

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

ВІСНИК

ASAR

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

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

Рекомендовано до видання Вченою
радою Тернопільського державного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
(протокол № 8 від 25 січня 2011 р.)

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

Засновник і видавець:
Тернопільський державний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

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, 2011

- **Огляди і власні дослідження**
- **Внутрішні хвороби**
- **Хірургія**
- **Експериментальні дослідження**
- **Повідомлення та рецензії**

1 (62)

ЗМІСТ-CONTENTS

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Копча В.С. ПРОБІОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЇХ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ4

Кужко М.М., Процик Л.М., Старкова О.М., Гульчук Н.М. ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ХАРАКТЕР РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ9

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Слободян О.І. СТАН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ 12

Гандзюк А.В. ДЕМОГРАФІЧНА СИТУАЦІЯ І ПРОБЛЕМА ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ 16

Ковальчук М.Т. ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ТА СУПУТНІ ПАРАЗИТОЗИ 19

Сусла О.Б. ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗУ І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК 23

Болтаєв Д.Е., Абдірімова А.Д. АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА САЛЬПІНГІТИ Й ООФОРИТИ У ЖІНОК, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОМУ РЕГІОНІ 26

Корнацький В.М., Ревенько І.Л., Ревенько А.В. СУЧАСНІ АСПЕКТИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІНСУЛЬТАМИ 30

Чорномидз І.Б. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ 34

Шейко С.О. ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ 37

Кебкало А.Б., Бондаренко О.М., Лобинцева Г.С., Шаблій В.А. ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОРДОВОЇ ТКАНИНИ 42

Воробець Д.З., Кодров В.І. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ47

ХІРУРГІЯ

Нагірний Я.П. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІБІОЛІН-КУРІОЗИНОВОЇ СУМІШІ НА РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРІВ 53

Процайло М.Д. ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ КЛИШОНОГОСТІ ЗА МЕТОДОМ ПОНСЕТІ56

Ковалик Н.П., Ковалик А.П., Антонів Т.В. АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КОКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ІЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ58

Атаджанов А.Р., Раззакберганова Г.О., Аллакулієв Б.Р. КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ 61

Бандрівський Ю.Л. РЕНТГЕНОМОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПРАЦІВНИЦЬ КОНДИТЕРСЬКОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ63

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Швець В.І., Трутяк В.Я., Дорошко В.А., Швець М.В. ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ ІЗ МІКСТОВОЮ СВИНЦЕВО-КАДМІЄВОЮ СУБХРОНІЧНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ 66

Ковальчук А.О. ХАРАКТЕР РЕГЕНЕРАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАННЬОЇ НЕКРЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТИВ ВТОРИННОГО ЗРІЗУ70

Гнатюк М.С., Посоленик Л.Я., Татарчук Л.В. МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ 73

Сироїд О.М. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ І ПОРУШЕННЯМИ КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ 76

Копитчак І.Р. СТАН ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ПРИ ІЗОЛЬОВАНИЙ ТА ПОЄДНАНИЙ СКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) 80

Якимець М.М. ДИНАМІКА ЗМІН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЩЕЛЕП ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 83

ПОВІДОМЛЕННЯ ТА РЕЦЕНЗІЇ

Кашуба М.О., Федорів О.Є. МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ В АЕРОЗОЛЯХ ЧАСТИНОК ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ДИСПЕРСНОСТІ 87

Данилишина В.С., Крайничин Н.Я., Ляшук П.М., Сидорчук І.Й., Станькова Н.І., Грабовецький О.В., Серпенінова А.В., Надіжко О.М., Козодаєв С.П., Кротова А.А. НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАБЕТОЛОГІЇ 90

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

Підп. до друку 25.01.2011. Формат 60 x 84/8.
Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 37.
Видавець і виготівник
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського.
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.28/.33

©В.С. Копча

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЇХ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ

ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЇХ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ – Проаналізовано позитивні й негативні властивості багатьох пробіотиків, враховуючи механізм їх дії та антибіотикорезистентність. У зв'язку з цим значна частина препаратів, що містять представників індигенної флори кишечника людини, не тільки мало-ефективна, але й суперечить вимогам лікарської безпеки. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються біоентеросептики, штами мікроорганізмів яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Класичним представником таких пробіотиків є ентерол-250, що містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.

ПРОБИОТИКИ: РАЗМЫШЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ИХ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ – Проанализированы позитивные и негативные свойства многих пробиотиков, учитывая механизм их действия и антибиотикорезистентность. В связи с этим значительная часть препаратов, содержащих представителей индигенной флоры кишечника человека, не только малоэффективна, но и противоречит требованиям врачебной безопасности. Поэтому среди анализируемых терапевтических препаратов выгодно выделяются биоентеросептики, штаммы микроорганизмов которых владеют естественной полиантибиотикорезистентностью. Классическим представителем таких пробиотиков является энтерол-250, содержащий дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.

PROBIOTICS: REFLECTIONS FROM POSITION OF THEIR QUALITY, EFFICIENCY, ANTIBIOTIC-RESISTANCE AND SAFETY – Positive and negative properties of many probiotics taking into account the mechanism of their action and antibiotic-resistance were analysed. In this connection considerable part of preparations which contain the representatives of indigen flora the intestine of man, is not only ineffective but also conflicts with the requirements of medical safety. Therefore between analysable therapeutic preparations bioenteroseptics exude advantageously, the cultures of microorganisms which own natural multi-antibiotic-resistance. The classic representative of such probiotics is enterol-250, that contains the yeast mushrooms of *Saccharomyces boulardii*.

Ключові слова: пробіотики, безпека використання, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

Ключевые слова: пробиотики, безопасность использования, антибиотикорезистентность, биоентеросептики.

Key words: probiotics, safety of the use, antibiotic-resistance, bioenteroseptics.

У кишечнику людини перебуває понад 500 видів мікробів, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму [1, 2]. Наявні відомості про мікробну флору кишечника дають підстави вважати, що маємо справу із системою, зіставною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори.

1. Морфокінетична (трофічна): продукції метаболізму мікробів служать джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечника.

2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів, продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин та ін.

3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.

4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.

5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

6. Участь у патогенезі низки патологічних станів і захворювань (канцерогенез, ожиріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, алергія, артрити, оксалатурія і сечокам'яна хвороба, хвороба Альцгеймера та ін.) [1].

Однак структура захворюваності й сучасні лікувальні стандарти стонують клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальної мікрофлори кишечника. У результаті цього розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, набуваючи патогенних властивостей.

Протягом багатьох десятиріч основну увагу дослідників привертала патогенні мікроорганізми, що відіграють важливу роль в етіології різних захворювань. Інтенсивні клінічні дослідження корисних мікроорганізмів (пробіотиків) почалися лише в 1990-ті рр., хоча самій ідеї використання непатогенних бактерій в терапевтичних цілях вже близько 100 років, а перші комерційні препарати пробіотиків з'явилися ще в середині минулого століття. Останніми роками пробіотики викликають не менший, якщо не більший, інтерес, ніж патогенні бактерії. Це пов'язано, з одного боку, із сучасним станом антибіотикорезистентності, що зумовлює пошук альтернативних антибіотикам більш фізіологічних і безпечних засобів для профілактики і лікування інфекцій, з другого – розробкою нових біотехнологій, що дозволяють створювати активні та безпечні бактерійні препарати.

Сьогодні пробіотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності [3], але й як стратегічним засобом альтернативної медицини, спрямованою на підтримку та відновлення здоров'я людини [4].

Використання пробіотиків може:

- впливати на протиінфекційні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодулювальну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;

- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечнику.

Ретельне вивчення в експериментальних і клінічних умовах демонструвало певні ефекти пробіотиків, але ефективність і відтворюваність лікувальної дії з використанням багатьох пробіотиків підтверджені ще недостатньо.

Так, з метою профілактики побічних явищ з боку травного каналу, спричинених антибіотикотерапією, пацієнтам досить часто призначають бактерійні пробіотики. Зараз поширена думка про те, що при прийомі всередину великих кількостей мікроорганізмів, наприклад *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, чи бактерійних спор (мікроорганізмів виду *Bacillus*) мікрофлора кишечнику, порушена під дією антибіотиків, може відновитися [5].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити тривалі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечнику дорослої імункомпетентної людини важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не приводить до стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника. В експериментах введення бактерій вело до зміни складу мікрофлори на короткий час, але первинний склад незабаром відновлювався. Легше піддається зміні мікрофлора у дітей на етапі неонатальної колонізації, в яких склад мікрофлори простіший, ніж у дорослих.

Недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції препарату під впливом кислотної (у шлунку), жовчного (в дванадцятипалій кишці) і ферментативного бар'єру (усі відділи тонкої кишки). Але і після досягнення пробіотичним мікроорганізмом товстої кишки колонізація відбувається не завжди. У товстій кишці пробіотичну культуру можуть "недружно" зустріти, поперше, опортуністична мікробіота, по-друге, резидентна нормобіота пацієнта, по-третє, його місцева імунна система. Антагонізм між нормобіотою та опортуністичною мікрофлорою, як відомо, формується внаслідок виділення антимікробних пептидів, конкуренції за джерела живлення і місця адгезії в товстій кишці.

На цих же механізмах, мабуть, заснований ефект біонесумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти. Згідно з даними дослідників [6], із 24 штамів резидентних лактобацил тільки 6 виявилися біосумісними з пробіотичним штамом *L. acidophilus* 317/402 і ще 9 – з *L. plantarum* 8PA3. Не виявлено жодного резидентного штамів, одночасно біосумісного як з *L. acidophilus* 317/402, так і з *L. plantarum* 8PA3. Біонесумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялася розвитком реакції двох типів: "резидентний штам проти пробіотика" і "пробіотик проти резидентного штамів" [6].

Як подолати зазначені перешкоди? При надмірному рості опортуністичної мікробіоти для досягнення клінічного ефекту пробіотичного препарату необхідна попередня або одночасна селективна деконтамінація кишечнику. З цією метою традиційно використовують біологічні або синтетичні ентеросептики.

Проблема використання пробіотиків залягає як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато

виробників пробіотичних продуктів декларують їх антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину "сервіс-терапії" при проведенні антибактерійної терапії. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає патогенним збудником. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунodefіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпінемом, піперацилін-тазобактамом, еритроміцином або кліндаміцином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягала 39 % [7].

Додамо: у пацієнтів з лактазною недостатністю та алергією до молока можливі небажані явища як відповідь на недостатньо добре "очищений" від компонентів виробничого середовища пробіотик.

Одним з віддалених наслідків терапії, якому до недавня приділяли мало уваги, є розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів.

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Відомості літератури [8, 9] свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорицини. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією, або застосування безпосередньо після неї неминує супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Передусім у такому випадку існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [10]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [11]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку тому, що у багатьох штамів цієї бактерії є плазміди, які кодують резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкомицин [10]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкомицину, що може передаватися іншим мультirezистентним бактеріям, використання цього антибіотика рекомендується обмежити [12-14]. У Бельгії в 1994 р. був скандально вилучений з продажу пробіотик, до складу якого входив ентерокок (*Enterococcus faecium* SF 68).

Зазначена "штучна" або набута резистентність може виникати в результаті дії двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах "домашнього господарства" – housekeeping genes; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може); а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотико-резистентності [15, 16]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [17].

Так, недавно при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79 % ізолятів, до ванкроміцину – у 65 %, до тетрацикліну – у 26 %, пеніциліну – у 23 %, еритромицину – у 16 % і хлорамфеніколу – в 11 %. При цьому велика частина культур (68,4 %) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [18].

У природних умовах існує три рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійна епідемія, при якій резистентністю володіє початковий штам; плазмідна епідемія, якщо гени резистентності розташовані в кон'югативних плазмідах; генна епідемія, коли гени є частиною мобільного (рухомого) генетичного елемента. В останньому випадку, оскільки цей елемент може вбудовуватися в хромосому хазяїна або кон'югативну плазмиду, генетична інформація може успадковуватися як вертикально, так і горизонтально. У природі ці три рівні розповсюдження генів резистентності можуть поєднуватися один з одним.

Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки у разі перенесення мобільного генетичного елемента (плазмиди чи транспозона) і майже відсутня, якщо ген резистентності є хромосомним. Однак деякі хромосомні гени усе ж успішно переносяться *in vivo* [19, 20].

Серйозних доказів авірулентності вимагають штамми ентерококів та ешерихій, серед яких трапляються патогенні варіанти. Авірулентність пробіотичного штаму *E. coli* M-17, використовуваного в колишньому СРСР з середини 50-х років ХХ століття у складі препарату "Колібактерин", показана тільки на основі фенотипних властивостей та нешкідливості на лабораторних тваринах і добровольцях. Штам *Enterococcus faecium* SF68 був виділений і запатентований S.A. Giuliani (Patent № 1.112.479). На основі цього штаму були створені препарати "Bioflorin" і "Iodoform" (аналог "Біфіформу"), широко використовувані в Західній Європі. Штам *Enterococcus faecium* SF68 входить до складу полікомпонентних пробіотиків "Біфіформ" і "Лінекс".

Варто зазначити, що згаданий "Лінекс", популярність якого через нав'язливу рекламу практично безпрецедентна, створений на основі біфідобактерій, лактобацил та ентерококів і призначений для поліпшення флори кишечника, що постраждала від

прийому антибіотиків та антигістамінних препаратів. Проте через виробничі особливості ефективність цього пробіотика наближається до нуля. Як зазначають виробники, в одній капсулі лінексу міститься $1,2 \times 10^7$ живих, але ліофілізованих (тобто висушених вакуумним способом) молочнокислих бактерій. По-перше, само це число не таке вже й велике – зіставну кількість бактерій можна отримати, споживаючи щоденну норму звичайних кисломолочних продуктів. По-друге, при блістируванні, тобто вакуумному упаковуванні препарату у капсули, в яких він надходить у продаж, близько 99 % бактерій, ймовірно, гине. Наявність, порівняльний аналіз сухих і рідких пробіотиків показує, що, по-перше, бактерії надзвичайно пасивні, тому навіть ті з них, яким вдалося пережити блістирування, практично ніколи не встигають забезпечити позитивну дію на імунну систему людини [21].

Інший комбінований пробіотик "Симбітер" залежно від його виду, містить від 14 до 25 штамів "фізіологічно цінних" мікроорганізмів з різною біологічною активністю [22]. Виробники зазначають, що усі бактерійні штами, які входять до складу симбітеру, взаємодіють між собою на кшталт мутуалістичного симбіозу, тобто взаємно стимулюють розвиток клітин і біологічну активність своїх симбіонтів. Саме ця теза викликає у спеціалістів найбільше запитань. Справа в тому, що передбачити, як поведе себе у конкретних умовах макроорганізму комбінація навіть з 2-3 мікробів практично неможливо. Хто ж може гарантувати керованість і передбачуваність поєднання 14-25 штамів? Марно говорити про "доведену ефективність" і найважливіше "безпеку" застосування такої мультисуміші мікроорганізмів, оскільки в такому разі виникає реальна небезпека штучної селекції в організмі людини нових непередбачуваних клонів мікробів, а також розвиток гнійно-септичних ускладнень у різних органах. Не можна сприймати серйозно й жартівну тезу про те, що "анаеробна флора родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*, які входять до складу симбітеру, ... ніколи не викликає побічних ефектів" [23]. Як результат – у жодній країні світу, крім окремих пострадянських, симбітер не використовується.

Журнал "Справочник потребителя" проводив незалежну експертизу деяких популярних препаратів "від дисбактеріозу". Виробники заявляють різну кількість мікроорганізмів у своїх препаратах: від десятків мільйонів в одній капсулі "Лінекс" і "Біфіформ" до сотень мільярдів у пакету препарату "Симбітер". Висновок: препарати "Лактовіт" і "Симбітер" містили на порядок менше обіцяних корисних мікроорганізмів [24].

Слід застерегти читачів від сприйняття представників нормальної мікрофлори як абсолютно безпечних, нешкідливих для людини мікроорганізмів. На сьогодні описано багато випадків [25-28], коли представники нормальної мікрофлори спричиняли розвиток у людини тих чи інших патологічних станів, а саме представники нормальної мікрофлори є причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій, вони здатні спричинити сепсис, продукти їх метаболізму, які всмоктуються у кров, є

токсичними для організму і тому погіршують перебіг фульмінантного гепатиту.

Нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи.

Що ж сьогодні викликає турботу дослідників щодо "патогенізації" ентерококів і кишкових паличок? Це – наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних "островів" патогенності. Доведено, що інтеграція, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [29].

Поряд з набутою існує ще й принципово інший тип бактерійної антибіотикорезистентності – істинна (природна або первинна) [30]. Істинна резистентність притаманна всім штамам конкретного роду або виду; вона обмежує спектр бактерійної активності певного антибіотика. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Наприклад, значна частина грибів, передусім дріжджових, володіє природною поліантибіотикорезистентністю.

