних змін епітелію із подальшою

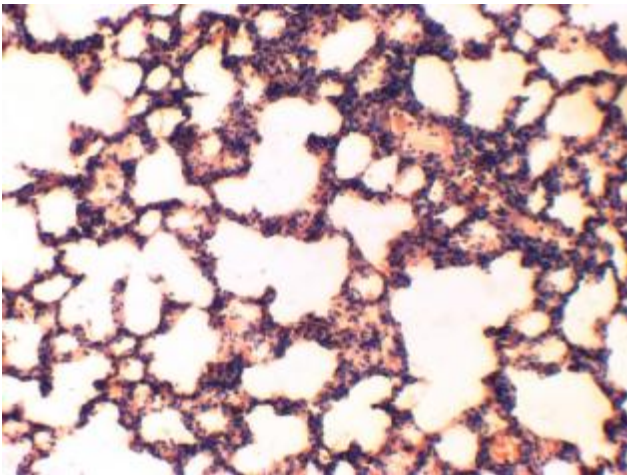


Рис. 1. Незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромы легеневої тканини через 3 доби після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

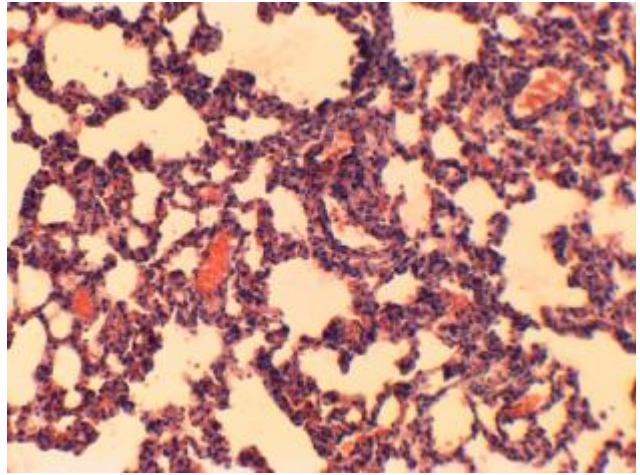


Рис. 3. Дистрофічно-некротичні зміни альвеолоцитів із вогнищовою десквамацією через 14 діб після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

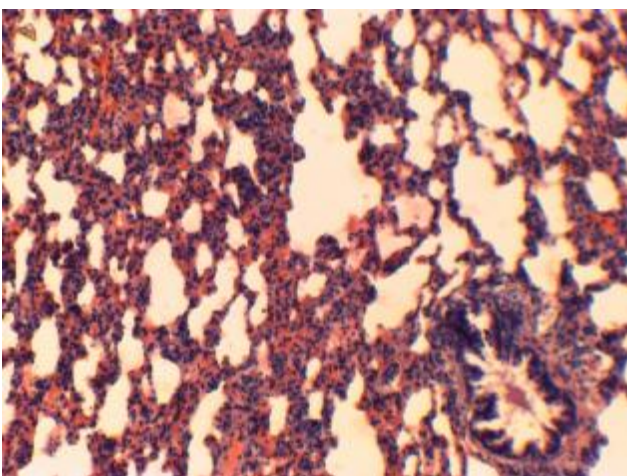


Рис. 2. Вогнищова десквамація епітелію бронхів через 7 діб після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

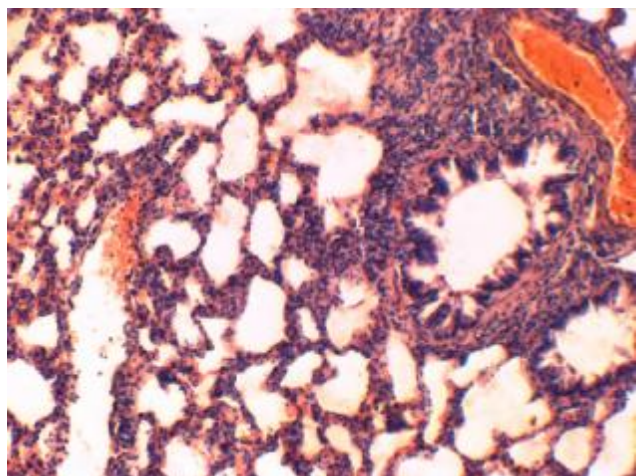


Рис. 4. Дистрофічно-некротичні зміни альвеолоцитів із вогнищовою десквамацією через 25 діб після моделювання краніоскелетної травми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$.

його десквамацією. У підслизовому шарі та м'язовій оболонці спостерігались явища судинно-стромальної білкової дистрофії, в перибронхіальних просторах формувались дрібні абсцеси.

Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин щурам із модельованою краніоскелетною травмою показало, що через 3 доби експерименту структура легеневої тканини змінювалась не значно. Виявлялось розширення і повнокров'я судин дрібного калібру із помірним периваскулярним набряком. Просвіти альвеол переважно були вільними від вмісту, проте окремі із них емфізематозно розширювались.

Через 7 днів експерименту мала місце дещо підвищена проникність гемокапілярів аж до діapedезних крововиливів, проте ці зміни носили вогнищевий характер. Міжальвеолярні перетинки змінювались мало по відношенню до норми, дистрофічні зміни ацинарних епітеліоцитів були мінімальними (рис. 5).

Мінімальних змін також зазнавали епітеліальні та стромальні структури дрібних бронхів.

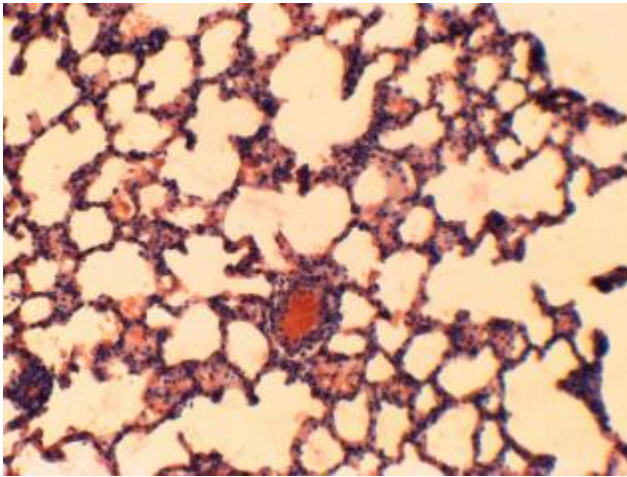


Рис. 5. Розширення дрібних гемокапілярів легені через 7 днів краніоскелетної травми та корекції фетальними нервовими клітинами. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 180$.

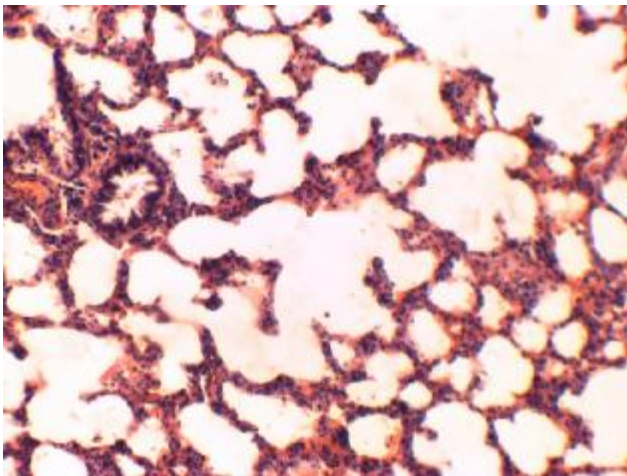


Рис. 6. Структура легені через 25 днів краніоскелетної травми та корекції фетальними нервовими клітинами. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 180$.

Через 14 днів експерименту виникало виражене покращення структури легеневої тканини, яке проявлялось помітним стоншенням міжальвеолярних перетинок. Судини дрібного калібру візуалізувались, проте гострих розладів кровообігу не спостерігалось. Строма органа була слабовираженою. Альтеративно-дистрофічні зміни епітелію були мінімізовані. Бронхіоли мали звичайну структуру, їх просвіти були вільними від ексудату та клітинного вмісту.

Через 25 днів експерименту легенева структура дещо відновлювалась, що відображалось у стонненні міжальвеолярних перетинок, зменшувалась круглоклітинна інфільтрація, проте судини дрібного калібру були дилатованими, з ознаками повнокров'я. В окремих полях зору мали місце деструктивні зміни альвеолярного епітелію, які переходили у десквамацію (рис. 6). Окремі бронхіоли залишались дещо спазмованими, епітеліальна вистілка змінювалась мало, перибронхіальна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація була незначною.

Таким чином, внаслідок застосування клітинної терапії виникали менші порушення структури легеневої тканини, що особливо було помітно через 14 днів посттравматичного періоду. Зниження проявів запальної реакції у легенях, що мало місце у корегованих тварин, вказує на можливість системного впливу фетальних нервових клітин в умовах модельованої травми та перспективність застосування фетальної клітинної терапії в умовах тяжкої травми, що вимагає поглибленого дослідження.

ВИСНОВКИ 1. За умов експериментальної краніоскелетної травми відмічаються виражені структурні зміни в легеневої тканині, які проявляються гострими порушеннями кровообігу, альтеративно-дистрофічними змінами альвеолярного епітелію, які є переважними через 14 днів експерименту.

2. Введення суспензії кріоконсервованих фетальних нервових клітин потенціює адаптаційні механізми та частково покращує структурну організацію легеневої тканини за рахунок зменшення гострих розладів кровообігу та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації строми.

Перспективи подальших досліджень У перспективі передбачається поглибити вивчення властивостей фетальної клітинної терапії в умовах тяжкої травми з використанням інших критеріїв її системних проявів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гольцев А. Н. Апоптотические процессы в тимусе и головном мозге при развитии экспериментального аллергического энцефаломиелита до и после лечения фетальными нервными клетками / А. Н. Гольцев, Е. А. Порожан, Н. Н. Бабенко, М. В. Останков // Патология. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 69–72.
2. Денисенко В. Н. Клинико-патологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / [В. Н. Денисенко, В. В. Бурлука, Я. Л. Заруцкий и др.] // Проблемы військової охорони здоров'я. – 2002. – С. 15–22.
3. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев – Донецк : Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
4. Ельський В. Н. Патопатология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ель-

ський, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.

5. World report on road traffic injury prevention / M. Peden, R. Scurfield, D. Sleet [et al.] // Geneva, Switzerland: World Health Organization. – 2004.

6. Рошін Г. Г. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомен-

дації / [Г. Г. Рошін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко та ін.]. – К., 2003. – 33 с.

7. Терапия фетальными нервными клетками в остром периоде экспериментального ишемического инсульта (антиоксидантный эффект) / Д. В. Лебединец, С. Е. Овсянников, В. В. Лебединец [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 338–347.

Отримано 17.06.13

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТОВПЧАСТИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ З ОБЛЯМІВКОЮ В ЕПІТЕЛІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТОВПЧАСТИХ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ З ОБЛЯМІВКОЮ В ЕПІТЕЛІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ – В експерименті на щурах вивчено динаміку електронно-мікроскопічних змін стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою в епітелії слизової оболонки ворсинок дванадцятипалої кишки в умовах панкреатиту. Встановлено поглиблення структурних змін даних клітин у ранні терміни досліді і часткове відновлення їх структурної організації до 14 доби експерименту.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТОЛБЧАТЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ С КАЕМКОЙ В ЭПИТЕЛИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВНАДЦЯТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ – В эксперименте на крысах изучена динамика электронно-микроскопических изменений столбчатых эпителиоцитов с каемкой в эпителии слизистой оболочки ворсинок двенадцатиперстной кишки в условиях панкреатита. Установлено углубление структурных изменений данных клеток в ранние сроки опыта и частичное восстановление их структурной организации до 14 суток эксперимента.

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PECULIARITIES OF THE COLUMNAR EPITHELIAL CELLS WITH BORDER IN THE EPITHELIUM OF THE DUODENUM MUCOSA IN EXPERIMENTAL PANCREATITIS – In the course of the experiment on rats the dynamics of electron microscopic changes in columnar epithelial cells with border in the epithelium of the villi of the duodenal mucosa in pancreatitis were studied. The aggravation of structural changes in the given cells at early stages of the experiment and the partial restoration of their structural organization till the fourteenth day of the experiment were established.

Ключові слова: дванадцятипала кишка, панкреатит, стовпчасти епітеліоцити з облямівкою, пристінкове травлення.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, панкреатит, столбчатые эпителиоциты с каемкой, пристеночное пищеварение.

Key words: duodenum, pancreatitis, columnar epithelial cells with border, parietal digestion.

ВСТУП Патологія органів травної системи займає третє місце серед загальної захворюваності населення України [1]. У структурі її поширеності одне з провідних місць відводиться патології підшлункової залози, жовчних шляхів та дванадцятипалої кишки.

Дванадцятипала кишка є важливим органом травної системи, а також складовою частиною панкреатогепатодуоденальної зони і на сьогодні становить предмет детальних досліджень морфологів, ендокринологів, імунологів, гастроентерологів та ін. [2, 3]. В ній перехрещуються травні шляхи шлунка, печінки і підшлункової залози, а тому дестабілізація одного призводить до порушення фізіологічного ритму іншого. В останні роки дослідники звертають увагу на ураження дванадцятипалої кишки при панкреатиті [4, 8, 9]. Структурний і функціональний взаємозв'язок підшлункової залози і дванадцятипалої кишки полягає перш за все в тому, що основна частина ферментів, яка бере участь в травленні, являється секре-

торним продуктом екзокринної частини підшлункової залози. Тому логічно припустити, що глибоке ураження підшлункової залози, неминуче приводить до структурної перебудови в тонкій кишці [5]. Невдалі результати хірургічного, а часто і консервативного лікування давно наводять медиків на думку про те, що вагому роль у виникненні уражень підшлункової залози відіграють структурні зміни у дванадцятипалій кишці. В сучасній морфології все ширше використовують електронно-мікроскопічний метод дослідження для поглибленого вивчення структурної реорганізації клітин за умов дії шкідливих чинників [7]. Важливим є встановлення перебігу процесів пристінкового травлення і всмоктування, яке забезпечують стовпчасти епітеліоцити з облямівкою, як основні клітини в складі епітеліальної пластинки ворсинок тонкого відділу кишки. Тому вивчення структури і функцій цих клітин є необхідним для вирішення практичних завдань медицини.

Метою дослідження було встановити особливості ультраструктурних змін стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою в епітелії слизової оболонки ворсинок дванадцятипалої кишки при експериментальному панкреатиті різної тривалості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 18 статевозрілих білих лабораторних щурах-самцях. Маса тіла експериментальних тварин складала 195–205 г. Вони утримувались на стандартному раціоні віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською комісією щодо нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів, а також згідно з науково-практичними рекомендаціями із утримання лабораторних тварин та роботи з ними.

Піддослідних тварин поділили на дві групи: перша група – 3 інтактні тварини; друга – 16 білих щурів, у яких було змодельовано кріогенний панкреатит різної тривалості.

Експериментальне ураження підшлункової залози у білих щурів моделювали шляхом локального заморожування обох її поверхонь хлоретиллом згідно з методикою С. О. Шалімова (1989). Контрольним тваринам проводили ідентичну лапаротомію без заморожування підшлункової залози. Через 2, 7 та 14 діб з моменту кріогенного ураження підшлункової залози тварин виводили з експерименту кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання.

Забір матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження дванадцятипалої кишки проводили згідно із загальноприйнятою методикою. Для дослідження вибирали шматочки із її середньої частини. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3–7,4, виготовленому на фосфатному буфері Міллоніга (Уіклі Б., 1975).

Фіксований матеріал через 50–60 хв переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хв. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хв, після чого проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамикротомі УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі EM-125K.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Стовпчасти епітеліоцити з облямівкою у середній частині ворсинки – це циліндричної форми клітини, які розташовані в один шар і добре контактують між собою. Найхарактернішою їх особливістю є наявність на апікальній поверхні щільно розташованих мікроросинок, які забезпечують основну функцію цих клітин – примембранне травлення та всмоктування (рис. 1). Ядра епітеліоцитів розташовані в базальному полюсі, мають округло-овальну форму й орієнтовані по довжині клітин. При нормальному функціональному стані в їх каріоплазмі переважає еухроматин, невеликі глибки гетерохроматину розташовані частіше біля каріолеми. Часто в ядрах спостерігають одне або два невеликі ядерця. В цитоплазмі добре виражені всі органели загального призначення, але локалізовані вони нерівномірно. Гранулярна ендоплазматична сітка більш виражена в базальній частині, невеликий комплекс Гольджі частіше перинуклеарно в над'ядерній зоні. Округлої або подовгасті форми мітохондрії зустрічаються по всій цитоплазмі, але більшою мірою в центральній та апікальних ділянках. Тут добре виражені також рибосоми та полісоми, виявляються первинні, а іноді й вторинні лізосоми.