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати як пробіотики, є тривалим і складним процесом. Склад пробіотика передусім повинен бути безпечним. Мікроорганізм не може бути патогенним, і особливу увагу треба звертати на можливість розвитку інфекції в імунodefіцитних осіб. Дуже небажано, щоб культура, яка входить до складу пробіотика, містила плазмиди антибіотикорезистентності, оскільки гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Водночас мікроорганізми мають бути стійкими до дії антибіотиків, кислоти і жовчі, щоб досягти передбачуваної зони колонізації.

Наш досвід використання пробіотиків дає змогу стверджувати, що зазначеним вимогам практично повною мірою відповідають так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* (препарат "Ентерол-250") та сапрофітні спорутоутворювальні анаероби ("Субалін", "Ентерожерміна"). Щоправда, окремі дослідники вважають, що пробіотична активність сапрофітних спорутоутворювальних анаеробів точно не встановлена [31].

До того ж, серед великої кількості бактерійних препаратів, у т.ч. й біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройшли багатоцентрові, рандомізовані, плацебоконтрольовані випробування, а, отже, є брендами. Це згаданий вже ентерол-250, до складу якого входить *Saccharomyces boulardii* виробництва Biocodex (Франція) і *Lactobacillus rhamnosus GG* [32]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE),

міжнародним об'єднанням кращих досягнень в медицині (MERC MANUAL). Та найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* від Biocodex (ентерол-250). Це – єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах.

Варто відзначити, що генериків ентеролу-250 немає тому, що:

- при вивченні геному виявлена різниця в будові ДНК штаму *S. boulardii* from Biocodex порівняно з іншими *S. boulardii* та *S. cerevisiae*;

- штаму *S. boulardii* from Biocodex зареєстрований в Інституті Пастера – I-745 і недоступний для інших компаній;

- в усіх клінічних дослідженнях використовувався тільки штаму I-745 *S. boulardii* from Biocodex;

- оригінальний запатентований процес ліофілізації вимагає ультрасучасного й унікального обладнання;

- високоякісне виробництво гарантує чистоту штаму у лікарській формі.

Передусім важливою позитивною ознакою цього пробіотика є те, що використання ентеролу-250 можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників гострих кишкових інфекцій [8, 9]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що базується на природних властивостях грибів [33-35]. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [36]. *S. boulardii* не проникають у системний кровообіг та мезентеріальні лімфатичні вузли. До того ж дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через 3-5 днів після припинення лікування [36, 37].

Препарат підвищує місцевий імунний захист у результаті активування продукції IgA та інших імуноглобулінів. Антисекреторний ефект за рахунок специфічного впливу на зв'язування бактерійних токсинів у рецепторах кишечника забезпечує антитоксичну дію ентеролу, особливо щодо токсинів *Clostridium difficile*, а також ентеротоксинів [38]. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* може бути пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із наступним зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічний вплив на слизову оболонку кишечника за рахунок поліамінів сперміну та спермідину [33]. Показання до призначення ентеролу-250 – рецидивні захворювання, спричинені *Clostridium difficile*, коліти та діареї, пов'язані з вживанням антибіотиків (ентерол знижує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї в 2,5-4 рази) [31, 39],

а також усі гострі інфекційні діареї. Лікування *S. boulardii* дає добрі результати навіть у хворих на СНІД, які добре переносять ці дріжджі [9].

S. boulardii, очевидно, є відносно безпечними: протягом 18 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих побічних ефектів [40].

Наш час називають "наступаючою епохою пробіотиків". І дійсно, бурхливий розвиток досліджень з розробки нових біопрепаратів і подальшого вивчення механізму їх лікувально-профілактичної дії дає підстави стверджувати, що тепер пробіотики значною мірою потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, передусім ті з них, які застосовуються з профілактичною метою. Разом з цим, на нашу думку, значна частина пробіотиків потребує суттєвого удосконалення, передусім з огляду на безпеку їх використання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Tannock G.W. Analysis intestinal microflora: A renaissance / Tannock G.W. // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76, № 1-4. – P. 265-278.
- Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / Dunne C., Murphy L., Flynn S. [et al.] // *Ibid.* – 1999. – Vol. 76, № 1-4. – P. 279-292.
- Harbarth S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control / Harbarth S., Samore M.H. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 794-801.
- Шендеров Б.А. Современное состояние и перспективы развития концепции "Пробиотики, пребиотики и синбиотики" / <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>.
- Mazza P. Use *Bacillus subtilis* as an anti-diarrhoeal microorganism / Mazza P. // *Bull. Clin. Farm.* – 1994. – Vol. 133. – P. 3-18.
- Глушанова Н.А., Блинов А.И. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2005. – № 1-2. – С. 31.
- Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / Salminen M.K. // *Clin. Inf. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 35-44.
- Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / Bergogne-Berezin E. // *Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques*. – 1995. – Vol. 24. – P. 145-156.
- Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.М. Козько, В.С. Копча – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
- Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / Elmer G.W., McFarland L.W., Surawicz C.M. – New York: Human Press, 1999. – 316 p.
- Gevers D. In vitro conjugal transfer tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria / Gevers D., Huys G., Swings J. // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – Vol. 225, № 1. – P. 125-130.
- Treatment of *Clostridium difficile* colitis: Summary of a round table held in Brussels on March, 3th, 1994 / Delmee M., Melin P., Peetermans W. [et al.] // *Acta Clin. Belg.* – 1995. – Vol. 50. – P. 114-116.
- Centers for Disease Control. CDC issues recommendation for preventing spread of vancomycin resistance // *Am. J. Health. Pharm.* – 1995. – Vol. 52. – P. 1272-1274.
- Murray B.E. Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci? / Murray B.E. // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1134-1136.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / Courvalin P. // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 25-34.
- Danielsen M. Susceptibility *Lactobacillus* spp. To antimicrobial agents / Danielsen M., Wind A. // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 82. – P. 1-11.
- Aarestrup F. Antimicrobial Resistance in Bacteria Animal Origin / Aarestrup F., Wegener H.K. – Washington DC: American Society for Microbiology, 2006. – P. 1-18.
- Temmerman R. Identification and antibiotic susceptibility bacterial isolates from probiotic products. / Temmerman R. // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 81, № 1. – P. 1-10.
- Transfer vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in gut gnotobiotic mice / Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D.R. [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1054-1062.
- Courvalin P. Unite des Agents Antibacteriens / Courvalin P. // *Digestive and Liver Disease*. – 2006. – Vol. 38, Suppl. 2. – P. 2615.
- Популярные лекарства, наносящие вред // *vvnews*. – 15.11.2010. – <http://vvnews.info/62855-populyarnye-lekarstva-nanosyaschie-vred.html>
- Пролисок О.Д. Мультипробиотики XXI столетия. – <http://www.od-prolisok.com/specialists/>
- Мифы о здоровье для уважаемых товарищей взрослых. – <http://www.u-mama.ru/read/article.php?id=3448>
- Справочник потребителя: журнал без рекламы. – <http://www.test.org.ua/>
- Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy / Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – V. 115, № 1. – P. 178-181.
- Antony S.J. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host / Antony S.J. // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 92. – P. 83-86.
- Lactobacillemia in three patients with AIDS / Horwitch C.A., Furseth H.A., Larson A.M. [et al.] // *Clinical Infection Disease*. – 1995. – Vol. 21. – P. 1460-1462.
- Antony S.J. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis / Antony S.J., Stratton C.W., Dummer J.S. // *Clinical Infection Disease*. – 1996. – Vol. 23. – P. 773-778.
- Бондаренко В.М. "Острова" патогенности бактерий // *Журн. микробиол* / В.М. Бондаренко – 2001. – № 4. – С. 67-74.
- Courvalin P. Minimizing potential resistance: Molecular view / Courvalin P., Trieu-Cuot P. // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 138-146.
- Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ / И.В. Андреева // *Медицинский совет*. – 2007. – № 3. – С. 32-36.
- Orange Book – <http://www.fda.gov/cder/ob/>
- Buts J.P. Les diarrhees aiguës infectieuses de l'enfant / Buts J.P. // *Le pediatre*. – 1995. – V. 31. – P. 1-7.
- Rodrigues A.C.P. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice / Rodrigues A.C.P., Nardi R.M., Bambilra E.A. // *J. Appl. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 81, № 3. – P. 251-256.
- Чернишова Л.І. Місце пробіотиків у лікуванні діарей / Л.І. Чернишова, Д.В. Самарін, В.С. Кухаренко // *Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., Львів)*. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 147-149.
- Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / Roffe C. // *J. Infect.* – 1996. – Vol. 32. – P. 1-10.
- Prevention of β -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo / McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 439-448.
- Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / Dias R.S., Bambilra E.A., Silva M.E., Nicolli J.R. // *Braz. J. of Med. and Biol. Research*. – 1996. – Vol. 28. – P. 323-325.
- McFarland L.V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhea and treatment *Clostridium difficile* disease / McFarland L.V. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 4. – P. 812-822.
- Pletinck I. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhoea / Pletinck I., Legein J., Vandenplas Y. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition*. – 1995. – Vol. 21. – P. 113-115.