Електронно-мікроскопічні дослідження стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою на 2-гу добу експерименту після кріогенного панкреатиту показали, що їх ядра мають нерівномірну каріолему, з неглибокими інвазіями, а в каріоплазмі наявні грудочки гетерохроматину. Суттєвою ознакою порушення пристінкового травлення і всмоктування є зміни структури мікроросинок. Їх висота зменшується, частина фрагментується, а

окремі руйнуються (рис. 2). В цитоплазмі таких епітеліоцитів спостерігаються деструктивно змінені органели. У базальних полюсах клітин об'єм гранулярної ендоплазматичної сітки зменшується, мембрани каналців погано контуруються, окремі фрагментуються, на поверхні мембран мало рибосом. Спостерігається розширення та вакуолізація компонентів комплексу Гольджі, що вказує на перевагу катаболічних процесів над синтетичними. Частина мітохондрій гіпертрофована, має вогнищево просвітлений матрикс та редуковані кристи. Ці зміни свідчать про зниження активності окисно-відновних реакцій, які проходять в мітохондріях, і приводять до недостатці енергетичного забезпечення синтетичних процесів внутрішньоклітинного метаболізму [6]. Слід відмітити, що зникнення поблизу щіткової облямівки глікокаліксу створює умови для транслокації бактерій із просвіту кишки в тканини слизової оболонки. Це є додатковим фактором ризику у виникненні дуоденіту.

На 7-му добу дослідження ультраструктури стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою встановлено наростання деструктивних змін епітеліоцитів. Це проявляється значною фрагментацією і відшаруванням мікроросинок, зменшенням їх розмірів. Ядра цих клітин ущільнюються, їх каріолема деформується, а каріоплазма стає електронно-щільною. Деструкція органел супроводжується їх вакуолізацією, тому в цитоплазмі, особливо в перинуклеарній зоні наявні світлі округло-овальні структури (рис. 3).

На 14-ту добу експерименту спостерігали гетерогенні зміни стовпчастих епітеліоцитів, одні клітини залишалися значно пошкодженими, а в інших покращувалася їх структурна організація. Субмікроскопічно це проявляється частковою збереженістю мікроросинок на апікальній поверхні клітин. В цитоплазмі менш виражена деструкція органел, наявна гіпертрофія мітохондрій, помірне розширення цистерн комплексу Гольджі (рис. 4). Ядра мають притаманну їм форму, в каріоплазмі переважав еухроматин, а в окремих наявне крупне ядерце.

Така реорганізація ультраструктури стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою свідчать про порушення

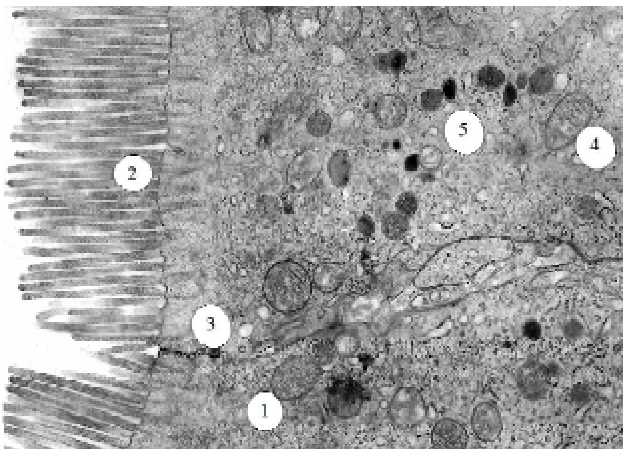


Рис. 1. Субмікроскопічна організація апікальної частини стовпчастих епітеліоцитів в інтактних тварин. Апікальна частина стовпчастих епітеліоцита (1), мікроросинки (2), міжклітинні контакти (3), мітохондрії (4), лізосоми (5). x 27 000.

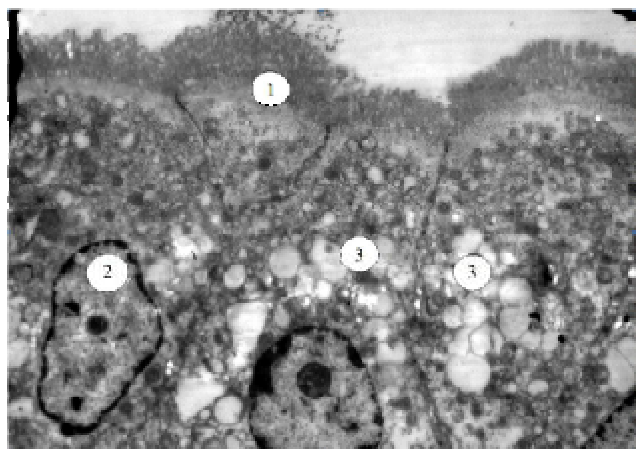


Рис. 2. Субмікроскопічні зміни стовпчастих епітеліоцитів слизової оболонки дванадцятипалої кишки тварин на 2-гу добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Деструкція мікроросинок (1), змінені ядра (2), вакуолізовані структури в цитоплазмі (3). x 8000.

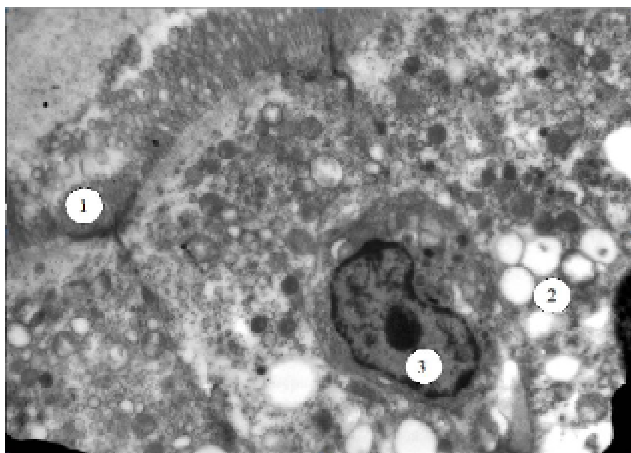


Рис. 3. Ультраструктурні зміни епітеліоцитів ворсинки дванадцятипалої кишки на 7-му добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Пошкодженні мікрроворсинки (1), вакуолі (2) в цитоплазмі, міжепітеліальний лімфоцит (3). x 10 000.

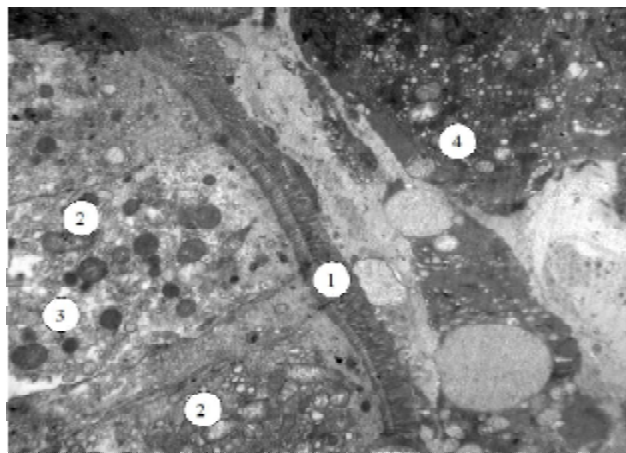


Рис. 4. Субмікроскопічний стан стовпчастих епітеліоцитів ворсинки на 14-ту добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Частково збережені мікрроворсинки (1), на апікальній поверхні епітеліоцитів, гіпертрофовані мітохондрії (2), помірна деструкція цитоплазми (3). x 8000.

процесів пристінкового травлення і всмоктування, внутрішньоклітинної біоенергетики, білок синтезуючого апарату досліджуваних клітин. Проте ці зміни не можна розглядати виключно як деструктивні, глибина і ступінь їх вираження дозволяє віднести їх до адаптаційно-компенсаторних.

ВИСНОВКИ В умовах експериментального кріогенного панкреатиту спостерігалися виразні зміни в стовпчастих епітеліоцитах з облямівкою, які були найбільше виражені на 7-му добу експерименту. Отримані дані свідчать про суттєве зниження функціональної активності досліджуваних клітин при експериментальному ураженні підшлункової залози. Тому доцільним є продовження досліджень морфологічного стану тонкої кишки при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобілярної зони.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мосієнко Г. П. Деякі особливості функціональних захворювань травного каналу в осіб молодого віку / Г. П. Мосієнко // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2006. – № 4. – С. 37–41.
2. Заячківська О. С. Динаміка та механізм морфофункціональних змін слизової оболонки гастродуоденальної ділянки за умов стресового ульцерогенезу / О. С. Заячківська, О. М. Гаврилюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 208–212.
3. Руднев О. М. Морфофункціональний стан стінки тонкого кишечника під впливом малих доз внутрішнього та зовнішнього радіоактивного опромінення в експерименті / О. М. Руднев // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 19–13.
4. Функциональные нарушения тонкой кишки при хроническом панкреатите / Врачебное дело. – 2001. – № 3. – С. 9–12.
5. Каримов Х. Я. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите / Х. Я. Каримов, Хайрулло Угли Муродулло // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С. 105–106.
6. Порушення функцій мітохондрій у розвитку патологічних процесів / М. П. Судаков, С. Б. Нікіфоров, А. В. Дєєв [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2007. – Т. 42, № 4. – С. 69–76.
7. Кравець В. В. Динаміка ультраструктурних змін епітеліоцитів слизової оболонки тонкої кишки в умовах дії на організм техногенних мікроелементозів / В. В. Кравець // Світ медицини та біології. – 2008. – Ч. 3, № 2. – С. 102–104.
8. Chronic pancreatitis / Novel concepts in biology and therapy / Edited by M. W. Buchler, H. Friess, W. Unl. – Berlin; Wien: Wissenschafts – Verlag A. Blackwell Publishing Company. – 2002. – 614 p.
9. Apoptosis and proliferation of acinar and islet in chronic pancreatitis evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A. C. Bateman, S. M. Turner, K. S. A. Thomas [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 542–548.

Отримано 27.02.13

УДК 616.149 – 008.341.1 – 06 : 616 – 005] – 073.759

©Т. В. Романюк

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

МІСЦЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

МІСЦЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ – У роботі досліджено можливості методу фотоплетизмографії для діагностики розладів мікроциркуляції органів шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що проведення фотоплетизмографії стінки шлунка (кишки) є ефективним діагностичним заходом визначення функції мікроциркуляторного русла. Визначено, що запропонований спосіб інтегральної оцінки кровотоку органа за допомогою вирахування індексу фотоплетизмографії дозволяє покращити умови хірургічного лікування.

МЕСТО ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА – В работе исследованы возможности метода фотоплетизмографии для диагностики расстройств микроциркуляции органов желудочно-кишечного тракта. Установлено, что проведение фотоплетизмографии стенки желудка (кишки) является эффективным диагностическим мероприятием определения функции микроциркуляторного русла. Определено, что предложенный способ интегральной оценки кровотока органа с помощью вычисления индекса фотоплетизмографии позволяет улучшить условия хирургического лечения.

PLACE OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF DISORDERS OF ORGANS' MICROCIRCULATION OF GASTROINTESTINAL TRACT – We studied the potential diagnostic possibilities of photoplethysmography in cases of violated microcirculation of gastrointestinal tract. It is widely known that photoplethysmography of gastric wall (intestine) is an effective diagnostic method for evaluation of microcirculation. It was determined that the proposed method of integral evaluation of organ blood flow by calculating the Index photoplethysmography as a criterion of local blood flow is a serious method of surgical treatment improvement.

Ключові слова: фотоплетизмографія, мікроциркуляція, діагностика.

Ключевые слова: фотоплетизмография, микроциркуляция, диагностика.

Key words: photoplethysmography, microcirculation, diagnosis.

ВСТУП Повсякденним “золотим стандартом” у вивченні вісцерального кровообігу залишається метод доплерографії [5]. На сьогодні значення дуплексного ангіосканування в абдомінальній хірургії важко переоцінити [7]. Однак поряд з величезними перевагами методики метод має і свої суттєві недоліки, зокрема залежність отриманих даних від роздільної здатності ультразвукового сканера, досвіду оператора [1]. Варто відмітити й інший аспект. Доплерографія відображає дані кількісні та якісні критерії кровотоку в судині, але не відображає його “ефективні” значення, а саме функцію мікроциркуляторного русла [4].

Однією із сучасних методик вивчення мікроциркуляторного русла є фотоплетизмографія. Фотоплетизмографія – непрямий метод оцінки кровонаповнення ділянки тіла, при якому через об'єкт дослідження пропускають світлові промені. При цьому в якості датчика світлової енергії, що пройшла через об'єкт дослідження чи відбитого від нього, використовується фотоеlement (фоторезистор) [2, 3].

Даний метод з успіхом використовується у діагностиці розладів мікроциркуляції при оклюзійних захворюваннях артерій нижніх кінцівок, декомпенсованій хронічній венозній недостатності нижніх кінцівок [6].

Метою роботи стало дослідити можливість методу фотоплетизмографії у діагностиці розладів мікроциркуляції органів шлунково-кишкового тракту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Методом фотоплетизмографії досліджено мікроциркуляцію стінки шлунка в нормі й при патології, зумовленій розладами мікроциркуляції. Для цього використано пульсоксиметр NANOХесо із сенсором Medlab PEAPL та графічний репродуктор – монітор MITAP-01-“Р-Д”. Результат оцінювали інтегрально за індексом фотоплетизмографії, (ІФПГ) що власне і характеризує функцію мікроциркуляторного русла. ІФПГ визначали як співвідношення амплітуди анакроти фотоплетизмографічної кривої до систолічного артеріального тиску за наступною формулою:

$$\text{ІФПГ} = (A \cdot 100) / \text{АТ}_{\text{сист.}}$$

де А – амплітуда анакроти пульсової хвилі, АТ_{сист.} – систолічний артеріальний тиск.

У дослідженні взяли участь 66 пацієнтів з виразковою хворобою шлунка (усі з виразкою в антральному відділі по малій кривизні) – перша група і 38 хворих, оперованих з приводу гастроезофагальної кровотечі при синдромі портальної кровотечі, – друга група, тобто хворі з принципово різними патологічними процесами. Функцію мікроциркуляторного русла досліджували експериментально в інтраопераційних умовах при їх хірургічному лікуванні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В інтраопераційних умовах методом фотоплетизмографії реєстровано пульсову хвилю різних анатомічних відділів шлунка і вираховано ІФПГ (табл. 1).

При дослідженні мікроциркуляції шлунка у хворих першої групи визначено її зміни в патологічній ділянці відносно патологічно незмінених анатомічних його зон. Так, в антральному відділі виявлено виражене зни-

Таблиця 1. Значення ІФПГ стінки шлунка у групах хворих (X±m)

Показник	Перша група (n=66)	Друга група (n=38)
Кардіальний відділ	252,41±3,6	144,04±3,7
Дно шлунка	259,12±3,5	193,48±3,2
Антральний відділ	112,54±1,2	365,87±4,3
Пілоричний відділ	238,90±2,4	354,43±7,4

Примітка. Контроль ІФПГ при пульсоксиметрії дистальної фаланги пальця руки: 249,72±1,9.

ження ІФПГ, що становило лише 45,07 % від норми, і можна розглядати як причину порушеної трофіки шлунка, її ішемії і безпосередню причину утворення виразки шлунка. Що стосується інших анатомічних зон шлунка, то у них визначали ІФПГ, рівень якого відповідав контролю.

Щодо другої групи пацієнтів, то дані інтегральної оцінки кровотоку шлунка були іншими. Так, у кардіальному відділі та в зоні дна шлунка виявлено зниження ІФПГ на 42,32 і 22,52 %. Такі зміни варто розглядати як причину виникнення ішемії і необоротного порушення трофіки слизової оболонки кардії та меншою мірою дна шлунка. Саме ці зміни варто розглядати як предиктор ризику виникнення гастро-езофагальної кровотечі у хворих із синдромом портальної гіпертензії.

Визначаючи ІФПГ у хворих другої групи в інших анатомічних зонах шлунка, то в антральному і у пілоричному відділах виявлено значне підвищення цього інтегрального індексу. В антральному відділі на 46,51 %, а у пілоричному – на 41,93 %. Така гіперемія мікроциркуляторного русла зумовлена венозною гіперемією в результаті портальної гіпертензії. Причиною цього також може слугувати підвищена функція мікроциркуляторного русла при гіпердинамічному циркуляторному статусі (shear stress syndrome) як прояв підвищеної нітроксидпродукції ендотелієм.

ВИСНОВКИ 1. Визначення індексу фотоплетизмографії за допомогою фотоплетизмографії стінки шлунка (кишки) є ефективним способом інтегральної оцінки кровотоку органа.

2. Дана методика дозволяє оцінити функцію мікроциркуляторного русла органа, завдяки цьому є можливість покращити умови виконання хірургічного лікування – адекватно визначити лінії прицільної резекції ішімізованого сегмента при виразковій хворобі.

3. Що стосується хворих з синдромом портальної гіпертензії, то дана методика дозволяє визначити предиктори ризику розвитку ускладнень синдрому, зокрема кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і/чи шлунка.

4. Тому є необхідність у розробці пристрою для ендоскопічної фотоплетизмографії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биссет Р. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Р. Биссет, А. Хан; пер. с англ.; под ред. И. Пиманова. – М. : Медицинская литература. – 2001. – 272 с.
2. Кардиодиагностика на основе фотоплетизмограмм с помощью двухканального плетизмографа / М. А. Галкин, Г. Н. Змиевский, А. И. Ларюшин, В. А. Новиков // Научно-технический журнал "Фотоника". – 2008. – № 3. – С. 30–35.
3. Двухканальный лазерный фотоплетизмограф / А. И. Ларюшин, М. А. Галкин, Р. Н. Хизбуллин, В. А. Новиков // Метрولوجический научно-технический журнал "Мир измерений". – 2010. – № 7. – С. 22–28.
4. Митьков В. В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов / В. В. Митьков. – М.: Издательский дом Видар – М, 2000. – С. 152.
5. Митьков В. В. Допплерографические показатели чревного кровотока в норме / В. В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – № 1. – 2001. – С. 53–60.
6. Пат. 2236816 Российская федерация, МПК А61В5/026. Способ интегральной оценки периферического кровотока дистальных отделов нижних конечностей / Макаров И. В., Елисеева Т. В., Сидоров А. Ю. ; заявитель и патентообладатель Макаров И. В., Елисеева Т. В., Сидоров А. Ю. – № 2003108216/14 ; заявл. 24.03.2003; опубл. 27.09.2004.
7. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной сосудистой хирургии / под ред. Г. И. Кунцевич. – Минск : Кавальер Паблишере, 1999. – С. 244.

Отримано 19.04.13

УДК 617.731-001.3-06:616.15-018.54:612.015.11]-092.9

©А. Ю. Герасимець

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

ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ

ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ КРОЛЯ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ – Внаслідок непроникаючого поранення рогівки у крові експериментальних тварин спостерігається активація пероксидного окиснення ліпідів з максимумом зростання вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду через 3 доби та його нормалізацією через 14 діб. Через 3 доби посттравматичного періоду виникає зниження активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту в сироватці крові (супероксиддисмутаза і каталаза) з наступним зростанням через 14 діб, не досягаючи рівня контролю. Вміст церулоплазміну та SH-груп впродовж експерименту поступово знижуються і через 14 діб досягають мінімальної величини.

ДИНАМИКА ПРОДУКТОВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ КРОЛЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ НЕПРОНИЦАЕМОЙ ТРАВМЕ РОГОВИЦЫ – Вследствие непроницаемого ранения роговицы в крови экспериментальных животных наблюдается активация пероксидного окисления липидов с максимумом роста содержания в сыворотке крови малонового диальдегида через 3 суток и его нормализацией через 14 суток. Через 3 суток посттравматического периода возникает снижение активности ферментативного звена антиоксидантной защиты в сыворотке крови (супероксиддисмутаза и каталаза) с последующим ростом через 14 суток, не достигая уровня контроля. Содержание церулоплазмينا и SH-групп в течение эксперимента постепенно снижаются и через 14 суток достигают минимальной величины.

DYNAMIC OF THE LIPID PEROXIDATION PRODUCTS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE RABBIT BLOOD BY MECHANICAL PENETRATION INJURY OF CORNEA – As a result of the penetrating injury of cornea in the blood of the experimental animals observed activation of the lipid peroxidation with a maximum increasing of the malondialdehyde content in the blood serum after 3 days and its normalization after 14 days. After 3 days of the post-traumatic period, there is reduced activity of the enzyme level of antioxidant protection in the blood serum (superoxide dismutase and catalase), followed by growth after 14 days, without reaching the level of control. Content of ceruloplasmin and SH-groups gradually reduced during the experiment and after 14 days below the minimum value.

Ключові слова: непроникаюча травма рогівки, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Ключевые слова: непроницаемая травма роговицы, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Key words: penetrating injury of cornea, lipid peroxidation, antioxidant defense.

ВСТУП Дослідження ролі пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі захворювань очей стало одним із важливих напрямків сучасної офтальмології. Активація ПОЛ призводить до порушення фізико-хімічних властивостей мембран, їх ліпідного складу, токсично впливає на тканини, сприяє посиленню лізису, окисненню сульфгідрильних груп білків [10, 11]. У літературі широко висвітлено особливості ПОЛ і антиоксидантного захисту при різних захворюваннях очей, таких, як глаукома [1], катаракти [2], увеїти [4], травми очей [5], герпесу [14] тощо. Однак при ви-

разках рогівки дану проблему висвітлено недостатньо.

Метою роботи стало вивчити зміни інтенсивності ПОЛ та антиоксидантного захисту організму в умовах непроникаючого поранення рогівки у динаміці посттравматичного періоду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих кроликах породи шиншила масою від 2,5 до 3,0 кг відповідно до Женевської конвенції “International Guiding principles for Biochemical research involving animals” (Geneva, 1990). Для оцінки патофізіологічних змін в організмі та рогівці після непроникаючого її поранення тварин поділили на 5 груп: контрольна група – інтактні тварини (12 кролів); перша дослідна група – термін спостереження через 3 доби після травми (6 кролів); друга дослідна група – через 7 днів після травми (6 кролів); третя дослідна група – через 10 днів після травми (6 кролів); четверта дослідна група – через 14 днів після травми (6 кролів).

Експериментальна модель пошкодження рогівки відтворювалась на обох очах кроля під місцевою анестезією 0,5 % розчином алкану та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну 1,0 мл. Трепаном, діаметром 7 мм у верхній частині рогівки, наносили концентричну епітеліальну насічку, в межах якої одноразовим офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом з переднім шаром стріми рогівки (викроювали клапоть товщиною до 0,2 мм). Контроль відтворення ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5 % розчином флюоресцеїну. Впродовж терміну спостереження проводили інстиляцію розчину антибіотика фторхінолонового ряду – “Вігамокс” (1 крапля 3 рази на день) та корнеопротектора – “Корнерегель” (1 крапля 3 рази на день).

В умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (80 мг на кілограм маси тіла) у тварин з крайової вени вуха забирали кров, після чого виводили з експерименту методом повітряної емболії у стані глибокого тіопентало-натрієвого наркозу (100 мг на кілограм маси тіла внутрішньовенно).

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) [8], стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази (СОД) [10] і каталази [6], вмістом церулоплазміну [15] та SH-груп відновленого глутатіону при взаємодії з реактивом Елмана [7].

Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA (“StatSoft, Inc.”, США), дані обчислювалися за допомогою критерію Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці 1, рівень МДА у сироватці крові кролів у посттравматичному періоді зростав, досягаючи максимуму через 3 доби з наступним зниженням до рівня контрольної групи через 14 діб. Через 3 доби його рівень був на 73,7 % ($p < 0,05$) більшим, ніж у

Таблиця 1. Динаміка продуктів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові кроля за умов механічної травми рогівки ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=12)	Механічна травма рогівки			
		3 доба (n=6)	7 доба (n=6)	10 доба (n=6)	14 доба (n=6)
МДА, ммоль·л ⁻¹	5,51±0,11	9,57±0,14 p<0,05	8,30±0,17 p<0,05 p ₁ <0,05	7,84±0,09 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	5,88±0,18 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
СОД, %	37,47±0,27	23,48±0,27 p<0,05	27,98±0,16 p<0,05 p ₁ <0,05	30,57±0,23 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	36,42±0,34 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Каталаза, %	49,45±0,33	29,80±0,84 p<0,05	34,70±0,59 p<0,05 p ₁ <0,05	36,45±0,28 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	38,63±0,27 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Церулоплазмін, мг·л ⁻¹	360,50±3,53	326,17±4,62 p<0,05	275,67±3,91 p<0,05 p ₁ <0,05	275,83±4,16 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	260,83±7,99 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
SH-групи, ммоль·л ⁻¹	78,39±0,57	42,48±1,82 p<0,05	30,62±0,26 p<0,05 p ₁ <0,05	26,37±0,72 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	22,93±1,26 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05

Примітки: 1) p – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи;
 2) p₁ – достовірність відмінностей стосовно групи 3 доби спостереження;
 3) p₂ – достовірність відмінностей стосовно групи 7 доби спостереження;
 4) p₃ – достовірність відмінностей стосовно групи 10 доби спостереження.

контрольній групі. Через 7 діб рівень МДА у сироватці крові зменшився на 13,3 %, порівняно з 3 добою спостереження (p₁<0,05), але продовжував залишатися на 50,6 % вищим від контролю (p<0,05). Через 10 діб рівень даного показника у сироватці крові ще більше знижувався при його порівнянні з попереднім терміном дослідження та статистично достовірно відрізнявся (p₂<0,05). Через 14 діб відмічено зниження даного показника до рівня контрольної групи (p>0,05).

Активність СОД у сироватці крові кролів максимально знижилася через 3 доби посттравматичного періоду із наступним поступовим підвищенням через 14 діб до рівня контролю, проте статистично достовірно від нього відрізнялася (p<0,05). Через 3 доби величина досліджуваного показника зменшилась на 37,3 % (p<0,05) порівняно з контрольною групою. Через 7 діб активність СОД сироватки крові підвищилася на 19,1 %, порівняно з попереднім терміном дослідження (p₁<0,05), але була меншою на 25,43 % від рівня контролю (p<0,05). Через 10 діб рівень даного показника зростав порівняно із попереднім терміном дослідження (p₂<0,05). Через 14 діб порівняно з 10 добою його величина підвищилася на 19,1 % (p₃<0,05), проте не досягла рівня контролю (p<0,05).

Активність каталази в сироватці крові кролів у посттравматичному періоді максимально знижувалася через 3 доби з наступним поступовим підвищенням через 14 діб. Через 3 доби величина досліджуваного показника була на 39,7 % менше від контролю (p<0,05). Через 7 діб, порівняно з третьою добою, його

рівень зріс на 16,5 % (p₁<0,05), але не досяг величини контролю 29,8 % (p<0,05). Через 10 діб даний показник залишався на рівні 7 доби спостереження (p₂>0,05), проте його рівень на 26,3 % був нижче рівня у контрольній групі (p<0,05). Через 14 діб величина даного показника підвищилася порівняно з попереднім терміном (p₃<0,05), проте була значно меншою (на 22,9 %) від його рівня в контрольній групі (p<0,05).

Вміст церулоплазміну в сироватці крові кролів у посттравматичному періоді знижувався поступово, досягаючи мінімуму через 14 діб. Через 3 доби його величина була на 9,5 % нижчою від контролю (p<0,05), через 7 діб – на 15,5 % меншою від його рівня у попередній термін визначення (p₁<0,05) та становила 76,5 % відносно контролю (p<0,05). Через 10 діб даний показник залишався на рівні 7 доби спостереження (p₂>0,05) та становив 76,5 % від контролю (p<0,05). Через 14 діб величина даного показника незначно знизилась порівняно з попереднім терміном, на 5,5 % (p₃>0,05), але була значно меншою від рівня контрольної групи – на 27,6 % (p<0,05).

Вміст SH-груп у сироватці крові кролів у посттравматичному періоді знижувався, досягаючи мінімуму через 14 діб. Стрімке зменшення рівня SH-груп спостерігалось через 3 доби до 54,2 % від рівня контролю (p<0,05). Через 7 діб вміст SH-груп у крові знизився на 28,0 %, порівняно із попереднім терміном спостереження (p₁<0,05), та складав 39,1 % від контролю (p<0,05). Через 10 діб, відносно 7 доби спостереження, його рівень суттєво зменшився на 13,9 %

($p_2 < 0,05$) та складав лише 33,6 % його величини у контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Через 14 діб, порівняно з попереднім терміном дослідження, концентрація SH-груп значно зменшилась – на 15,1 % ($p_3 > 0,05$) і була на 70,7 % меншою від рівня контролю ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що травматична виразка рогівки ока спричиняє виражений системний вплив на організм. З одного боку, це пов'язано із безпосереднім пошкодженням, виділенням медіаторів запалення та їх системним впливом, на тлі якого відмічається активація ПОЛ [13]. З іншого боку, погіршення зору, яке при цьому виникає, специфічність аферентного впливу на центральну нервову систему, ймовірно, є значним стресогенним чинником для тварини, який поглиблює системні відхилення і сприяє активації вільнорадикальних процесів [3]. Слід зауважити, що на цьому тлі виникає виснаження антиоксидантного захисту, особливо у період ранніх проявів травми, свідченням чого є зниження активності СОД, каталази, церулоплазміну та SH-груп. Якщо перші два показники суттєво зростають через 14 діб експерименту стосовно попередніх термінів спостереження, то наступних два у кінці досліді досягають своїх мінімальних величин. Очевидно, в патогенезі зазначених відхилень у ранній період ключову роль відіграє утворення активних форм кисню, в той час, як у кінці експерименту – ендотоксини, нейтралізація яких відбувається шляхом утворення парних сполук [11]. Можна припустити, що аналогічні відхилення можливі й в умовах пошкодження рогівки у клініці, що слід враховувати при виборі засобів системної корекції даного патологічного процесу.

ВИСНОВКИ 1. Внаслідок непроникаючого поранення рогівки у крові експериментальних тварин спостерігається активація пероксидного окиснення ліпідів з максимумом зростання вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду через 3 доби та його нормалізацією через 14 діб.

2. Через 3 доби посттравматичного періоду виникає зниження активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту сироватки крові (супероксиддисмутаза і каталаза) з наступним зростанням через 14 діб, не досягаючи рівня контролю.

3. Вміст церулоплазміну та SH-груп у сироватці крові впродовж експерименту поступово знижуються і через 14 діб досягають мінімальної величини.

Перспективними є подальші дослідження впливу непроникаючої травми рогівки на стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в

корнеальній тканині, динаміку гуморальної та клітинної імунної відповіді як в організмі загалом, так і у рогівці зокрема, морфологічні особливості регенераторного процесу в рогівці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Роль перекисного окислення ліпидов в развитие глаукомы / В. Н. Алексеев, С. А. Кетлинский, Б. П. Шаронов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1993. – Т. 109, № 5. – С. 10–12.
2. Воскресенская Л. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе старческой катаракты и её профилактика антиоксидантами : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Л. К. Воскресенская. – М., 1985. – 30 с.
3. Затковська О. Я. Роль попереднього гострого емоційного стресу в перебігу комбінованої травми в експерименті / О. Я. Затковська, А. А. Гудима // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1 (23). – С. 120–123.
4. Киселева Т. Н. Значение биохимических показателей слезной жидкости для ранней диагностики и прогноза течения травматического увеита : автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук / Т. Н. Киселева. – Челябинск, 1995.
5. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Практикум по биохимии / под ред. С. Е. Северина, Т. А. Соловьевой. – М. : Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
7. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили : в кн. : Современные методы в биохимии : под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
8. Влияние антиоксидантной и лазерной терапии на состояние мембран эритроцитов при экспериментальном перитоните / Д. В. Срубилин, Д. А. Еникеев, В. А. Мышкин [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 102–106.
9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – Вып. 11. – С. 678–681.
10. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases / N. Ballatori, S. M. Krance, S. Notenboom [et al.] // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390(3). – P. 191–214.
11. Brooks D. E. Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration / D. E. Brooks, F. J. Ollivier // Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. – 2004. – Vol. 34, № 3. – P. 611–622.
12. Nagano T. Differential regulation of collagen degradation by rabbit keratocytes and polymorphonuclear leukocytes / T. Nagano, M. Nakamura, T. Nishida // Curr. Eye Res. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 240–243.
13. Imbalance in corneal redox state during herpes simplex virus induced keratitis in rabbits. Effectiveness of exogenous glutathione supply / C. Nucci, A. T. Palamara, M. R. Ciriolo [et al.] // Exp. Eye Res. – 2000. – Vol. 70, № 2. – P. 215–220.
14. Reaven G. M. The fourth Musketeer – from Alexander Dumas to Claude Bernard / G. M. Reaven // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 3–13.