Отримано 27.12.10

УДК 616 – 002.5-36.- 65(477.84)

©М.М. Кужко, Л.М. Процик, О.М. Старкова, Н.М. Гульчук
ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології"

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ХАРАКТЕР РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ТА ХАРАКТЕР РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ – У статті проаналізовано причини та характер збільшення рецидивів туберкульозу за останні п'ять років по Україні. Для зменшення частоти виникнення рецидивів туберкульозу доцільно проводити основний курс хіміотерапії до припинення бактеріовиділення, повного загоєння каверн, розсмоктування і ущільнення вогнищ у легенях.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕННЯ И ХАРАКТЕР РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ – В статье проанализировано причины и характер увеличения рецидивов туберкулеза за последние пять лет по Украине. Для уменьшения частоты возникновения рецидивов туберкулеза целесообразно проводить основной курс химиотерапии до прекращения бактериовыделения, полному заживлению каверн, рассасывания и уплотнения очагов в легких.

REASONS OF ORIGIN AND CHARACTER OF RELAPSES OF PULMONARY TUBERCULOSIS – In the article the analysis of reasons and character of increase of tuberculosis relapses has been conducted for the last five years in Ukraine. For diminishing of frequency of origin of tuberculosis relapses it is expedient to conduct the basic course of chemotherapy to stop the MBT in sputum, complete cicatrization of cavities, resorption and compression of hearths in lung.

Ключові слова: туберкульоз легень, причини та характер рецидивів.

Ключевые слова: туберкулез легких, причины и характер рецидивов.

Key words: tuberculosis, reason and character of relapses tuberculosis.

За останні роки кількість рецидивів туберкульозу легень продовжує зростати з 5,9 на 100 тис. населення у 2003 р., до 10,3 на 100 тис. населення в 2009 р. [1]. Нерегулярне лікування хворих через нестачу антимікобактеріальних препаратів і перерви у лікуванні, за останні роки привело до збільшення частоти рецидивів туберкульозу (на 100 тис. населення) майже у 2 рази [2].

Покращання ситуації щодо туберкульозу неможливе без проведення заходів, направлених на активне виявлення та профілактику виникнення рецидивів туберкульозу легень. Велика частка хворих із деструктивними змінами в легенях, високий рівень бактеріовиділення, труднощі у лікуванні та профілактиці рецидивів специфічного процесу суттєво підвищують показник розповсюженості туберкульозу, який підтримує високий рівень інфікування [3, 4, 5]. Виникненню рецидиву туберкульозу легень сприяють різноманітні соціальні негаразди, неповноцінне попереднє лікування, що призводить до великих залишкових змін у легенях, супутні хронічні соматичні захворювання, а також ігнорування протирецидивних курсів лікування [6].

З метою підвищення ефективності лікування таких хворих доцільно поділити їх на контрольні групи або категорії, залежно від головних факторів, які впливають на результати лікування, а саме: недеструктивний (обмежений чи поширений) або деструктивний процес, виділяючи фіброзно-кавер-

нозний туберкульоз в окрему групу; наявність політа мультирезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ); та наявність супутньої патології (ХОЗЛ, гепатити тощо).

Впровадження ДOTS-стратегії не призвело до зменшення виникнення рецидивів туберкульозу легень, а навпаки сприяло появі додаткових факторів ризику виникнення рецидивів туберкульозу. Рекомендоване ДOTS пасивне виявлення хвороби спричинило зростання кількості випадків не своєчасної або пізньої діагностики. Лікування хворих із невчасно діагностованим туберкульозом легень призводить до появи великих залишкових змін у легенях, що є одним із головних факторів ризику виникнення рецидиву туберкульозу (68,4-96,7 %). Рекомендований перехід на короткотривалі курси хіміотерапії з орієнтацією на припинення бактеріовиділення та скорочення стандартного терміну лікування (6-8 місяців), без урахування результатів загоєння каверн зумовило появу додаткового фактора ризику виникнення рецидивів туберкульозного процесу [2, 7, 8]. Саме у пацієнтів, котрі завершили основний курс хіміотерапії після припинення бактеріовиділення, але у яких залишається незначна каверна (майже 32 %), рецидив туберкульозу виникає у кілька разів частіше, ніж у хворих із загоєною каверною, котрі не виділяють МБТ [9].

Тому, на нашу думку, для зменшення частоти виникнення рецидивів туберкульозу доцільно проводити основний курс хіміотерапії до припинення бактеріовиділення, повного загоєння каверн, розсмоктування і ущільнення осередків у легенях. Для досягнення такої мети не виключається хірургічне втручання. Потрібно зауважити, що при адекватно проведеній хіміотерапії та послідуєчому хірургічному втручанні туберкульозний процес переставати мати хронічну течію, з періодичною зміною загострень та стабілізації процесу. У більшості хворих результати лікування, отримані після хірургічного втручання, є стійкими [10].

Середній строк виникнення ранніх рецидивів – 2,5-5,5 років, пізніх – 10-15 років. Рецидив туберкульозу незалежно від способу лікування частіше зустрічається у чоловіків (4:1), переважно у молодому віці.

На думку деяких авторів, близько 30 % рецидивів виявляють при контрольних обстеженнях, але у більшості пацієнтів, особливо при великих дисемінованих змінах у легенях, рецидиви туберкульозу виявляють при зверненні в лікувальні заклади загальної лікувальної мережі [4].

Найчастіше рецидив туберкульозу легень діагностують на тій ділянці легень, де раніше був туберкульозний процес. Але деякі автори відмічають близько 10 % виникнення рецидиву туберкульозу в інших ділянках легень, або в другій легені. Най-

частіше виникнення рецидиву туберкульозу на старому місці зумовлено неефективним лікуванням уперше діагностованого процесу [2]. Залежність виникнення рецидиву з ефективністю лікування уперше виявленого туберкульозу часто простежується при рецидивах на ранніх стадіях. Велике значення у виникненні рецидивів туберкульозу легень є несвоєчасно проведене лікування, а саме нерегулярний прийом ліків, перерви в лікуванні або перерване лікування, призначення препаратів, до яких МБТ мають резистентність [11].

Слід зауважити, що не характер та обсяг залишкових змін у легенях, а саме проведення курсів протирецидивного лікування вважають впливовим на частоту виникнення рецидивів туберкульозу. Проведення курсів протирецидивного лікування зменшує частоту виникнення рецидивів туберкульозного процесу майже у 3 рази [12].

На сьогодні велике значення у виникненні рецидивів туберкульозу легень має наявність контактів із хворим, який виділяє МБТ. На думку В.Ю. Мишина [13], при наявності контакту з хворими-бактеріовиділювачами, рецидиви туберкульозу виникають в 3-10 разів частіше, ніж у тих, хто не мав контакту. Крім цього, при повторному зараженні найчастіше виявляється стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів, якої раніше не було, а також рецидив часто виникає в інтактній легені. Тому слід вважати, що збільшення кількості рецидивів виникає за рахунок екзогенної інфекції, що в кінцевому результаті і призводить до погіршення ситуації стосовно рецидивів туберкульозу легень.

Серед причин виникнення рецидивів туберкульозу є зниження захисних механізмів організму, а також наявність супутніх патологій. Серед хворих із рецидивами туберкульозу хронічні неспецифічні захворювання легень мають від 27,4 % до 64,3 % пацієнтів; серцево-судинні захворювання – у 21,3-47,3 %; алкоголізм та наркоманія – у 29,6-44,7 %; захворювання шлунково-кишкового тракту – у 29,3-41,6 %, цукровий діабет – у 21-22,3 % хворих [14].

Вплив на виникнення рецидиву туберкульозу мають також фактори, пов'язані з фізіологічними змінами організму, а саме вагітність, період лактації, довготривале застосування гормональних препаратів при інших захворюваннях, а також нервово-психічні стани. Найвагомий вплив на виникнення повторного захворювання на туберкульоз мають соціально-побутові фактори, а саме: незадовільні умови у побуті, на роботі, перебування у виправно-трудовах закладах та ін. [15, 18, 19]. З виникненням рецидиву туберкульозного процесу в легенях, з'являється ще більше труднощів у лікуванні цих хворих.

Прогнозування лікування хворих із рецидивами туберкульозного процесу залежить від розповсюдження ураження легень, прогресування захворювання, наявності стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів, наявності супутньої патології та адекватного ставлення хворого до свого стану [13, 16, 17, 20].