Отримано 11.03.13

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЧУТЛИВОСТІ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ САМЦІВ І САМИЦЬ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЧУТЛИВОСТІ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ САМЦІВ І САМИЦЬ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ – В експериментах на статевозрілих самцях і самицях щурів моделювали цукровий діабет 1 типу одномоментним введенням стрептозоточину в дозі 60 мг/кг у черевну порожнину. Тварин досліджували через 15, 30, 60 та 90 днів від моменту введення стрептозоточину. Вивчали чутливість холінорецепторів синусового вузла за інтенсивністю брадикардії при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну та електричному подразненні периферичного відрізка правого блукаючого нерва. Встановили, що інтенсивність негативного хронотропного ефекту серця самців при електричній стимуляції блукаючого нерва, яка залежить від запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі та чутливості постсинаптичних холінорецепторів, зростала поступово і через 90 днів переважала вихідне значення в 2,2 раза. Це відбувалося на тлі збереженої чутливості холінорецепторів. У самок максимальне збільшення (в 4,4 раза) інтенсивності негативного хронотропного ефекту при стимуляції блукаючого нерва спостерігали через 30 днів від початку експерименту. Через 90 днів даний показник переважав контрольний в 3,3 раза, що відбувалося на тлі зменшення реакції серця на екзогенний ацетилхолін (у 1,7 раза). Отримані результати дозволяють стверджувати про більш суттєві зміни стану холінорецепторної системи міокарда самиць, порівняно з самцями, в динаміці розвитку стрептозоточинового цукрового діабету.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ САМЦОВ И САМОК КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА – В экспериментах на половозрелых самцах и самках крыс моделировали сахарный диабет 1 типа одномоментным введением стрептозоточина в дозе 60 мг/кг в брюшную полость. Животных исследовали через 15, 30, 60 и 90 дней с момента введения стрептозоточина. Изучали чувствительность холинорецепторов синусового узла оценивая интенсивность брадикардии при внутривенном введении ацетилхолина и электрическом раздражении периферического отрезка правого блуждающего нерва. Установили, что интенсивность отрицательного хронотропного эффекта сердца самцов при электрической стимуляции блуждающего нерва, которая зависит от запасов ацетилхолина в пресинаптическом отделе и чувствительности постсинаптических холинорецепторов увеличивалась постепенно и через 90 дней была больше исходного значения в 2,2 раза. Это происходило на фоне незначительных колебаний чувствительности холинорецепторов. У самок максимальное увеличение (в 4,4 раза) отрицательного хронотропного эффекта при стимуляции блуждающего нерва наблюдали через 30 дней с начала эксперимента. Через 90 дней данный показатель превышал контрольный в 3,3 раза, что происходило на фоне уменьшения реакции сердца на экзогенный ацетилхолин (в 1,7 раза). Полученные результаты позволяют утверждать о более существенных изменениях состояния холинорецепторной системы миокарда самок по сравнению с самцами в динамике развития стрептозоточинового сахарного диабета.

CHARACTERISTICS OF CHANGES OF MALE AND FEMALE RATS MYOCARDIAL CHOLINERGIC RECEPTORS SENSITIVITY IN THE DYNAMICS OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES – In experiments on adult male and female rats, type 1 diabetes by momentary introduction of streptozotocin at a dose of 60 mg/ kg

into the peritoneal cavity was modeled. Animals were examined after 15, 30, 60 and 90 days after introduction of streptozotocin. We studied the sensitivity of cholinergic receptors of sinus node by the intensity of bradycardia with intravenous injection of acetylcholine and electrical stimulation of the peripheral segment of the right vagus nerve. It was established that the intensity of the negative chronotropic effect of heart of males by electric stimulation of the vagus nerve, which depends on the reserves of acetylcholine in the presynaptic section and sensitivity of postsynaptic cholinergic receptors, increased gradually and after 90 days prevailed the output value in 2.2 times. This occurred at the background of a slight (10 %) decrease in response to exogenous acetylcholine that reflected the decrease in sensitivity of cholinergic receptors. In females the maximum increase (in 4.4 times) of the intensity of the negative chronotropic effect of vagus nerve stimulation was observed after 30 days from the start of the experiment. After 90 days, this indicator prevailed the controlled one in 3.3 times, which occurred at the background of heart response decreasing to exogenous acetylcholine (in 1.7 times). Obtained results suggest a more significant change in state of cholinergic receptors system of myocardium of females compared with males in the dynamics of development of streptozotocin-induced diabetes.

Ключові слова: цукровий діабет, стать, серце, холінорецептори.

Ключевые слова: сахарный диабет, пол, сердце, холинорецепторы.

Key words: diabetes mellitus, sex, heart, cholinergic receptors.

ВСТУП Недостатність інсулінопродукуючої функції підшлункової залози на сьогодні є однією з найпоширеніших причин розвитку кардіоміопатії, тяжкість якої визначає здатність серця забезпечувати адекватну гемодинаміку та функціонування організму загалом. Чільне місце в патогенезі діабетичних уражень системи кровообігу належить порушенням нейрогормональної регуляції, сутність яких зводиться до порушення балансу адренергічних та холінергічних механізмів у діяльності серця, ступінь якого залежить від тяжкості ендокринопатії [1–3]. З даних літератури відомо, що при легкому та середньої тяжкості перебігах цукрового діабету спостерігається збільшення виразності М-холінергічних і бета-адренергічних реакцій розширення коронарних судин, послаблення негативних рефлексорних холінергічних і посилення позитивних адренергічних іно- і хронотропних реакцій серця. За умов тяжкого перебігу діабету послаблюються М-холінергічні й бета-адренергічні реакції серця і коронарних судин, а також обмежуються, або повністю відсутні від'ємні іно- і хронотропні реакції серця. Більшість наукових досліджень присвячена вивченню участі адренергічних механізмів у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [4, 5]. Зважаючи на наявність статевої складової в статистиці захворюваності на серцево-судинну патологію, яка прослідковується і за показником захворюваності на цукровий діабет [6], залишаються незрозумілими окремі ланки патогенезу розвитку діабетичної кардіоміопатії в частині тракту-

вання статевих особливостей холінергічної регуляції серця та її порушень при прогресуванні цукрового діабету.

Метою роботи стало з'ясувати характер змін чутливості серця до холінергічних впливів при розвитку цукрового діабету залежно від статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди провели на 60 статевозрілих самцях (♂) та самицях (♀) щурів (0,17–0,22 кг). У частини з них (48) викликали розвиток цукрового діабету введенням стрептозотоцину в черевну порожнину (60 мг/кг). Через 15, 30, 60 та 90 днів від початку відтворення експериментальної моделі діабету досліджували чутливість міокардіальних холінорецепторів. Аналізували показник інтенсивності (ІБах) та тривалості (ТБах) брадикардії, що виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну (АХ, 50 мкг/кг). Крім того, оцінювали реакцію серця на електричне подразнення периферичного відрізка блукаючого нерва (БН) за величиною інтенсивності брадикардії (ІБбн). ІБах та ІБбн обраховували за фор-

мулою $R-R_{\max}/R-R_0$, де $R-R_0$ – середня тривалість кардіоінтервалів (с), реєстрованих на електрокардіограмі до електричного подразнення блукаючого нерва чи введення ацетилхоліну внутрішньовенно, а $R-R_{\max}$ – максимальне значення кардіоінтервалу (с), що реєструвався після вищезазначених функціональних впливів. Показник ТБах визначали за тривалістю в секундах брадикардичного ефекту, який виникав після внутрішньовенного введення ацетилхоліну в яремну вену [7]. Розвиток цукрового діабету контролювали за рівнем глюкози в крові (табл.). Усі дослідження та евтаназію тварин провели з використанням тіопенталу натрію (40 мг/кг), що узгоджується з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичний аналіз отриманих результатів передбачав використання параметричних методів із визначенням t-критерію Стюдента та значення р.

Таблиця. Зміни реакції холінорецепторів синусового вузла щурів на функціональні впливи в динаміці розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету

Показник		К	ЦД 15 днів	ЦД 30 днів	ЦД 60 днів	ЦД 90 днів
ІБбн	♂	9,13±0,12	14,28±0,45 * **	17,21±0,78 * **	18,30±0,56 * **	20,46±1,83 *
	♀	7,97±0,09	20,22±0,83 *	34,82±1,18 *	32,04±0,96 *	26,80±2,74 *
ІБах	♂	4,64±0,17	4,50±0,22 **	4,11±0,05 * **	4,06±0,14 * **	4,24±0,47 **
	♀	4,26±0,14	3,06±0,05 * **	2,04±0,0* **	1,52±0,12 * **	2,51±0,12 * **
ТБах	♂	18,6±0,3	18,9±1,2	19,7±1,0	18,8±1,7	24,3±3,2 *
	♀	23,0±1,1 **	21,6±1,3	23,2±0,6 **	22,8±1,9	27,5±3,0

Примітки: 1). * – достовірна ($p \leq 0,05$) відмінність відносно контролю;

2) ** – між тваринами різної статі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Оцінка отриманих результатів показала, що розвиток цукрового діабету викликав різну в самців і самиць за характером динаміку показника інтенсивності брадикардії, яку реєстрували при електричній стимуляції блукаючого нерва. Зокрема, в самців через 15 днів спостереження за розвитком цукрового діабету даний показник збільшився на 56 %. Така ж тенденція зберігалася впродовж усіх наступних термінів спостереження. Перевага над контрольним показником через 30 днів спостереження склала 88 %, через 60 днів – 100 %, а через 90 днів – 124 %. Інтенсивність відповіді серця на холінергічні впливи залежить від кількох складових. Зокрема, від кількості квантів ацетилхоліну, що виділяється з пресинаптичного відділу блукаючого нерва та чутливості холінорецепторів постсинаптичної мембрани. Останнє оцінювали за інтенсивністю брадикардії, яка виникала при введенні внутрішньовенно екзогенного ацетилхоліну. Було встановлено, що через 15 днів від моменту введення

стрептозотоцину даний показник в самців достовірно не змінився. Проте абсолютне його значення демонструвало тенденцію до зменшення, яке стало достовірним через 30 днів спостереження і склало 13 %, через 60 днів – 14 %. Через 90 днів від початку спостереження даний показник достовірно не відрізнявся від контрольного.

Стан постсинаптичної мембрани пейсмейкерів синусового вузла залежить від швидкості гідролізу парасимпатичного медіатора в синаптичній щілині та активності функціональної десенситизації холінорецепторів для збереження серцевого індексу [8]. Оцінка даного процесу за показником тривалості брадикардії, якою відповідало серце на внутрішньовенне введення ацетилхоліну, показало, що в самців впродовж двох місяців маніфестації стрептозотоцинової моделі цукрового діабету даний показник не змінювався. Достовірне його збільшення на 31 %, що спостерігали лише через 90 днів від початку експерименту, могло свідчити про сповільнення процесу де-

сенситизації та реполяризації постсинаптичної мембрани. Зважаючи на зростання на даному етапі спостереження показника інтенсивності вагусної брадикардії при одночасному збільшенні частоти серцевих скорочень (з (429 ± 12) уд./хв до (501 ± 7) уд./хв) такі зміни, найімовірніше, демонстрували синергічний процес полегшеного вивільнення обох медіаторів – симпатичного та парасимпатичного в даних умовах для збереження не лише серцевого викиду, але й венозного повернення [9, 10].

Холінорецепторна система самиць на розвиток цукрового діабету реагувала по іншому. Реакція на стимуляцію блукаючого нерва у тварин цієї статі наросла суттєвіше вже на ранніх термінах спостереження. Через 15 днів від початку спостереження інтенсивність брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції нерва, збільшилася в 2,5 раза. Через 30 днів ця різниця зросла до 4,4 раза, через 60 днів – 4 рази. Зважаючи на те, що на перших двох етапах спостереження частота серцевих скорочень суттєво збільшувалася, описана динаміка демонструвала синергічне полегшення вивільнення ацетилхоліну, що, найімовірніше, носило компенсаторний характер і сприяло відновленню ритму серця до 60 доби спостереження. Одночасно з цим інтенсивність реакції серця самиць на внутрішньовенне введення ацетилхоліну зменшувалася: через 15 днів експерименту – в 1,4 раза, через 30 днів – у 2,1 раза, через 60 днів – в 2,8 раза, що також можна було розцінити як прояв високого ступеня синергізму, який ґрунтується на здатності альфа-адренорецепторів при взаємодії з катехоламінами гальмувати виникнення потенціалів дії у водії ритму та виникненні гіперполяризації мембран нейронів симпатичних гангліїв [11]. Менша відмінність від контролю обох показників через 90 днів спостереження на тлі зменшення частоти серцевих скорочень можна розцінити як прояв регулярних порушень, що виникали на даному етапі розвитку цукрового діабету.

Порівняння даних показників у самців і самиць показало, що характер змін чутливості міокардіальних холінорецепторів в умовах розвитку цукрового діабету суттєво відрізнявся як у часі прояву, так і за ступенем. У самців відбувалося наростання реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва на тлі незначних коливань чутливості постсинаптичних холінорецепторів, що супроводжувало таке ж поступове до 90 дня спостереження наростання частоти серцевих скорочень. У самиць зміни були хвилеподібними відповідно до змін ритму серця та суттєвішими. Розвиток брадикардії на тлі зменшення вивільнення квантів ацетилхоліну із закінчень блукаючого нерва та в 1,7 раза меншої, ніж в самців, чутливості холінорецепторів свідчив про гірші умови контролю синусового

вузла з боку нервових структур, що можна оцінити як прояв нейропатії.

ВИСНОВОК Розвиток стрептозотоцинового цукрового діабету викликає залежні від статі зміни реакції серця на холінергічні впливи, що в самців характеризуються поступовим наростанням чутливості до стимуляції блукаючого нерва, а в самиць – різким зростанням лише в початковому періоді спостереження на тлі суттєвого зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів.

Перспективи подальших досліджень Для встановлення сутності виявлених порушень доцільним є вивчення характеру структурних змін в міокарді за даної моделі діабету в тварин різної статі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончар І. В. Порушення адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експериментальному цукровому діабеті / І. В. Гончар, О. П. Нещерет, А. І. Хомазюк // Ендокринологія. – 1996. – № 1. – С. 30–39.
2. Урбанович А. М. Метаболічні порушення при автономній нейропатії серця у хворих на цукровий діабет першого і другого типу та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – К., 2002. – 20 с.
3. Сергієнко О. О. Діабетична автономна нейропатія серця / О. О. Сергієнко, А. М. Урбанович. – Львів : Атлас, 1999. – 94 с.
4. Scognamiglio R. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Scognamiglio, A. Avogaro, D. Casara // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 404–412.
5. Burachinsky B. Myofibrillar degeneration in older patients with diabetes mellitus / B. Burachinsky, J. Kiyak // 16th Österreichischer Geriatriekongress. Salzburg (Austria). – 1997. – P. 7.
6. Phillips G. B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / G. B. Phillips, T. Jing, S. B. Heymsfield // Metabolism. – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 784–790.
7. Хара М. Р. Особливості холінергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів / М. Р. Хара // Буков. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153–155.
8. Гиниатуллин Р. А. Десенситизация постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, вызванная спонтанной квантовой секрецией медиатора / Р. А. Гиниатуллин, Л. Г. Магазаник // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 3. – С. 67–72.
9. Смирнов В. М. Некоторые аспекты биохимического механизма синергизма отделов вегетативной нервной системы / В. М. Смирнов, А. Э. Лычкова // Росс. кардиол. журнал. – 2002. – № 4. – С. 64–69.
10. Евлахов В. И. О роли изменений легочной и кардиогемодинамики в уменьшении венозного возврата при экспериментальной ишемии миокарда левого желудочка / В. И. Евлахов, И. З. Поясов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 10. – С. 396–399.
11. Смирнов В. М. Механизм синергизма симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца и желудка / В. М. Смирнов, А. Э. Лычкова // Вестник рос. акад. мед. наук. – 2002. – № 4. – С. 16–20.