З метою припинення виникнення рецидивів туберкульозу та досягнення покращання ситуації з

туберкульозом загалом, необхідно проводити медичні, соціальні та економічні заходи. З медичних заходів основним у попередженні виникнення рецидивів туберкульозу легень є своєчасне виявлення хворих на туберкульоз, ефективне лікування уперше діагностованого туберкульозу легень, забезпечення в повному обсязі лікування хворих на туберкульоз легень, в т.ч. і на мультирезистентні форми. Крім цього, на основі клініко-рентгенологічних, імунологічних, медико-генетичних методів дослідження необхідно сформувати групи ризику виникнення рецидивів туберкульозу та проводити активне виявлення хворих з ризиком до рецидиву, брати їх на облік та впроваджувати профілактичні заходи щодо попередження виникнення рецидивів.

Широко застосовувати на практиці хірургічне лікування хворих після основного курсу хіміотерапії з метою недопущення великих залишкових змін у легенях, які призводять до виникнення рецидиву. Необхідно розгорнути широку санітарно-освітню роботу щодо інформування громадян про туберкульоз та організацію його виявлення.

Стационарне лікування необхідно проводити категоріям людей із незадовільними соціальними умовами (бомжі, безробітні, мігранти, судимі тощо), при наявності тяжких супутніх захворювань, при поганій переносимості протитуберкульозних препаратів, при медикаментозній стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Крім цього, слід проводити активну хіміопротифілактику контактних інфікованих мікобактеріями туберкульозу осіб, яких віднесено до груп ризику, а також усіх хворих, яких вилікували після основного курсу лікування.

Але це все буде марним, якщо в державі не будуть вирішені економічні питання щодо стовідсоткового фінансування програм боротьби з туберкульозом за потребою, а не за залишковим принципом, а також покращання соціально-економічного життя населення та якості життя вилікованих від туберкульозу. Виконання зазначених заходів є запорукою попередження виникнення рецидивів та успішного контролю за ситуацією щодо туберкульозу в Україні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Туберкульоз в Україні [Текст] // Аналітично-статистичний довідник за 1999-2009 роки. – Київ, 2009. – 93 с.
2. Риекстіня В. Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии [Текст] / В. Риекстіня, Л. Торп, В. Леймане // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 43-47.
3. Рецидивы туберкулеза легких по клинко-диспансерным данным [Текст] / Н. М. Рудой [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 1997. – № 1. – С. 6-10.
4. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis [Text] / S. Verve [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 1430-1435.
5. Research and control of relapse tuberculosis cases [Text] / Yamagishi F., Toyota M. // Kekkaku. – 2009. – Vol. 84(12). – P. 767-781.
6. Причины рецидивов туберкулеза легких, ближайшие и отдаленные результаты [Текст] / Л.В. Бурухин [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 3. – С. 29-32.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС- стратегії [Текст] / – Київ, 2007. – 480 с.

8. Колесник А.В. Два взгляда на ДОТС-стратегию ВОЗ по борьбе с туберкулезом [Текст] / А.В. Колесник, О.Б. Тимченко // Украинский пульмонологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 14-16.
9. Бегоулев О.Е. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень: автореф. канд. дис. / О.Е. Бегоулев – Київ, 2007. – 21 с.
10. Опанасенко М.С. Ефективність хірургічного лікування туберкульозу легень в сучасних умовах [Текст] / М.С. Опанасенко // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 4, С. 726-741.
11. Проблеми рецидивів туберкульозу легень [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 60-64.
12. Фещенко Ю.І. Менеджмент у фізіотерапії [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, А. В. Лірник. – Київ : Здоров'я, 2007. – 680 с.
13. Мишин В.Ю. Рецидивы туберкулеза органов дыхания [Текст] / В. Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 2. – С. 11-13.
14. Олиферовська Р.П. Особливості перебігу, виявлення і профілактики рецидивів туберкульозу легень [Текст] / Р.П. Олиферовська, Б.В. Норейко, С. М. Лепшина // Вісн. гіг. епід. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 73-75.
15. Організація протитуберкульозної допомоги населенню [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – Київ : Здоров'я, 2006. – 680 с.
16. Мельник В.М. Рецидивы туберкулеза легень: причины і профілактика [Текст] / В.М. Мельник, К.М. Драч // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 257.
17. Мишин В.Ю. Особенности диагностики рецидивов туберкулеза органов дыхания [Текст] / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 39-42.
18. Yoshiyama T. Risk of relapse and failure after retreatment with the Category II regimen in Nepal / Yoshiyama T., Shrestha B., Maharjan B. [Text] / Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. Vol. 14(11). – P. 1418-1423.
19. Risk factors associated with default among new smear positive TB patients treated under DOTS in India. [Text] / Vijay S. [et.al.] PLoS One. – 2010. Vol. 6;5(4).
20. [Relapse rate of tuberculosis treated with standard regimen of chemotherapy]. Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Kekkaku. 2009. – Vol. 84(9). – P. 617-625.

Отримано 04.11.10

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.331.1-06:616.133]-053.2

©О.І. Слободян

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

СТАН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

СТАН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ – У 32 хворих віком від 10 до 17 років, з підвищеним і зниженим артеріальним тиском визначали стан судин головного мозку за допомогою ультразвукового обстеження. У хворих з перед- та гіпертензією встановлено тотальний або локальний спазм екстра- та інтракраніальних судин, венозну дисциркуляцію, зрідка порушення цереброваскулярного резерву мозкових артерій.

СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ – У 32 больных в возрасте от 10 до 17 лет с повышенным и сниженным артериальным давлением изучали состояние сосудов головного мозга с помощью ультразвукового обследования. У больных с пред- и гипертензией установлен тотальный или локальный спазм экстра- и интракраниальных сосудов, венозную дисциркуляцию, изредка нарушение цереброваскулярного резерва мозговых артерий.

THE CONDITION OF CEREBRAL VESSELS AMONG PATIENTS WITH INCREASED BLOOD PRESSURE – The ultrasound studies of the condition of cerebral vessels were done among 32 patients aged from 10 to 17 with increased and decreased blood pressure. A total or a local spasm of extracranial and intracranial vessels, venous dyscirculation, occasional disorder of cerebrovascular reserve of cerebral arteries were noted among the patients with pre- and hypertension.

Ключові слова: артеріальний тиск, судини головного мозку, діти та підлітки.

Ключевые слова: артериальное давление, сосуды головного мозга, дети и подростки.

Key words: blood pressure, cerebral vessels, children and adolescents.

ВСТУП Артеріальна гіпертензія є найбільшою в історії людства неінфекційною пандемією, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності. Стан, що починається у дітей та підлітків, як функціональний розлад, послідовно різними патогенетичними шляхами призводить до специфічних органних уражень, трансформуючись з чинника ризику в захворювання [4, 6]. Поширеність артеріальної гіпертензії у дітей складає від 1 до 14 % [8], 1-3 % [7], частіше відмічається в перепубертатному та пубертатному віці [1].

Проблема діагностики ускладнень з боку органів-мішеней є актуальним предметом дослідження науковців [2, 3]. В останні роки важливе значення надають субклінічним критеріям у діагностиці кардіоваскулярних та цереброваскулярних уражень при артеріальній гіпертензії [5], зокрема змінам стану судин головного мозку. Патологічний та патогенетично обґрунтований підхід до діагностики та корекції ранніх проявів цереброваскулярної патології буде сприяти профілактиці мозкових катастроф в майбутньому.

Метою нашої роботи стало вивчення стану прета інтракраніальних судин головного мозку у дітей та підлітків з підвищеним артеріальним тиском.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У 32 хворих віком від 10 до 17 років, з них у 15 осіб з підвищеним артеріальним тиском і у 17 пацієнтів з артеріальною гіпотензією та тенденцією до гіпотензії проведено аналіз результатів ультразвукового обстеження стану судин шії та головного мозку. Хворі знаходились на лікуванні в неврологічному відділенні КУТОР "Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня". Артеріальною гіпертензією вважали стан, який характеризується систолічним і (або) діастолічним артеріальним тиском більшим або рівним 95 перцентилем відповідно до статі, віку, зросту при трьох або більше вимірюваннях. Передгіпертензією вважали підвищення артеріального тиску в межах 90-95 перцентилів. До групи осіб із зниженим артеріальним тиском належали пацієнти із систолічним тиском, значення якого було нижче 5 перцентилів відповідно до статі, віку та зросту. Пацієнтів з артеріальним тиском в межах 5-10 перцентилів відносили до групи з тенденцією до гіпотензії.