Отримано 20.03.13

УДК 616.441-008.64+616.12-008.1]-06:612.819.911-092.9

©С. М. Чарнош

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

ГІПОТИРЕОЗ І СЕРЦЕВИЙ РИТМ

ГІПОТИРЕОЗ І СЕРЦЕВИЙ РИТМ – У дослідках на білих статевонезрілих щурах показано, що головним патогенетичним механізмом розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі є активація вагусних впливів на синоатріальний вузол за рахунок вищої здатності гіпотиреоїдного серця синтезувати ацетилхолін і акумулювати його у пресинаптичних везикулах.

ГІПОТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ – В опытах на белых половонезрелых крысах показано, что главным патогенетическим механизмом развития синусной брадикардии при гипотиреозе является активация вагусных влияний на сердце за счет высокой способности гипотиреоидного сердца синтезировать ацетилхолин и аккумулировать его в пресинаптических везикулах.

HYPOTHYROIDISM AND CARDIAC RHYTHM – It was showed at the experiments on nonmature rats that the main mechanism of sinus bradycardia development at the hypothyroidism is the activation of vagus influences on the sinus node due to higher capacity of hypothyroid heart to synthesize the acetylcholin and accumulate it in the presynaptic vesicles.

Ключові слова: гіпотиреоз, серце, блукаючий нерв.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, блуждающий нерв.

Key words: hypothyroidism, heart, vagus nerve.

ВСТУП У клінічній картині гіпотиреозу провідне місце посідають кардіальні симптоми [7, 8, 14], сукупність яких позначають терміном “мікседематозне (гіпотиреоїдне) серце”. Гіпофункція щитоподібної залози позначається як на властивостях скоротливого міокарда, так і на функціональному стані провідної системи серця. Дефіцит тиреоїдних гормонів стає основою для появи розладів серцевого ритму. Найчастіше реєструється синусна брадикардія [5, 10, 13]. Частота її при маніфестному гіпотиреозі у дорослих перевищує 40 % і з віком зростає. Розвиток брадикардії пов'язують зі зниженням симпатичного тону і лише поодинокі роботи присвячені ролі холінергічних механізмів у її формуванні [3, 9, 11].

Метою дослідження стало з'ясувати значення парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведені на білих статевонезрілих щурах-самцях віком 1,5–2,0 міс. Гіпотиреоз викликали за допомогою мерказолілу (75 мг/кг маси тіла per os протягом 14 діб). Вегетативний баланс оцінювали за методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1]. Електрокардіограму записували на апараті ЕК1К-01 до годування мерказолілом і на 5, 10, 14 доби гіпотиреозу. Тривалість інтервалів R-R вимірювали під стереоскопічним мікроскопом МБС-9 з окулярною сіткою. Периферичний кінець перерізаного блукаючого нерва протягом 60 с подразнювали прямокутними імпульсами змінного струму від електростимулятора ЭСЛ-2: частота – 50 Гц, напруга – 5–10 В, тривалість стимулу – 1 мс, затримка – 1 мс, перерва між подразненнями – 15 хв. Вміст ацетилхоліну в міокарді визначали на прямому м'язі живота жаби [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вважають, що діяльність автономного контура регуляції серцевого ритму, тобто системи “блукаючий нерв – синоатріальний вузол” досить об'єктивно відбиває величина варіаційного розмаху ΔX . Коливання варіаційного розмаху можна розцінювати як прояв адаптаційних змін у цій системі. Амплітуду моди (АМо) вважають показником активності тих адренергічних впливів, які надходять через симпатичні нерви або гуморальним шляхом. Тому відношення амплітуди моди до варіаційного розмаху повинно відбивати баланс між адренергічними і холінергічними впливами на синоатріальний вузол. Збільшення його буде вказувати на зміщення вегетативного балансу в бік переважання симпатикоадреналової системи, а зменшення – в бік переважання парасимпатичних впливів. У наших дослідках (рис. 1) величина варіаційного розмаху збільшувалася паралельно з поглибленням гіпотиреозу і свідчила про зростаючу роль парасимпатичних впливів на хронотропну функцію серця. Різке збільшення його (на 26,4 %) сталося між 10 і 14 добами експерименту ($p < 0,001$).

Про стан адренергічних впливів на серце в умовах гіпотиреозу судили також за змінами моди (Мо). У щурів із мерказоліловим гіпотиреозом спостерігали прогресуюче збільшення цього показника, яке свідчило про обмеження адренергічних впливів на гіпотиреоїдне серце, тобто про поступову втрату їх регуляторної ролі в адаптаційній перебудові хронотропної функції серця. Ці дані можна розглядати як свідчення того факту, що з поглибленням гіпотиреозу серце все більше позбувається адренергічного контролю, тобто стає значною мірою незалежним від адренергічних регуляторних впливів.

АМо, що відбиває центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатикоадреналові механізми, май-

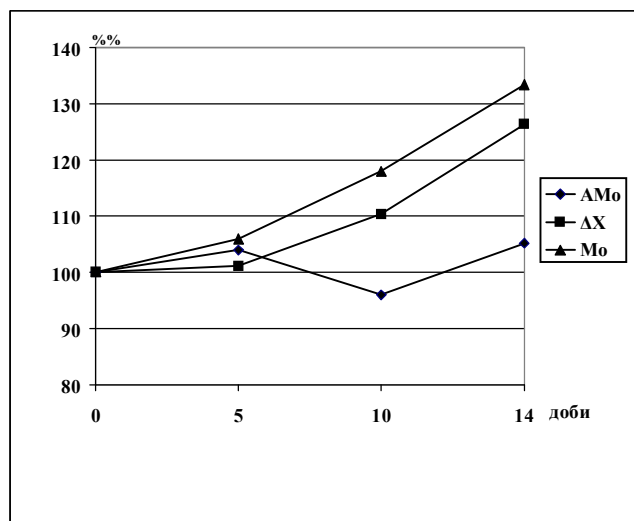


Рис. 1. Зміни показників ΔX , Мо і АМо в динаміці гіпотиреозу (за 100 % взято їх вихідні значення).

же не змінювалася при мерказоліловому гіпотиреозі. Стабільність АМо при одночасному збільшенні ΔX можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними. Якщо перші набувають при гіпотиреозі домінуючого значення в регуляції серцевого ритму й розвитку брадикардії, то роль останніх стає відносно меншою, а це приводить до зміщення вегетативного балансу в бік парасимпатикотонії з пригніченням генеруючої функції синоатріального вузла.

Синоатріальний вузол не однорідний за клітинним складом. Він містить пейсмейкерні клітини з різними структурними і функціональними характеристиками. Морфологічно й електрофізіологічно виділяють типові нодальні клітини (справжні водії ритму) і перехідні клітини (латентні водії ритму) [4]. Встановлено пряму залежність між функціональною активністю клітин синоатріального вузла і їх чутливістю до парасимпатичного медіатора, а саме: чим вища генеруюча здатність, тим вони чутливіші до ацетилхоліну.

Виходячи із цих міркувань, періодичні коливання тривалості серцевих циклів можна пояснити постійним перемиканням діяльності синоатріального вузла на клітини, що генерують імпульси з більшою чи меншою частотою. Адаптивне порідшення ритму при підвищенні вагусної імпульсації – це результат міграції домінантного пейсмейкерного регіону й оперативної передачі функції водіїв клітинам з нижчою генеруючою здатністю.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при гіпотиреозі домінує значення в регуляції хронотропної функції серця відіграє парасимпатична іннервація. Переважання вагусних імпульсів над адренергічними впливами створює умови для розвитку синусної брадикардії. Ці дані збігаються з більшістю наукових повідомлень [6, 11]. Проте деякі дослідники [12] дійшли іншого висновку. Синусну брадикардію, постійний симптом гіпотиреозу вони розглядають як вторинну, компенсаторну реакцію на підвищення тону симпатичної нервової системи. Фізіологічний зміст цієї реакції, на їх думку, – гомеостатичний.

Більш високий рівень холінергічних процесів у гіпотиреоїдному серці ми підтвердили в дослідях з подразненням блукаючого нерва (рис. 2). У контрольних тварин інтенсивність брадикардії була найбільш вираженою на перших 10 с подразнення нерва. В процесі електростимуляції брадикардія ставала все слабшою. На 20-й с вона зменшилася, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, в 1,4 раза, на 40-й с це зменшення стало достовірним (у 1,9 раза, $p < 0,05$). Різке сповільнення ритму в перші секунди подразнення було викликане раптовим і значним вивільненням ацетилхоліну з пресинаптичних везикул. Вслід за зменшенням запасів медіатора у нервових закінченнях зменшився ступінь вираженості негативно-хронотропних ефектів подразнення блукаючого нерва. В умовах безперервної електростимуляції нерва серце відповідало все слабшими реакціями адекватно зменшенню робочої концентрації ацетилхоліну в синаптичній щілині.

Негативно-хронотропні реакції серця на подразнення блукаючого нерва у гіпотиреоїдних тварин характеризувалися тими ж закономірностями. Максимум брадикардії спостерігався в першому 10-секундному інтервалі. Порівнюючи результати електростимуляції блукаючого нерва у контрольних і гіпотиреоїдних тварин, можна помітити, що при гіпотиреозі ступінь брадикардії на першому 10-секундному відрізку часу був у 1,4 раза вищим, ніж у контролі. Це свідчить про більший базовий запас медіатора у нервових закінченнях гіпотиреоїдних тварин, оскільки величина ефекту на початку подразнення залежить від максимально можливого викиду його з пресинаптичних везикул у синаптичну щілину.

Результати дослідів із штучною стимуляцією синтезу медіатора за допомогою холіну підтвердили це припущення. У контрольних тварин вміст ацетилхоліну в тканині передсердь становив $(9,20 \pm 1,98)$ мкмоль/кг, після навантаження холіном хлоридом (200 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревино) – $(44,49 \pm 8,75)$ мкмоль/кг, тобто в 4,8 раза більше ($p < 0,01$).

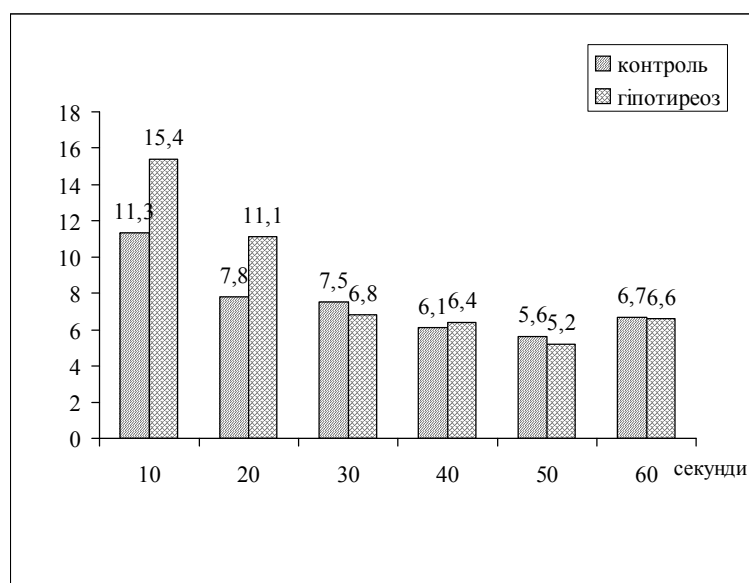


Рис. 2. Негативно-хронотропні ефекти подразнення блукаючого нерва струмом напругою 5 В.

У гіпотиреоїдних тварин вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь виявився значно вищим, порівняно з контролем ($29,58 \pm 8,15$) мкмоль/кг, а після введення холіну досяг ($146,83 \pm 42,91$) мкмоль/кг ($p < 0,05$), що в 16,0 разів перевищує його рівень у контролі.

Отже, гіпотиреоїдне серце має схильність синтезувати і нагромаджувати медіатор у надмірних кількостях. Ця його властивість становить головну патогенетичну ланку розвитку синусної брадикардії при гіпотиреозі.

Даний висновок підтверджується дослідженнями з подразненнями блукаючого нерва після введення холіну. У гіпотиреоїдних тварин струм напругою 5 В викликав вдвоє більшу брадикардію на початку подразнення порівняно з контролем. Цей факт ще раз підтверджує, що гіпотиреоїдне серце має більшу здатність синтезувати і нагромаджувати медіатор, ніж серце контрольних тварин. Можна вважати, що за умов надлишку холіну ми маємо справу з максимальною ацетилхолінсинтезуючою спроможністю інтрамуральних гангліїв серця, яка виявляється вищою при гіпотиреозі.

ВИСНОВКИ 1. Гіпотиреоз супроводжується активацією вагусних впливів на синоатріальний вузол, що можна вважати головним патогенетичним механізмом порушення хронотропної функції серця і розвитку синусної брадикардії.

2. В основі ваготонії лежить збільшення везикулярного резерву ацетилхоліну в міокарді передсердь за рахунок вищої здатності гіпотиреоїдного серця акумулювати синтезований медіатор.

Перспективи подальших досліджень З'ясування компенсаторних механізмів запобігання критичному зниженню частоти генерації імпульсів пейсмейкерними клітинами синоатріального вузла при гіпотиреозі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
2. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів / В. В. Файфура, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118–121.
3. Потіха Н. Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевозрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н. Я. Потіха // Клін. та експер. патол. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55–58.
4. Сутягин П. В. Влияние ацетилхолина на параметры функционирования синусно-предсердного узла сердца крыс in vitro / П. В. Сутягин, Е. Е. Калинина, А. С. Пылаев // Бюлл. экпер. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 218–220.
5. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio, M. S. Brafen-Busch, J. L. Schlienger [et al.] // Presse Med. – 2005. – Vol. 16, Pt 1. – P. 1123–1124.
6. Correlation of autonomic indices with thyroid status / S. Gautam, O. P. Tandon, R. Awachi [et al.] // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 164–170.
7. Devdhar M. Hyperthyroidism / M. Devdhar, Y. H. Ousman, K. D. Burman // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 36, № 3. – P. 595–615.
8. Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease / U. Feldt-Rasmussen // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 619–624.
9. Foley C. M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate / C. M. Foley, R. M. McAllister, E. M. Hasser // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 5. – P. 2061–2068.
10. Gallowitsch H. J. Thyroid and cardiovascular system / H. J. Gallowitsch // Wein. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 155, № 19–20. – P. 436–443.
11. Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism / H. Xing, Y. Shen, H. Chen [et al.] // Chin. Med. J. – 2001. – Vol. 114, № 9. – P. 906–908.
12. Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism / V. Cacciatori, M. L. Gemma, F. Bellavere [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – Vol. 143, № 3. – P. 327–333.
13. Schenck J. B. Severe primary hypothyroidism manifesting with torsades de pointes / J. B. Schenck, A. A. Rizvi, T. Lin // Am. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 331, № 3. – P. 154–156.
14. Tanaku N. Thyroid hormone and the cardiovascular system / N. Tanaku // Nippon Rinsho. – 2006. – Vol. 64, 12. – P. 2330–2338.

Отримано 27.02.13

УДК 616-089.843:611.36+611.013+611.4+57.083

©Р. В. Салютін, С. С. Паляниця, Л. А. Панченко, В. А. Шаблій, Г. С. Лобинцева, Р. М. Борис
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України**ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ
СЛОВУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАТАЦІЇ**

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СЛОВУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КЛІТИННОЇ ТРАНСПЛАТАЦІЇ – Фетальна печінка є унікальним та недостатньо дослідженим джерелом гемопоетичних словурових клітин. Відомо, що словурові клітини фетальної печінки здатні до диференціювання в адипогенному, хондрогенному та остеогенному напрямку, однак ці наукові дослідження проводили *in vitro* та з додаванням до культивативних середовищ певних чинників, що сприяли процесу диференціації у необхідному напрямку. Дослідження особливостей диференціації ГСКФП *in vivo* дозволяє спрогнозувати можливі напрямки клітинної диференціації та обґрунтувати практичне застосування методу клітинної трансплантації.

ГІСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СЛОВУОВЫХ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАТАЦИИ – Фетальная печень является уникальным и недостаточно исследованным источником гемопоэтических стволовых клеток. Известно, что стволовые клетки фетальной печени способны к дифференцировке по адипогенному, хондрогенному и остеогенному направлению, однако эти научные исследования проводились *in vitro*, с добавлением к культивационным средам определенных факторов, которые способствовали процессу дифференциации в требуемом направлении. Исследование особенностей дифференциации ГСКФП *in vivo* позволяет спрогнозировать возможные направления клеточной дифференцировки и обосновать практическое использование метода клеточной трансплантации.

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF DIFFERENTIATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS OF FETAL LIVER UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CELL TRANSPLANTATION – Fetal liver is a unique and not studied source of hematopoietic stem cells. It is known that fetal liver stem cells are capable of differentiation into adipogenous, hondrogenous and osteogenic direction, but these scientific researches were conducted *in vitro* and added to the cultural medium some factors that support process of differentiation in the right direction. Studying of the peculiarities of HSCFL differentiation *in vivo* allows to predict the possible directions of cell differentiation and establish practical using of cell transplantation method.

Ключові слова: ішемія, словурові клітини, диференціація.

Ключевые слова: ишемия, стволовые клетки, дифференциация.

Key words: ischemia, stem cell, differentiation.

ВСТУП В останнє десятиліття у клінічну практику лікування хворих з “нереконструктабельним” ураженням периферичних артерій кінцівок увійшли методи клітинної стимуляції ангиогенезу, що ґрунтуються на застосуванні аутологічних словурових клітин кісткового мозку [1]. Однак процедура отримання виділеної культури мультипотентних словурових клітин кісткового мозку достатньо складна, а в результаті вдається отримати мезенхімальні клітини з низьким потенціалом трансдиференціювання [2].

Окрім того, з кожним роком зменшується здатність аутологічної словурової клітини до проліферації, має

місце послаблення фенотипічної характеристики, збільшується відсоток дефектних генів, що додатково в декілька разів зменшує її здатність до диференціації і розвитку та зумовлює значний ризик виникнення новоутворень, наприклад саркоми Юінга. Джерелом активних, та що достатньо важливо, плюрипотентних словурових клітин є фетальна печінка. Гемопоетичні словурові клітини фетальної печінки (ГСКФП) мають значний, однак на сьогодні мало досліджений, потенціал клітинної диференціації [3].

Відомо, що ГСКФП здатні диференціюватися в адипогенному, хондрогенному та остеогенному напрямках, однак наукові дослідження зі словуровими клітинами проводились *in vitro* та з додаванням до культивативних середовищ певних чинників, що сприяли процесу диференціації в необхідному напрямку. Дослідження особливостей диференціації ГСКФП *in vivo* дозволяє спрогнозувати можливі напрямки клітинної диференціації та обґрунтувати практичне застосування методу клітинної трансплантації.

Метою дослідження стало за допомогою імуногістохімічних та гістологічних методів дослідити напрямки диференціації гемопоетичних клітин фетальної печінки при різних умовах експериментальної трансплантації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 80 нелінійних білих щурах, які знаходились у стандартних умовах віварію. Середня маса щурів складала (375,0±8,0) г, вік – (6,0±1,2) місяця. Операційні втручання проводили під кетаміновим наркозом зі збереженням всіх умов асептики та антисептики.

Тварин було поділено на 3 групи. Перша (контрольна) група – тварини, у яких було змодельовано ішемію кінцівки. Моделювання ішемії задньої кінцівки у щура проводили за методом Т. А. Князевої [4]. Друга група – тварини, яким в інтактні м'язи кінцівки трансплантовано ГСКФП. Третя група – тварини, яким на тлі ішемії кінцівки (3 доба змодельованої ішемії) було введено підфасціальну смужку по медіальній поверхні стегна ГСКФП людини 6–8 тижнів гестації.

У тварин першої та третьої груп дослідний матеріал (м'язи стегна з медіальної та латеральної поверхні дослідної кінцівки) отримували на 3, 5, 7, 14, 21 та 25 доби після моделювання ішемії на кінцівці. Біопсію м'язової тканини у щурів другої групи виконували на 7–12–22 доби після клітинної трансплантації.

Надалі отримані біоптати м'язової тканини було досліджено за допомогою імуногістохімічних (визначали експресію віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда) та гістологічних методів (забарвлення гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Імуногістохімічні характеристики віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда у щурів конт-

рольної групи були нерівномірно виражені й змінювалися відносно динаміки ішемічного ураження.

Результати гістологічного дослідження біопатів м'язової тканини на першу, а особливо на 3-4 добу експерименту свідчили про наявність у венозних судинах вираженого вогнищового повнокров'я і стазу еритроцитів. Фіксували наявність вогнищового та нерівномірного периваскулярного набряку, при цьому частина ендотеліальних клітин судин була некротизованою та злушеною. Судинна стінка була нерівномірно інфільтрована макрофагами та лімфоцитами. Відмічено активацію гістіоцитів, особливо макрофагів.

На 3 та 7 добу експериментальної ішемії у повнокровних судинах ендомізію та перимізію особливо була виражена імуногістохімічна реакція на фактор Віллебранда, який експресувався в ендотеліальних структурах судин, та мала чітку тенденцію до зменшення на інші терміни дослідження.

На 7-14 добу експерименту деструктивні зміни морфоструктури м'язової тканини поглиблювались. Фіксували прогресивне (порівняно з 1-3-добу експерименту) наростання деструктивних процесів у м'язових волокнах з наявністю вогнищ некрозу, ліпідної дистрофії, вакуолізації та набряку. Спостерігали десквамацію та некроз ендотеліальних клітин з наступною облітерацією просвіту капілярів.

У цей проміжок часу зафіксовано найбільше вираження експресії колагену IV типу в стінці повнокровних артеріальних судин та вогнищово у розволокненій стінці венул, пов'язане з руйнуванням ендотеліоцитів, повнокров'ям судин та викидом досліджуваних маркерів із зруйнованих ендотеліоцитів.

Експресія віментину також була найбільш вираженою на 7-14 добу від початку моделювання ішемії, у міжм'язових волокнах, що оточують судинні пучки, а також в мембранах стінок вен та артеріол (рис.1).

Аналіз результатів гістологічного дослідження біопатів м'язової тканини щурів контрольної групи свідчив про поступове зменшення розладів кровообігу в судинах м'язової тканини до 20-25 доби експерименту. Однак доволі часто фіксували наявність вогнищ фуксинофілії, фібропластичних змін стінки судин, спостерігалось потовщення та фіброз стінки артеріол і периваскулярне збільшення сполучної тканини (рис. 2).

Результати імуногістохімічних досліджень біопатів м'язової тканини тварин другої групи (трансплантація клітин фетальної печінки в інтактну м'язову тканину) свідчили про незмінність експресії досліджуваних чинників на всіх термінах експерименту. Експресія моноклональних антитіл до віментину, колагену IV типу, а також до фактора Віллебранда не відрізнялась від експресії в інтактній м'язовій тканині. Тільки на 12 та 22 добу після клітинної трансплантації на поодиноких досліджуваних зразках було відмічено вогнища перемізіального набряку, переваскулярну активацію макрофагів та гістоцитів (рис. 3), що найімовірніше пов'язано з реакцією тканинного імунітету інтактної м'язової тканини на клітинну трансплантацію.

У щурів третьої групи, починаючи з 7 доби експериментальної ішемії (4 доба після трансплантації ГСКФП), спостерігали за формуванням судинних структур, які фіксують на імуногістохімічному рівні за допомогою реакції на віментин (рис. 4).

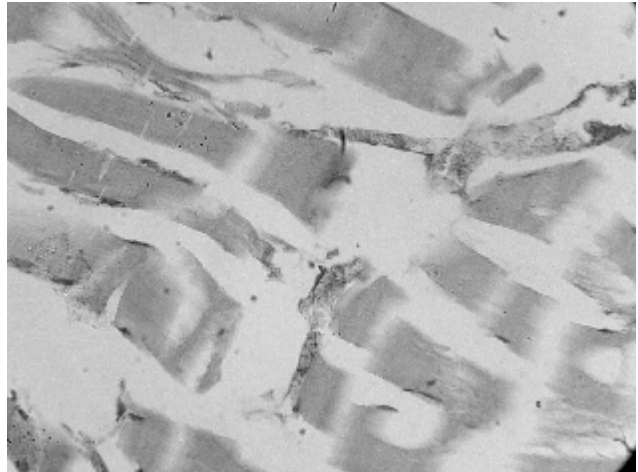


Рис. 1. Перша група. Сьома доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20.

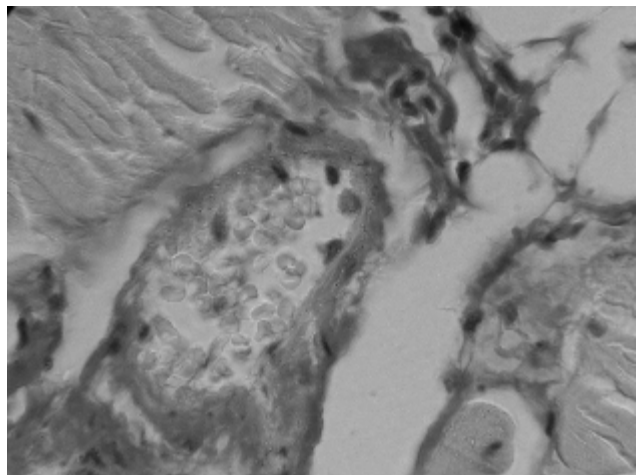


Рис. 2. Перша група. Двадцять п'ята доба змодельованої ішемії. Міопласт з ділянками периваскулярного фіброзу. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізона. Мікрофотографія. Об. 10, ок. 10.

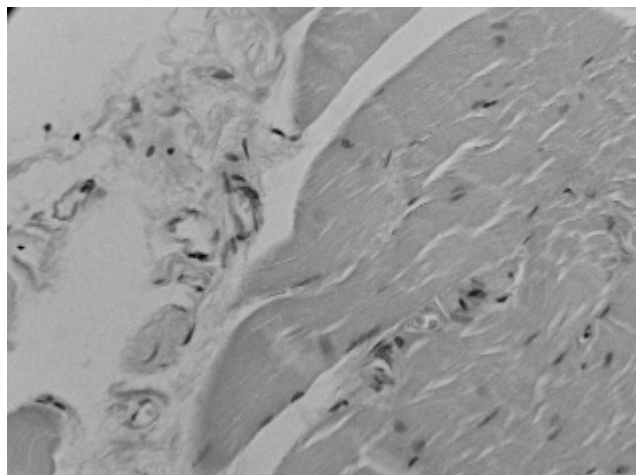


Рис. 3. Друга група. Двадцять друга доба після клітинної трансплантації. Міосимпласт, вогнища макрофагів, гістоцитів у перемізії. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Об.10, ок. 20.

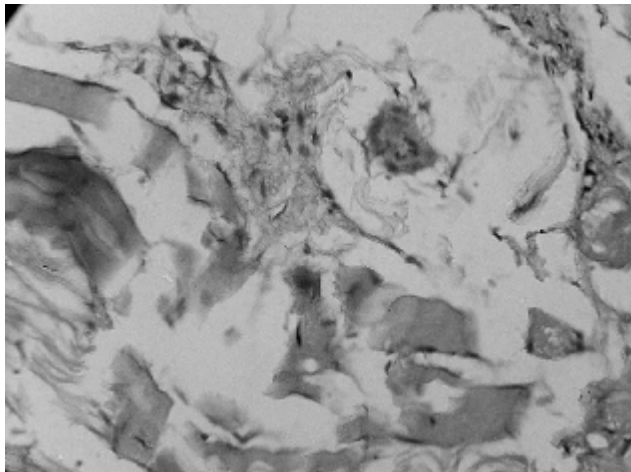


Рис. 4. Третя група. Експресія мезенхімального чинника віментин в судинних структурах, що формуються. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

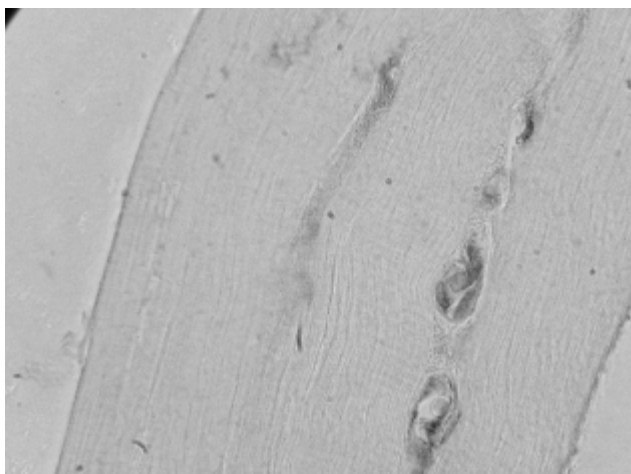


Рис. 5. Третя група. Двадцять друга доба після клітинної трансплантації. Експресія фактора Віллебранда в новоутворених судинах, що розташовуються в ендомізії. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.

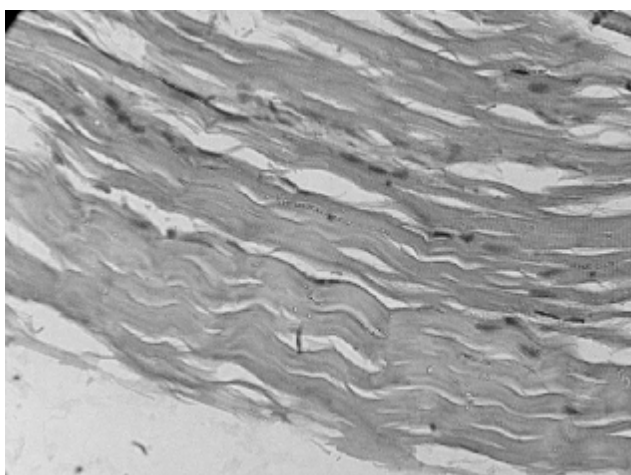


Рис. 6. Третя група. Четверта доба після клітинної трансплантації. Структура міосімпласту без змін. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об. 10, ок. 20.

Процес неоангіогенезу підтверджується результатами дослідження експресії колагену IV типу, який переважно локалізується в мембранних структурах нових судин та судинних пучків, а також у вогнищах регенерації.

Починаючи з 11 доби, після трансплантації ГСКФП, спостерігали ознаки появи молодих ендотеліоцитів, а на 22 добу після клітинної трансплантації, виражену експресію фактора Віллебранда було виявлено в новоутворених судинах, що розташовувались в ендомізії та вогнищах міопласту, а також в міжм'язових волокнах у вигляді первинних судин (рис. 5).

Дані проведеного гістологічного дослідження свідчили, що на 2–4 добу після трансплантації ГСКФП в міопласті мали місце мозаїчні зміни, – переважала кількість незмінених структур, які відповідали тканинним характеристикам непошкодженої м'язової тканини (рис. 6). На 14 добу змодельованої ішемії (11 доба після клітинної трансплантації) спостерігали наявність невеликих вогнищ проліферуючих молодих клітинних форм фібробластів та макрофагальну реакцію.

ВИСНОВКИ Результати проведеного експериментального дослідження свідчили про патологічний вплив ішемічного стану, що призводить до істотної структурно-функціональної руйнації як самої м'язової тканини, так і капілярного русла трансплантації ГСКФП на тлі експериментальної ішемії. А також до активної стимуляції регенераторних процесів і ангіогенезу, на що наказує поступове (вже з 4 доби після трансплантації ГСКФП) збільшення експресії віментину та фактора Віллебранда, який локалізується в стінці новоутворених артеріальних судин. Окрім того, у щурів третьої групи протягом всього терміну дослідження відмічено значне зменшення фіброзування м'язової тканини, що підтверджується динамікою змін експресії колагену IV типу та мезенхімального чинника віментину.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин в інтактну м'язову тканину експериментальних щурів не приводила до жодних змін в імуногістохімічних реакціях, тобто ключовим моментом, що направляє процес диференціації стовбурових клітин, є характер середовища, де трансплантовані клітини спричиняють їх зміни в необхідному напрямку та у межах потенціалу диференціації.