При ультразвуковому обстеженні пре- та інтракраніальних судин головного мозку аналізували характер кровотоку за екстракраніальними (загальна сонна артерія – ЗСА, внутрішня сонна артерія – ВСА, зовнішня сонна артерія – ЗСА, надблокова артерія – НА, хребтова артерія – ХА) та інтракраніальними (передня – ПМА, задня – ЗМА та середня мозкові – СМА артерії, основна артерія – ОА) артеріями. Визначали максимальну (пікову) систолічну (S) швидкість, кінцеву діастолічну (D) швидкість. Вираховували індекс циркуляторного опору (RI), який є високоінформативним щодо стану прохідності артерій вище місця локалізації та систоло-діастолічний індекс (S/D), який характеризує еластикотонічні властивості судинної стінки.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t), рівня значимості (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих переважали хлопчики (29 осіб), які склали 90,62 %, були віком від 15 до 17 років (89,65 %). Тривалість захворювання до 2-х років спостерігалась у 17 (53,12 %) пацієнтів, а більше 2-х років – у 15 (46, 88 %) хворих. Найчастішими скаргами дітей та підлітків були головний біль у 30 (93,75 %) осіб, запаморочення – у 14 (43,75 %) хворих, втрата свідомості – у 14 (43,75 %) пацієнтів. Рідше відмічались скарги на слабкість – у 8 (25 %) хворих, нудоту – у 7 (21,87 %), блювання – у 4 (12,5 %), потемніння в очах – у 3 (9,37 %), порушення сну – у 2-х (6,25 %) та шум в голові – у 1 (3,12 %) хворого.

При обстеженні хворих відмічали блідість шкірних покривів у 16 (50,00 %) осіб, підвищену вологість шкірних покривів, гіпергідроз долонь та стоп у 22 (68,75 %), холодні на дотик кінцівки у 21 (65,62 %) пацієнта. Горизонтальний ністагм спостерігався у 2-х (6,25 %) хворих, а тремор пальців рук у позі Ромберга в 5 (15,62 %) випадках. Ослаблені тони серця вислуховувались у 17 (53,12 %) осіб, систолічний шум – у 9 (28,12 %) підлітків. Помірно обкладений білою осугою язик відмічався у 25 (78,12 %) пацієнтів, а невелике збільшення печінки – у 26 (81,25 %) хворих. Ангіопатія сітківки очей і застійні диски спостерігались у 5 (15,62 %) випадках.

При ехокардіографічному обстеженні у 12 (37,50%) хворих встановлено пролапс мітрального клапана, у 6 (18,75 %) пацієнтів аномальні та додаткові хорди. При електрокардіографії виявлено синусова аритмія у 15 (46,87 %) хворих, екstrasистолія у 4 (12,50 %) осіб, порушення внутрішньошлуночкової провідності у 14 (43,75 %) пацієнтів, ознаки гіпоксії міокарда у 16 (50,00 %) та переважанення лівих відділів серця в 12 (37,50 %) випадках.

Дані доплеросонографії пре- та інтракраніальних судин у хворих з підвищеним та зниженим артеріальним тиском наведено у таблицях 1 та 2. У дітей та підлітків з підвищеним артеріальним тиском виявлено артеріальну дисциркуляцію. Це проявлялось збільшенням максимальної систолічної швидкості кровотоку по правій передній та середній мозкових артеріях та тенденцією до збільшення швидкості в передній мозковій артерії зліва. Також спостерігалось збільшення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по правій внутрішній сонній, правій надблокової артеріях та тенденція до збільшення в обох середніх мозкових артеріях і правій хребтовій артерії. Систолю-діастолічний індекс був збільшений при обстеженні лівої хребтової, правої внутрішньої сонної артерій, що свідчить про зміни еластико-тонічних властивостей даних судин. Збільшення максимальної систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по основних артеріях у хворих із зниженим артеріальним тиском пов'язано зі змінами в хребтових артеріях, так як основна артерія утворюється в результаті сполучення двох хребтових артерій. Збільшення індексу циркуляторного опору (RI) при дослідженні

Таблиця 1. Дані ультразвукового обстеження пре- та інтракраніальних судин у хворих з підвищеним тиском

Назва судини	Показник							
	в лівій судині				в правій судині			
	S, см/с	D, см/с	RI	S/D	S, см/с	D, см/с	RI	S/D
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ЗСА	136,17±8,50	29,17±1,19	0,75±0,01	4,75±0,32	136,92±8,54	28,17±1,15	0,77±0,01	4,94±0,33
ВСА	118,00±2,89	46,42±1,95	0,58±0,02	2,68±0,22	116,67±3,06	47,20±0,60	0,58±0,01	2,47±0,05
НА	51,08±3,55	11,25±0,79	0,74±0,02	4,59±0,25	53,42±2,85	12,17±0,60	0,73±0,02	4,43±0,20
ХА	75,25±5,39	18,58±1,13	0,70±0,02	4,34±0,26	81,75±1,86	23,17±0,37	0,63±0,02	3,53±0,10
ПМА	83,64±1,41	38,18±1,61	0,56±0,01	2,22±0,09	84,09±1,35	38,55±1,56	0,57±0,01	2,21±0,08
ЗМА	44,83±0,72	14,92±0,69	0,50±0,01	3,07±0,13	43,75±0,66	14,42±0,60	0,52±0,01	3,08±0,13
СМА	96,50±4,97	46,83±1,51	0,51±0,02	2,10±0,11	95,75±2,89	45,99±1,50	0,52±0,02	2,10±0,11
ОА	61,25±2,48	26,25±1,22	0,49±0,01	2,39±0,08	-	-	-	-

Таблиця 2. Дані ультразвукового дослідження пре- та інтракраніальних судин у хворих із зниженим тиском

Назва судини	Показник							
	в лівій судині				в правій судині			
	S, см/с	D, см/с	RI	S/D	S, см/с	D, см/с	RI	S/D
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ЗСА	135,60±2,93	28,10±1,15	0,76±0,02	4,87±0,22	133,30±3,43	27,50±1,19	0,78±0,02	4,90±0,18
	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВСА	121,73±2,68	46,00±0,79	0,56±0,01	2,64±0,06	119,00±3,24	44,55±0,80	0,58±0,005	2,67±0,05
	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
НА	46,27±2,26	10,27±0,33	0,73±0,01	4,50±0,17	46,73±2,17	10,55±0,20	0,73±0,01	4,44±0,20
	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,1	<0,05	>0,05	>0,05
ХА	74,64±4,71	22,45±1,01	0,67±0,02	3,34±0,19	77,55±1,60	21,00±1,03	0,70±0,01	3,75±0,13
	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,1	<0,1	<0,01	>0,05
ПМА	79,64±1,48	39,00±1,99	0,53±0,01	2,08±0,08	79,18±1,33	38,55±1,70	0,55±0,01	2,08±0,05
	<0,1	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЗМА	46,00±0,74	15,91±0,78	0,51±0,01	2,95±0,13	45,91±0,64	15,64±0,50	0,51±0,01	2,96±0,09
	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СМА	89,91±3,62	42,55±1,48	0,51±0,01	2,13±0,06	87,55±2,06	42,00±1,52	0,53±0,01	2,10±0,05
	>0,05	<0,1	>0,05	>0,05	<0,05	<0,1	>0,05	>0,05
ОА	75,64±4,70	30,00±1,48	0,53±0,01	2,52±0,05	-	-	-	-
	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05				

Примітка. Результати порівнювали з даними таблиці 1.

основної і правої хребтової артерій у хворих із зниженим тиском свідчить про зростання опору більш дистальної локалізації.

Проведено аналіз індивідуальних висновків ультразвукового дослідження судин шиї та головного мозку залежно від характеру змін артеріального тиску. У всіх 15 хворих (100 %) з підвищеним артеріальним тиском виявлені зміни судин у вигляді спазму в екстра- та інтракраніальних зонах. У 5 (30,00±11,83) % пацієнтів констатовано ангіоспазм всіх артерій. У 8 (53,33±12,88) % хворих спостерігався ангіоспазм хребтових артерій справа (частіше) та зліва. Крім того, у 2-х (13,33±8,77) % пацієнтів мав місце ангіоспазм базилярної та у 2-х (13,33±8,77) % випадках внутрішньої сонної артерій. У одного хворого (6,66±6,43) % мала місце гемодинамічна недостатність. Венозний застій спостерігався у 2-х (13,33±8,77) % підлітків.

З 17 хворих із зниженим артеріальним тиском зміни судин головного мозку спостерігалися у 10 (58,82±8,2) % осіб, у 7 (41,17±11,93) % хворих патології не виявлено. Явища ангіоспазму констатовані в 5 (29,41±17,12) % випадках. В основному були спазмовані хребтові артерії. У 3-х (17,64±9,24) % хворих мав місце затруднений венозний відтік, в 2-х (11,76±7,81) % випадках – дефіцит кровотоку в басейні хребтових артерій.

Таким чином, у всіх хворих з підвищеним тиском були виявлені зміни судин шиї та головного мозку. Ці зміни були виражені значніше, ніж у хворих із зниженим артеріальним тиском. При гіпертензії виявлено ангіоспазм в екстра- та інтракраніальних зонах, а при зниженні артеріального тиску ангіоспазм спостерігався тільки в ділянці хребтових артерій. Спазм всіх судин шиї та головного мозку при артеріальній гіпертензії є проявом загального стану судин в організмі при цій патології. Спазм хребтових артерій при зниженні тиску, можливо, є проявом місцевого вертеброгенного генезу. У дітей та підлітків часто спостерігалися зміни постави, сколіоз та інші порушення формування скелета. Ці порушення поряд з м'язовою гіпотонією можуть бути причиною порушення кровотоку в хребтових артеріях.

Проведено аналіз результатів дослідження стану судин головного мозку у 12 хворих з синкопальними станами. Патологічних змін судин не знайдено у 2-х хворих (16,66 %). У 8 (83,34 %) випадках виявлено ангіоспазм хребтових артерій зі зниженням кровотоку до 20-30 %. Крім змін в басейні хребтових артерій спостерігався венозний застій (у 2-х випадках), внаслідок чого артерії були перевантажені кров'ю та рефлекторно спазмовані. Ще у 2-х хворих констатовано ангіоспазм основної артерії та задньої мозкової артерії без порушення гемодинаміки. Крім того, в 2-х випадках встановлено помірний дефіцит кровотоку в екстракраніальному відділі правої хребтової артерії, а у одного підлітка був відмічений високий кровотік у сонних артеріях, а задні сполучні артерії функціонували недостатньо. У одного хворого (8,33 %) з гіпертензією та мігреноподібними пароксизмами мала місце асиметрія кровотоку по хребтових артеріях з лівобічним дефіци-

том близько 70 %, відмічався компенсаторний перерозподіл крові по судинах. Виявлені зміни судин можуть бути одним із факторів патогенезу даної патології. Найтяжчі зміни судин головного мозку виявлені у підлітка (8,33 %) з гіпертензивними кризами, які супроводжувались підйомом артеріального тиску до 150/90 мм рт. ст., блюванням, запамороченням, тяжким станом. В даному випадку виявлена гемодинамічна недостатність басейнів усіх мозкових артерій, ознаки вазодилатації у басейні правих середньої та задньої мозкових артерій, гемодинамічна недостатність обох хребтових артерій, венозний застій у венах Розенталя з утрудненим венозним відтоком. Крім того, спостерігалось порушення цереброваскулярного резерву лівої передньої, обох середніх та правої задньої мозкових артерій. Будь-який пароксизм, напад цереброваскулярного походження свідчить про зрив компенсаторного напруження гомеостатичних механізмів різного рівня залежно від основної патології. В будь-якому випадку, не залежно від рівня артеріального тиску, при збільшенні або зменшенні його, має місце зрив компенсаторних перенапружених механізмів регуляції тонуусу церебральних судин, які характеризуються дисфункцією вазомоторної регуляції.

Таким чином, проведений аналіз свідчить про порушення кровопостачання в вертебробазилярному басейні у дітей та підлітків із зниженням тиску, на основі спазму артерій та дефіциту кровотоку, вірогідно, внаслідок зниження помпової функції. У хворих із синкопальними станами найчастіше виявлений ангіоспазм хребтових артерій зі зниженням кровотоку до 20-30 %. Рідше спостерігався венозний застій, що може сприяти набряку мозкової тканини та помірний дефіцит кровотоку в екстракраніальному басейні.

Більш значні зміни судин спостерігалися у хворих з підвищенням тиску, які характеризувались тотальним або локальним спазмом екстра- та інтракраніальних судин, венозною дисциркуляцією, а в окремих випадках, крім перерахованих змін, мало місце значне порушення цереброваскулярного резерву мозкових артерій. Функціональні зміни судин можуть бути предиктом потовщення стінок судин в подальшому.

Всі виявлені зміни судин при підвищенні артеріального тиску, безумовно сприяють початку та прогресуванню атеросклеротичних процесів, розвитку гіпертонічної хвороби та її наслідків. Тому у дітей та підлітків з підвищеним артеріальним тиском необхідно проводити дослідження стану судинного русла головного мозку, який є субклінічною ознакою цереброваскулярних уражень. Згідно з виявленими змінами потрібно розробити комплексний план оздоровлення та диспансерного спостереження даного контингенту хворих.

ВИСНОВКИ 1. У хворих із зниженим тиском виявлені порушення кровопостачання в вертебробазилярному басейні у вигляді спазму артерій та дефіциту кровотоку.

2. У хворих з синкопальними станами найчастіше спостерігався ангіоспазм хребтових артерій зі

зниженням кровотоку до 20-30 %. Рідше мав місце венозний застій та помірний дефіцит кровотоку в екстракраніальному басейні.

3. Значні зміни судин спостерігались у хворих з підвищеним артеріальним тиском, які характеризувались тотальним або локальним спазмом екстра- та інтракраніальних судин, венозною дисциркуляцією, а зрідка порушенням цереброваскулярного резерву мозкових артерій.

4. Функціональні зміни судин при підвищенні артеріального тиску можуть бути предиктом потовщення стінок артерій в подальшому, що є субклінічним критерієм цереброваскулярних уражень у дорослих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коренев Н.М. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Н.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, Е.М. Носова // Педиатрия, акушерство і гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 68-69.
2. Бурлай В.Г. Церебральна гемодинаміка у дітей з нейроциркуляторною вегетативною дисфункцією: можливості її корекції танаканом / В.Г. Бурлай // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2001. – № 1 (22). – С. 127-132.
3. Бурлака Є.А. Окисно-індуковані порушення при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків і їх корекція : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10. / Є.А. Бурлака. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – К., 2009. – 28 с.
4. Волосовець О.П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювання серцево-судинної системи у дітей / О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 33-38.
5. Майданик В. Г. Ефекти радикальних форм кисню в судинах / В.Г. Майданик, Є.А. Бурлака // Педиатрія, акушерство і гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 19-24.
6. Хайтович М. В. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / М.В. Хайтович // Педиатрія, акушерство і гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 28-37.
7. Досвід у використанні енаму в лікуванні артеріальної гіпертензії у дітей / Н.В. Нагорна, О.В. Бордюгова, О.В. Пшенична [та ін.] // Педиатрія, акушерство і гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 109-110.

Отримано 12.11.11

УДК 614.1:[312.6 + 313.1]

©А.В. Гандзюк

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України", м. Київ

ДЕМОГРАФІЧНА СИТУАЦІЯ І ПРОБЛЕМА ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДЕМОГРАФІЧНА СИТУАЦІЯ І ПРОБЛЕМА ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ – Проаналізовано демографічну ситуацію та стан здоров'я населення Миколаївської області. Особливу увагу приділено хворобам системи кровообігу. Вказано на високий рівень первинної інвалідності та смертності як серед всього населення, так і в осіб працездатного віку. Запропоновано заходи для поліпшення ситуації, що склалася.

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ПРОБЛЕМА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НИКОЛАЕВСКОЙ ОБЛАСТИ – Проведен анализ демографической ситуации и состояния здоровья населения Николаевской области. Наибольшее внимание обращено на болезни сердечно-сосудистой системы. Указаны высокие уровни первичной инвалидности и смертности как среди всего населения, так и трудоспособного. Предложены мероприятия по ее улучшению.

DEMOGRAPHIC SITUATION AND THE PROBLEM OF DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN MYKOLAYIV REGION – The analysis of demographic situation and the state of health of population in Mykolayiv region was conducted. The greatest attention was paid to diseases of the cardiovascular system. The high levels of primary disability and death rate are indicated, both among all population and able to work. Measures are offered on the situation improvement.

Ключові слова: чисельність населення, тривалість життя, смертність, захворюваність, поширеність, інвалідність, хвороби системи кровообігу.

Ключевые слова: численность населения, продолжительность жизни, смертность, заболеваемость, распространённость, инвалидность, болезни системы кровообращения.

Key words: quantity of population, life interval, death rate, morbidity, prevalence, disability, diseases of the cardiovascular system.

Початок ХХІ століття ознаменувався значними досягненнями у сфері медичної науки і практики, у т.ч. профілактичної медицини, що дозволило взяти під контроль багато інфекційних хвороб, подовжити тривалість життя населення та підвищити його якість.