Перспективи подальших досліджень Трансплантація стовбурових клітин фетальної печінки сприяє відновленню зруйнованої мікроциркуляторної мережі м'язової тканини як за рахунок стимуляції власних регенераторно-компенсаторних механізмів, так і за рахунок диференціації стовбурових клітин у первинні ендотеліоцити, з яких і формується неокапіляр, що має бути використано у клінічних дослідженнях в ході лікування хронічних ішемічних станів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Киримов В. И. Новые возможности реваскуляризации конечности при хронической ишемии: индукция ангиогенеза путем аутоотрансплантации аспирата костного мозга у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / В. И. Киримов // Клінічна хірургія. – 2009. – № 5. С. 27–30.
2. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity / M. D. Delp, P. N. Collieran, M. K. Wilkerson, M. R. McCurdy // Am.

J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 278–299.

3. Кухарчук А. Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки/ А. Л. Кухарчук, В. В. Рад-

ченко, В. М. Сирман. – Черновцы : Золоті литаври, 2004. – 505 с.

4. Князева Т. А. Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т. А. Князева // Вестн. акад. мед. наук СССР. – 1974. – № 12. – С. 3–8.

Отримано 30.11.12

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КИСНЕВОГО ОБМІНУ, ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ НА ТЛІ ПОВТОРНОГО ОКСИДАНТНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ЩУРІВ

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КИСНЕВОГО ОБМІНУ, ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ НА ТЛІ ПОВТОРНОГО ОКСИДАНТНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ЩУРІВ – Встановлено, що в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту (0,2 мл на 100 г маси) найбільші відхилення більшості показників, що характеризують кисневий обмін (сатурація і споживання кисню), пероксидне окиснення, антиоксидантний захист та функціональний стан печінки настають через 24 год після моделювання патології. Через 36 год більшість показників змінюється в бік норми, а через 48 год знову погіршуються з найбільшим (в 1,5 раза) зменшенням сатурації киснем крові ворітної вени ($p < 0,001$). У перспективі планується дослідження коригувального впливу ентеральної оксигенації як патогенетично обґрунтованого чинника боротьби з гіпоксичним ураженням печінки за умов гострого токсичного гепатиту.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА, ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ НА ФОНЕ ПОВТОРНОГО ОКСИДАНТНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС – Установлено, что в условиях острого тетрахлорметанового гепатита (0,2 мл на 100 г массы) наибольшие отклонения большинства показателей, характеризующих кислородный обмен (сатурация и потребление кислорода), пероксидное окисление, антиоксидантная защита и функциональное состояние печени наступают через 24 ч после моделирования патологии. Через 36 ч большинство показателей изменяется в сторону нормы, а через 48 ч снова ухудшаются с наибольшим (в 1,5 раза) уменьшением сатурации кислородом крови воротной вены ($p < 0,001$). В перспективе планируется исследование корректирующего воздействия энтеральной оксигенации как патогенетически обоснованного фактора борьбы с гипоксическим поражением печени в условиях острого токсического гепатита.

DYNAMICS OF OXYGEN EXCHANGE, LIPID PEROXIDATION, AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF DEFENSE ON THE BACKGROUND OF SECOND OXIDATIVE LIVER INJURY AT EXPERIMENTAL HEPATITIS OF RATS – It was found out that under the conditions of an acute carbon tetrachloride hepatitis (0.2 ml per 0.1 kg of bodyweight) the largest deviations of most indicators that characterize oxygen exchange (saturation and oxygen consumption), peroxidation, antioxidative defense and the functional state of the liver appear in 24 hours after the pathology modeling. In 36 hours the most indicators come to norm, but in 48 hours they get worse with the decrease of oxygen saturation of blood in portal vein. In the future research it is planned to investigate modificative influence of enteral oxygenation as a pathogenetically grounded factor fighting the hypoxic liver damage under an acute toxic hepatitis.

Ключові слова: експериментальний гепатит, оксидантне ураження печінки, кисневий обмін, пероксидне окиснення, антиоксидантний захист.

Ключевые слова: экспериментальный гепатит, оксидантное поражение печени, кислородный обмен, пероксидное окисление, антиоксидантная защита.

Key words: experimental hepatitis, oxidative liver injury, oxygen exchange, peroxidation, antioxidant defense.

ВСТУП Проблема гепатитів є актуальною в сучасній гастроентерології [1]. Незважаючи на достатню глибину класичних досліджень механізмів розвитку токсичних гепатитів [2, 3], в патогенезі цієї патології залишається багато не вивчених аспектів, зокрема щодо зв'язків між кисневим обміном, активністю пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) і функціональним станом печінки на різних етапах захворювання та його лікування. Деякі механізми токсичних уражень печінки потребують повторного аналізу. Це питання оксидантного стресу, апоптозу, регенерації та некрозу гепатоцитів [8, 9]. З'явилися роботи, в яких встановлено, що при дефіциті вільних радикалів у клітині, процеси фагоцитозу в ній не завершуються, тобто активізація ПОЛ в клітині може відігравати і позитивну роль [4, 10].

Розвиток токсичного гепатиту супроводжується активацією як дегенерації, так і регенерації печінки, й співвідношення цих процесів виявляє вирішальне значення на результат захворювання. Швидкість регенерації залежить від того, наскільки ефективний енергетичний метаболізм гепатоцитів. Останній залежить від обміну кисню як у печінці, так і в організмі в цілому. Питання локального та загального кисневого балансу при токсичних гепатитах досліджено недостатньо, отримані результати мають суперечливий характер [5, 6]. Не з'ясованими залишаються аспекти хронофізіології та хронофармакології токсичних гепатитів [7].

Метою роботи було з'ясувати особливості оксидантного ураження печінки в динаміці експериментального гепатиту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У 54 білих щурів-самців масою 160–180 г викликали експериментальний токсичний гепатит за допомогою внутрішньошлункового одноразового введення 50 % олійного розчину CCl_4 (0,5 мл/кг маси). Контрольну групу склали 10 інтактних тварин. Після ініціації захворювання щури вільно рухались, їм давали пити та їсти, поділивши на чотири групи. Щурів з першої групи усипляли за допомогою кетамінового наркозу через 12 год після ініціації патології, другої – через 24 год, третьої – через 36 год, четвертої – через 48 год від початку моделювання патологічного процесу. Відразу після введення в наркоз, оксиметром “Unistat” визначали сатурацію крові в стегновій та портальній венах [12]. За допомогою метаболічного візка досліджували споживання кисню тваринами [13]. Після цього щурам вводили надмірну дозу тіопенталу, що спричиняла смерть. В гомогенатах печінки досліджували концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [14], дієнових кон'югатів [15], трієнових кон'югатів [15], активність супероксиддисмутази (СОД) [16], каталази (КТ) [17]. В крові визначали активність аспартат- та аланінамінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) [15]. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета програм “STATISTIKA” [18]. Експеримент відповідав

вимогам Закону України № 3447-І від 21.02.06 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження” [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми не спостерігали загибелі тварин після моделювання гепатиту. Проте відзначалось значне зниження активності тварин на тлі цього патологічного стану, яке спостерігали через 12–20 год після ініціювання патології. Колір шкірних покривів, слизових оболонок, маса тіла та внутрішніх органів, порівняно зі здоровими тваринами, не змінювались.

У таблиці відображено динаміку змін показників функціонального стану печінки, ПОЛ та АОЗ у щурів через 12, 24, 36 та 48 год після моделювання токсичного гепатиту, на тлі якого максимальне погіршення більшості досліджуваних показників спостерігали через 12–24 год від ініціації патології. Такі результати підтверджують дані М. П. Скакуна, 1988 [20] та М. Ф. Мосенцева, 2000 [11].

При порівнянні показників насичення гемоглобіну киснем у всіх тварин видно, що вони в портальній вені нижчі, ніж у стегновій. Це можна пояснити пришвидшенням метаболізму в органах шлунково-кишкового тракту на тлі патології травної системи, порівняно з таким у м'язах стегна, які під час експерименту знаходились у стані спокою.

Через 12 год після ініціації гепатиту спостерігали зменшення споживання кисню та зростання насичення гемоглобіну киснем у крові стегнової вени в 1,35 раза ($p < 0,001$), що свідчить про пригнічення основного обміну через 12 год після ініціації гострого токсичного ураження печінки.

На тлі даної патологічної моделі відбувалось достовірне зростання ПОЛ. Максимальні значення ТБК – активних продуктів ПОЛ спостерігали через 24 год після ініціації гепатиту, при якому зростання цього показника становило 513,5 ($p < 0,001$), максимальний рівень ДК на тлі гепатиту зростав у 2,92 раза ($p < 0,001$).

У відповідь до зростання ПОЛ відбувалась активація обох ланок АОЗ. Через 24 год після ініціювання токсичного гепатиту активність КТ максимально підвищувалась у 9,0 разів ($p < 0,001$), СОД – в 26,7 раза ($p < 0,001$). Кількість SH-груп збільшувалась до найвищих значень через 24 год, а потім поступово зменшувалась до величин, що достовірно не відрізнялись від контрольних через 48 год після початку досліджу.

Таким чином, отримані дані є свідченням розвитку гіпоксичних процесів у портальній системі на тлі змодельованого патологічного процесу, зростання ПОЛ та компенсаторної відповіді організму на цей процес у вигляді активації АОЗ.

На думку А. Ф. Блюгера 1978 [2], гіпоксія має провідне значення у механізмах розвитку захворювань печінки. При цьому одним з несприятливих її проявів є активація ПОЛ, що призводить до пошкодження гепатоцитів на мембранному рівні [1–4]. Інтенсивність ПОЛ залежить від багатьох факторів і корелює з активністю патологічного процесу.

Після утворення вільних радикалів у мембранах ендоплазматичного ретикулума, їх надлишкова кількість ініціює аномальну активацію ПОЛ у біомембранах субклітинних структур гепатоцитів, що призводить до зміни фізико-хімічного стану ліпідного мат-

Таблиця 1. Показники функціонального стану печінки, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту щурів із токсичним гепатитом

Показник	Патологія	Здорові тварини	Час від початку моделювання захворювання			
			12 год	24 год	36 год	48 год
Sv, стегнова вена, %	гепатит	55,0±3,5	74,5±2,5	64,3±4,2	62,3±3,5	63,7±3,8
Sv, воротна вена, %	гепатит	49,3±3,8	47,3 ±3,5	41,3±3,6	42,2±3,5	33,0±2,0*
Споживання кисню, мл/кг/хв	гепатит	5,00±0,62	4,25±0,32	5,42±0,35	5,41±0,30	5,79±0,25
АЛТ, од./л	гепатит	84,06±4,97	236,2±7,4*	684,6±24,8*	488,9±16,8*	544,6±15,6*
АСТ, од./л	гепатит	148,2±6,2	320,6±10,8*	526,6±12,8*	394,6±14,6	462,8±11,4*
SH групи	гепатит	0,49±0,02	0,98±0,03	5,15±0,02	1,15 ±0,02	0,62±0,03

Примітка. – результати достовірні ($p < 0,001$) стосовно здорових тканин.

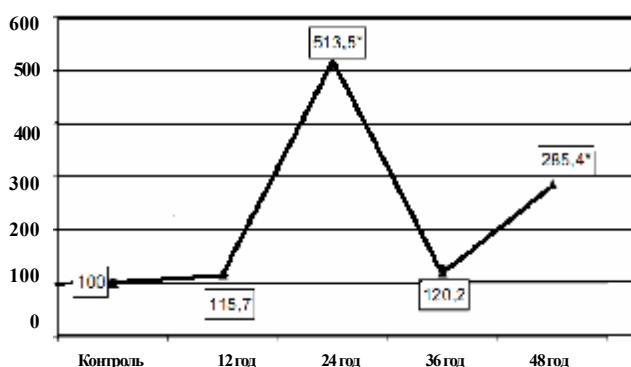


Рис. 1. Динаміка вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ на тлі гострого гепатиту (у відсотках до контрольної групи).

Примітка. * – зміни статистично достовірні ($p < 0,001$) стосовно контрольної групи.

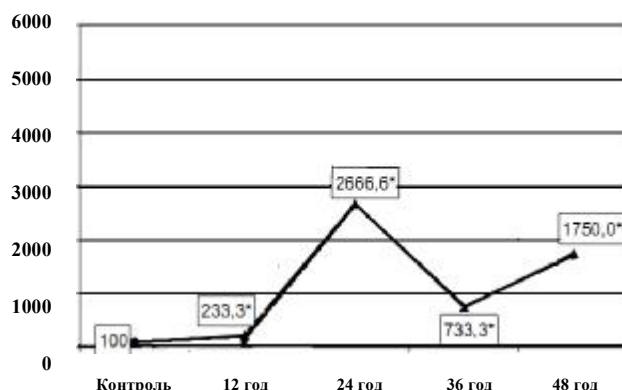


Рис. 2. Динаміка активності СОД у гомогенаті печінки на тлі гострого гепатиту (у відсотках до контрольної групи).

Примітка. * – зміни статистично достовірні ($p < 0,001$) стосовно контрольної групи.

риксу, зменшення гідрофобності ліпідного шару мембран, порушення білково-ліпідних і ліпідно-ліпідних взаємозв'язків, пригнічення активності ферментів, порушення проникності мембран для іонів аж до загибелі гепатоцитів [1–4]. Водночас активація антиоксидантної системи викликає регресію процесів запалення в печінці, стабілізацію загального стану, нормалізацію або поліпшення функціонального стану гепатоцитів [4].

Отримані нами дані дають можливість аналізувати досі не досліджені аспекти патогенезу гепатиту. Як видно з даних таблиці 1, найгірші значення більшості показників, які характеризували кисневий обмін (сатурація, споживання кисню), активність ПОЛ (ДК, МДА, ТК), активність АОСЗ (каталаза, СОД, SH-групи), функціональний стан печінки (АЛТ, АСТ) спостерігались через 24 год після виникнення захворювання. Через 36 год більшість показників змінювалась в бік норми, а через 48 год знову погіршувалась. Звертає на себе увагу достовірне в 1,5 рази ($p < 0,001$) зменшення сатурації крові у воротній вені через 48 год після ініціації захворювання. На думку одного з авторитетних дослідників кисневого обміну П. Марино, цей факт може свідчити про зростання енергетичних процесів в органі, звідки відтікає кров, у даному випадку – в кишечнику [12]. Відомо, що при багатьох патологічних станах відбувається централізація кровообігу. В умовах розвитку патології печінки можна думати про збільшення печінкового кровотоку у відповідь на зростання функціонального навантаження на цей орган. Після деякої нормалізації функцій печінки через 36 год після ініціації захворювань ми спостерігали зростання енергетичного обміну в кишечнику і погіршення функцій печінки. Відомо, що на тлі печінкової недостатності при погіршенні кровопостачання кишків, у них відбуваються активізація патологічної флори, збільшення кількості продуктів її життєдіяльності та зростання загальних інтоксикаційних процесів організму. Останні зменшуються на тлі активації дезінтоксикаційної функції печінки. Достовірне зниження насичення гемоглобіну киснем в крові воротної вени означає погіршення доставки кисню до печінки, оскільки більша частина крові до цього органа поступає саме по системі воротної вени. Це потребує додаткового навантаження на печінку, що супроводжується погіршенням показників, які характеризують її функціональний стан. Подібні процеси, тільки більш виражені, відбуваються в органах при їх реперфузійному пошкодженні. На думку авторів, значне зменшення сатурації портальної крові через 36 год від початку захворювання потребує корекції, яку, ймовірно, найпростіше всього було б проводити за допомогою методики ентеральної оксигенації. Проте таке припущення вимагає необхідності проведення додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ 1. В умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту (0,2 мл на 100 г маси) найбільші відхилення більшості показників, що характеризують кисневий обмін (сатурація і споживання кисню), пероксидне окиснення, антиоксидантний захист та функціональний стан печінки настають через 24 год після моделювання патології.

2. Через 36 год більшість показників змінюється в бік норми, а через 48 год знову погіршується з най-

більшим (в 1,5 рази) зменшенням сатурації киснем крові воротної вени ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень У перспективі планується дослідження коригувального впливу ентеральної оксигенації як патогенетично обґрунтованого чинника боротьби з гіпоксичним ураженням печінки за умов гострого токсичного гепатиту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей ; пер. с англ. / Ш. Шерлок. – М. : Гэотар Медицина, 2005. – 864 с.
2. Блюгер А. Ф. Вирусный гепатит / А. Ф. Блюгер. – М. : Мед. – 1978. – 360 с.
3. Скакун Н. П. Влияние антиоксидантов на перекисное окисления липидов и состояние печени / Н. П. Скакун, Э. И. Блихар // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 5. – С. 112–114.
4. Superoxide anion production by the mitochondrial respiratory chain of hepatocytes of rats with experimental toxic hepatitis / A. Shiryayeva, A. Arkadyeva, L. Emelyanova [et al.]. // J. Bioenerg. Biomembr. – 2009. – Vol. 41. – P. 379–385.
5. Davies A. The oxygen paradox / A. Davies, F. Ursini. – CLEUP University Press. – 1995. – 287 p.
6. Marino P. The ICU Book. – 2nd ed. – Philadelphia Lippincott. – 1997. – 928 p.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 210–222.
8. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 77–84.
9. Keefe E. B. Гепатит: тактика при неэффективности лечения / E. B. Keefe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 5. – С. 329–332.
10. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др.]. // Гепатология. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
11. Мосенцев М. Ф. Порівняльна оцінка методів інтенсивної терапії гепатоспланхнічної ішемії та її наслідків у хворих на сепсис і поліорганну недостатність 2000 года : автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук : 14.01.30 / М. Ф. Мосенцев. – Дніпропетр. держ. мед. акад. – Д., 2000. – 41 с.
12. Марино П. Интенсивная терапия : пер. с англ. / П. Марино. – М. : Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
13. Утверидзе Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г. А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.
14. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова // Лабораторное дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
15. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – М. : Минск, 1982. – 311 с.
16. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
17. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
18. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.
19. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
20. Скакун Н. П. Применение астрагала шерстистотычкового при поражении печени / Н. П. Скакун, Э. И. Блихар, А. Н. Олейник // Врачеб. дело. – 1988. – № 6. – С. 51–54.

Отримано 15.02.13

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ПРИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ПРИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ – В експерименті на білих щурах встановлено, що для антрациклінової кардіоміопатії, спричиненої введенням циклофосфану, характерний замісний фізроз, а при спільному введенні циклофосфану та карболайну спостерігається запобігання карболайном значного впливу цитостатика на міокард.

ГИСТОСТЕРЕОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ПРИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ – В эксперименте на белых крысах установлено, что для антрациклиновой кардиомиопатии, вызванной введением циклофосфана, характерный заместительный физроз, а при совместном введении циклофосфана и карболайна наблюдается предотвращение карболайном значительного влияния цитостатика на миокард.

HISTOSTEREOMETRIC CHARACTERISTICS OF ANTHRACYCLINE CARDIOMYOPATHY AND ITS CORRECTION – Histostereometry characteristics of anthracycline cardiomyopathy and in its correction by carbolayn was studied in the experiment on white rats. It was determined the peculiarities of cardiomyopathy when administered cyclophosphamide and positive impact on carbolayn histological condition of structural components myocardial dynamics experiment.

Ключові слова: серце, кардіоміопатія, циклофосфан, карболайн.

Ключевые слова: сердце, кардиомиопатия, циклофосфан, карболайн.

Key words: heart, cardiomyopathy, cyclophosphamide, carbolayn.

ВСТУП Застосування антрациклінів у складі різноманітних схем поліхіміотерапії дозволило досягти значного поліпшення результатів лікування онкологічних хворих. Крім терапевтичної дії, всі протипухлинні антрациклінові антибіотики викликають ряд побічних ефектів, зумовлених низькою вибірковістю дії, головним з яких є потенційно необоротна кумулятивна дозозалежна кардіотоксичність, що призводить до розвитку кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності в різні періоди після лікування [3, 4, 6, 7]. Водночас, структурні прояви антрациклінової кардіоміопатії та їх корекція недостатньо з'ясовані.

Метою роботи стало гістостереометричне вивчення міокарда при хронічній інтоксикації цитостатичними препаратами та корекція його структурних змін карболайном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 46 статевозрілих щурах-самцях масою 180–250 г на стандартному утриманні й харчуванні віварію. Тварин було поділено на три групи. Щурам першої групи вводили внутрішньоочеревинно 1 раз в 5 днів «Циклофосфан» («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла. Експериментальним тваринам другої групи вводили внутрішньоочеревинно 1 раз в 5 днів циклофосфан («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла та карболайн (ІЕПОР ім. Р. Е. Кавецького НАН України) в дозі 1 г/кг внутрішньошлунково 1 раз на день. Щурам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно. На 30; 60 добу після початку експе-

рименту, але не менше ніж через 72 год після останньої ін'єкції [4], тварин наркотизували тіопенталом і шляхом декапітації проводили їх евтаназію. Після декапітації та розтину грудної клітки проводили екстерпацію серця. Вилучений орган фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Для морфологічного дослідження було використано загальноприйняті методики фарбування гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізеном та залізним гематоксиліном Гейденгайна [5]. Світлооптично визначали об'ємну частку кардіоміоцитів (КМЦ), судин, сполучної тканини, об'ємні співвідношення строма/КМЦ та капіляри/КМЦ, середню товщину КМЦ, середню площу поперечного розрізу КМЦ та ядер КМЦ [1, 3].

При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та з інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і національних норм з біоетики (І національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р.) [6]. Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При тривалому введенні циклофосфану (ЦФ) було виявлено основні кількісні ознаки антрациклінової кардіоміопатії (табл. 1).

Як випливає із наведених даних, об'ємна частка КМЦ на 30 добу експерименту в тварин при введенні циклофосфану зменшилась на 14,6 %, порівняно із контролем, а на тлі введення карболайну – на 11,7 %, що на 20 % менше, ніж при введенні цитостатика.

Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини на 30 добу експерименту при дії циклофосфану зросла на 49,3 % і становила $(33,0 \pm 1,0) \%$ ($p < 0,001$). При корекції кардіоміопатії карболайном ми спостерігали зниження цього показника на 27,5 % відносно групи тварин, якими вводили ЦФ та на 35,7 % відносно контрольної групи тварин ($p < 0,001$).

Інтерстиційно-міоцитарний індекс на 30 добу експерименту зріс на 75,9 %, порівняно з контролем ($p < 0,001$), проте при впливі протекторної дії карболайну цей показник знизився на 27,3 % і продемонстрував збільшення на 55,2 % ($p < 0,001$) порівняно із контролем.

Площа поперечного перерізу ядра міоцита зменшилась на 35,5 % ($p < 0,001$) відносно контролю у тварин, яким вводили циклофосфан, а площа поперечного перерізу міоцита – на 5,4 %. Ядерно-цитоплазматичний індекс знизився на 30 % ($p < 0,01$) відносно контролю і становив $0,14 \pm 0,01$, проте при дії карболайну цей показник зменшився відносно попереднього на 50 %. На тлі впливу карболайну на 30 добу експерименту площа поперечного перерізу ядра зменшувалась лише на 19,6 % ($p < 0,05$), що на 44,7 % менше, ніж у попередній серії.

При морфометрії кардіоміоцитів відмічено, що на 30 добу експерименту їх товщина при введенні цик-

Таблиця 1. Морфометричні характеристики міокарда шлуночків щурів, яким вводили циклофосфан і поєднання циклофосфану та карболайну ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=8)	Циклофосфан		Циклофосфан та карболайн	
		тривалість експерименту			
		30 дб (n=8)	60 дб (n=10)	30 дб (n=10)	60 дб (n=10)
Об'ємна частка КМЦ, %:	75,1±3,8	64,1±1,8*	61,0±3,4**	66,3±1,9	64,8±2,3 *
Об'ємна частка судин, %	2,8±0,2	2,9±0,4	3,2±0,3	3,7±0,4	5,1±0,4 ***
Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини, %	22,1±0,9	33,0±1,0***	35,8±1,1***	30,0±1,0 ***	30,1±1,2 ***
Інтерстиціально-міоцитарний індекс	0,30 ±0,01	0,52±0,02***	0,61±0,04***	0,46±0,03***	0,47±0,03 ***
Капілярно-міоцитарний індекс	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01	0,08±0,02
Товщина міоцита, мкм	44,5±1,7	38,8±1,4*	32,2±1,2***	40,1±1,4	39,8±1,3
Площа поперечного перерізу міоцита, мкм ²	150,2±9,6	142,1±7,5	133,2±5,4	142±7,8	140±6,3
Площа поперечного перерізу ядра міоцита, мкм ²	30,1±1,7	19,4±1,2***	16,7±0,7***	24,2±1,3	22,0±1,1 **
Ядерно-цитоплазматичний індекс	0,21±0,02	0,14±0,01**	0,13±0,01**	0,17±0,01	0,16±0,01 *

Примітка. 1) * – $p < 0,05$; 2) ** – $p < 0,01$; 3) *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

лофосфану зменшувалась на 12,8 % ($p < 0,05$), проте на тлі протекторної дії карболайну його товщина зменшувалась на 9,9 %, що на 22,6 % менше від експериментальної групи.

На 60 добу експерименту в групі тварин, яким вводили циклофосфан, об'ємна частка кардіоміоцитів зменшувалась на 18,8 % ($p < 0,01$), порівняно з контролем, і на 4,8 % із аналогічною групою на 30 добу експерименту. При протекторній дії карболайну цей показник знижувався відносно контролю на 13,7 % ($p < 0,05$), що на 27,1 % менше, ніж у групі тварин, яким вводили ЦФ.

Об'ємна частка судин у тварин при введенні ЦФ на 60 добу експерименту становила (3,2 $\pm$ 0,3) %, що відповідало зростанню на 14,3 % відносно контрольної групи тварин. Тваринам, яким вводили циклофосфан з карболайном, на 60 добу експерименту ми спостерігали зростання даного показника на 82,1 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що більше на 82,5 % порівняно з досліджуваною групою.

Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини на 60 добу експерименту в групі тварин з введенням ЦФ зростала на 62 % ($p < 0,001$), порівняно із контролем, проте на тлі кардіопротекторної дії карболайну показник зменшився на 41,6 % відносно дослідної групи, якій вводили цитостатик, і становив (5,1 $\pm$ 0,02) % ($p < 0,01$), що на 36,2 % перевищує показник контролю ($p < 0,001$).

Інтерстиційно-міоцитарний індекс на 60 добу експерименту при введенні ЦФ становив 0,57 $\pm$ 0,06 ($p < 0,001$), що на 62 % більше, ніж у контрольній групі тварин, проте на тлі впливу карболайну цей показник зменшувався на 41,6 %, порівняно з групою тварин, яким вводили ЦФ, і зростав на 36,2 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Товщина кардіоміоцитів у дослідних тварин, порівняно з контрольною групою, на 60 добу при введенні ЦФ зменшилась на 27,6 % ($p < 0,001$), а при поєднаному введенні ЦФ та карболайну – лише на 10,6 % ($p < 0,05$).

Також відмічено, що площа поперечного перерізу кардіоміоцита на 60 добу експерименту в тварин, яким вводили ЦФ, зменшувалась на 11,3 %, порівняно з контрольною групою тварин, а при поєднаній дії ЦФ із карболайном – на 61,6 %, порівняно із даними тварин першої групи, та зменшення на 10,6 % порівняно

із даними групи контролю. Площа поперечного перерізу ядра кардіоміоцита на 60 добу експерименту в групі з введенням ЦФ знижувалась на 44,5 % ($p < 0,001$), а в групі з введенням ЦФ та карболайну – на 26,9 % ($p < 0,01$). При цьому ядерно-цитоплазматичний індекс зменшувався відповідно на 35 та 20 %.

ВИСНОВКИ Для антрациклінової кардіоміопатії, спричиненої введенням циклофосфану, характерне зменшення об'ємної частки кардіоміоцитів та збільшення об'ємної частки сполучної тканини, міжклітинної рідини та судин, що може свідчити про замісний фіброз. При спільному введенні циклофосфану та карболайну спостерігається зменшення частки сполучної тканини та міжклітинної рідини, збільшується об'ємна частка кардіоміоцитів, на тлі збільшення об'ємної частки судин, що може вказувати на запобігання карболайном значного впливу цитостатика на міокард.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Васильев А. Научные вычисления в Microsoft Excel / А. Васильев. – М. : Издательский дом "Вильямс", 2004. – 512 с.
3. Гнатюк М. С. Кількісна морфологія поразеного серця (лекція) / М. С. Гнатюк, В. В. Франчук. – Тернопіль, 1996. – 24 с.
4. Семенов Д. Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротическая элиминация кардиомиоцитов / Д. Е. Семенов, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 5. – С. 594–600.
5. Семченко В. В. Гистологическая техника / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. И. Ноздрин. – Омск-Орел : Омская областная типография, 2006. – 290 с.
6. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.
7. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype // J Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 27, № 49, № 12. – P. 1251–1264.
8. Role of diastolic properties in the transition to failure in a mouse model of the cardiac dilatation / P. N. Costandi, L. R. Frank, A. D. McCulloch, J. H. Omens // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – 291(6). – P. 2971–2979. Epub 2006 Jul 21.

Отримано 22.03.13

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу "Вісник наукових досліджень" просимо дотримуватись таких вимог:

1. Надсилати для друку статті, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, якщо кількість авторів не перевищує трьох осіб.

У тому випадку, якщо в дослідженні, яке висвітлюється, брало участь більше науковців, рекомендувати їм оформляти за отриманими результатами декілька статей з меншою кількістю авторів.

2. Стаття повинна супроводжуватись відношенням установи, в якій вона написана, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписами наукового керівника або керівника установи, які завірені печаткою.

Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів із зазначенням, що дана робота раніше не подавалась до друку в інші видавництва.

Подаючи статтю, автор(и) погоджується(ються) з тим, що авторське право (у сфері розповсюдження без порушення інших авторських прав) на неї переходить до видавця, у випадку, якщо приймаються до публікації після отримання позитивної рецензії. Авторські права включають ексклюзивні права на копіювання, розповсюдження (репринти, фотографії, мікроформи чи будь-які інші форми відтворення подібного характеру), а також переклад статті. Про це засвідчують особисті підписи автора(ів) у кінці статті.

Всі надіслані в редакцію статті проходять анонімну рецензію. Редакція залишає за собою право вибору рецензента. Оригінальні статті можуть супроводжуватись коментарями членів редколегії, редакційної ради чи авторитетних спеціалістів у даній сфері.

3. Текст статті потрібно друкувати на стандартному аркуші (формату А4) через 2 інтервали (28–30 рядків на сторінці). Обсяг оригінальної статті, включаючи рисунки, літературу, резюме, не повинен перевищувати 7–8 сторінок, обсяг огляду літератури, лекцій – 10 сторінок, короткого повідомлення та рецензії – 3–5 сторінок. Стаття надсилається у 2-х примірниках.

4. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданий на електронному носії інформації. Текст подавати у форматах *.doc, *.docx, *.rtf; рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation у такій послідовності:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора(ів);
- в) назва статті;
- г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті українською, російською та англійською мовами. В кожному резюме обов'язково вказується назва статті українською, російською та англійською мовами.

У резюме повинні бути викладені мета дослідження, основні процедури (вибір об'єктів вивчення чи методи спостереження або аналітичні методи), основні результати (по можливості конкретні дані та їх статистична значимість), основні висновки, а також мають бути виділені нові й важливі аспекти дослідження чи спостереження.

- е) ключові слова – українською, російською, англійською мовами.

Від 3 до 10 ключових слів чи коротких фраз, які будуть сприяти правильному перехресному індексуванню статті.

- є) текст статті має бути побудований наступним чином:

– *постановка проблеми* у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями (проблемами);

– *аналіз останніх досліджень* і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нез'ясованих раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття;

– *формулювання мети статті* (постановка завдання);

– *виклад основного матеріалу дослідження* з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– *висновки* з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

- ж) перелік використаної літератури (за вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006) в порядку посилань;

- з) адреса, телефон, електронна пошта автора(ів).

Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові та прізвище, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора (або одного з авторів), адресу, телефон, факс чи адресу електронної пошти, за якими можна вести листування.

5. Статті в журналі друкуються тільки українською мовою.

6. Ілюстрації до статті (рисунки, діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилати у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13х18, 9х12, 6х9 см. На звороті кожної ілюстрації потрібно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому гляновому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СИ): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

8. В описі експериментальних досліджень вказувати вид, статть, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх або взяття в них матеріалу для лабораторних досліджень відповідно до правил гуманного ставлення до тварин. Назви фірм і апаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

9. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

11. Публікація матеріалів у журналі платна. Оплата здійснюється після рецензування статті, про що авторів повідомляють додатково.

Редакція журналу "Вісник наукових досліджень",

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.