На сьогодні для України характерне поглиблення демографічної кризи, що призвело скорочення чисельності населення майже до 46 млн осіб, а також вражаючі високі показники смертності і захворюваності громадян, особливо працездатного віку, стрімке поширення серцево-судинних і судинно-мозкових хвороб, ВІЛ / СНІД й туберкульозу, що становить загрозу національній безпеці та економічному зростанню держави.

Основні напрямки політики держави на шляху покращання стану здоров'я населення України, зокрема стосовно хвороб системи кровообігу, визначені Програмою профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (Указ Президента України від 4 лютого 1999 року №111/99), Кабінетом Міністрів України від 31 травня 2006 року №761 "Про затвердження Державної програми запобігання і лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань" на 2006-2010 роки.

За час реалізації Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (АГ) (початок – 1998 р.) відмічається позитивна динаміка показників здоров'я населення. Так, майже у 2 рази збільшився показник поширеності АГ, що свідчить про краще виявлення цього захворювання та помітне зниження кількості випадків інсульту і смерті від нього. Крім цього, необхідно відзначити, що основним фактором ризику ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань, які на 88 % визначають рівень смертності від хвороб системи кровообігу – головної причини смерті населення України, є артеріальна гіпертензія (В.М. Коваленко, 2010).

Демографічна ситуація в Миколаївській області віддзеркалює загальну тенденцію у державі.

За останні 3 роки чисельність населення області скоротилась на 30 тис. чоловік, або на 2,4 %, причому кількість міського зменшилась на 2,8 %, сільського – на 6,9 %. Темпи скорочення чисельності сільських жителів більш ніж у 2 рази перевищують темпи скорочення міських. Основними складовими частинами цього процесу є подальше старіння населення, зменшення тривалості життя та урбанізація.

На кінець ХХ століття (90-ті роки) для області були характерними різке падіння народжуваності та зростання загальної смертності. Починаючи з 2001-2002 років внаслідок реалізації соціальних програм, деякої стабілізації в суспільстві, спостерігається повільне зростання народжуваності з 7,8 до 11,0 на 1 000 населення. Загальна смертність, починаючи з 2004 року, стабілізувалась і коливається в межах 16,3-15,7 на 1 000 населення, по Україні – 15,3 (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка демографічних показників за 2005-2009 рр. (на 1 000 населення)

2005 р.			2006 р.			2008 р.			2009 р.		
Н	С	Пп.	Н	С	Пп.	Н	С	Пп.	Н	С	Пп.
8,9	15,1	-7,4	9,7	15,9	-6,2	11,2	16,6	-5,4	11,0	15,7	-4,7

Примітки: 1. Н – народжуваність; 2. С – смертність; 3. Пп. – природний приріст.

Середня тривалість життя свідчить про її скорочення в області до 2004 року включно. З 2005 року намітилась тенденція до покращання цього показника і у 2009 досягла 67,5 років. Цей показник в області є нижчим ніж в Україні на 1,1 роки, а порівняно з деякими областями Західної України – на 3,5-4,5 роки (В.М. Коваленко, 2010).

Найбільший "внесок" у структуру поширеності хвороб, інвалідизації та смертності дорослого населення області складають хвороби системи кровообігу (ХСК).

Показники поширеності і захворюваності від хвороб системи кровообігу за період 2006-2009 років серед всього населення області зросли на 9,6 % та 16,5 %, а показники інвалідності – 13,0 у 2009 році проти 17,7 у 2006 на 10 тис. населення. Смертність від хвороб системи кровообігу значно виросла і склала у 2009 році 916,8 на 100 тис. населення проти 757,4 у 2006 році.

Серед дорослого населення області найпоширенішою хворобою системи кровообігу є артеріальна гіпертензія, яка займає 45 % всіх серцево-судинних хвороб, показник склав 2998,9 на 100 тис. дорослого населення.

На другому місці знаходиться ішемічна хвороба серця, яка займає 34 %.

На третьому – цереброваскулярні хвороби, частка яких в структурі хвороб системи кровообігу складає 13,3 %. Питома вага інших хвороб у сумі становить лише 6,7 % в структурі поширеності ХСК.

З вищевикладеного випливає, що хвороби системи кровообігу відіграють провідну роль у формуванні здоров'я дорослого населення області, в тому числі і людей працездатного віку.

Спектр основних хвороб цього класу в області є дуже близьким до такого у державі, але є деякі відмінності: серед дорослого населення поширеність основних хвороб дещо вища від показників в Україні, виняток становить цереброваскулярна патологія. Одночасно серед працездатних – артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні хвороби зустрічаються рідше, ніж в Україні (В.М. Коваленко, 2007; В.М. Коваленко, 2008).

Цьому сприяло впровадження заходів щодо популяризації здорового способу життя, виявлення хворих на АГ на ранніх стадіях, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної та реабілітаційної допомоги, впровадження стандартів надання медичної допомоги хворим, забезпечення населення гіпотензивними препаратами і приладами для вимірювання артеріального тиску (І.П. Смирнова, 2008).

Одним із завдань виконання Програми стало здійснення інформаційного штурму для підвищення інформованості населення і медичного персоналу щодо проблеми АГ, що дозволило збільшити кількість пацієнтів, які ефективно лікуються.

Найвищий показник захворюваності на ХСК у м. Миколаєві – 75,1 на 1 000 населення, найнижчий – у Березнегуватському районі – 21,4. Різниця між ними становить майже 3,5 раза. У Баштанському районі він склав 50,6 на 1 000 населення.

В області також спостерігається зростання захворюваності населення на гострий інфаркт міокарда (за рахунок налагодження його реєстрації). За останні 5 років показник зріс на 25 %.

За роки реалізації Програми "Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні" у області знизилась випадки захворюваності на інсульту в осіб з артеріальною гіпертензією, показник складає 1,0 на 1 000 населення.

Показники поширеності гіпертонічної хвороби у Миколаївській області на рівні середніх по Україні, проте захворюваність зросла на 16,3 % і склала у 2009 році 2998,9 на 100 тис. населення проти 2508,0 у 2006 році (В.М. Коваленко, 2010).

Ураження населення ішемічною хворобою серця в Миколаївській області має чітку тенденцію до зростання за останнє 10-річчя і перевищує рівень поширеності цього захворювання в Україні на 14,5 %.

Цереброваскулярні захворювання серед населення області зустрічаються частіше ніж в Україні, що пояснюється активним проведенням виїзної роботи лікарських бригад центральних районних лікарень та обласних закладів до сільських закладів охорони здоров'я. Основний зміст роботи лікарів полягає в ранньому виявленні захворювань, в т.ч. ускладнень артеріальної гіпертензії, і взяття хворих на диспансерний облік.

Серед працездатного населення області цереброваскулярні захворювання також мають значне поширення з динамікою росту протягом останніх років.

Хвороби системи кровообігу займають перше місце серед причин первинної інвалідизації населення області, в тому числі і працездатного. Частка ХСК серед вперше визнаних інвалідами становить майже третину (32,5 %). Первинна інвалідизація дорослого населення області у 2009 році склала 13,0 на 10 тис. населення (при середньому по Україні 11,0), серед працездатних – 12,7.

Первинна інвалідність населення в області значно перевищує як таку в Україні за всім класом хвороб системи кровообігу, так і за окремими основними нозологічними формами.

Серйозною проблемою залишається смертність населення області від хвороб системи кровообігу, яка значно відрізняється від показників в Україні, особливо від ішемічної хвороби серця (ІХС), особливо серед осіб працездатного віку. Значні втрати від ІХС серед сільського населення, в першу чергу чоловіків. Велика частина осіб, що померли від ХСК у віці до 55 років, ніколи не звертались з причини цієї хвороби до лікаря і не знаходились на диспансерному обліку. Крім того, аналіз свідчить про те, що дві третини у них не були зайняті у суспільному виробництві і не знаходились на обліку в центрах зайнятості, отже, відповідну роль відіграли високий рівень безробіття та соціальна дезадаптація. Майже у третини випадків смерті в працездатному віці від ХСК (28 %) причиною є алкогільна кардіопатія.

Серцево-судинні хвороби є причиною половини всіх випадків смерті дорослого населення області, у той час, коли в Україні цей показник дорів-

нює більше ніж 60 %. Рівень смертності дорослих від ХСК нижче показника в Україні, але з тенденцією до зростання.

Завдяки впровадженню заходів з виконання Національної програми "Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні", насамперед здійсненню первинної і вторинної профілактики за останні 3 роки, вдалось стабілізувати, навіть дещо знизити смертність працездатних від хвороб системи кровообігу.

У структурі смертності від хвороб системи кровообігу серед дорослого населення області провідні місця займають ішемічна хвороба серця та цереброваскулярна патологія.

Зокрема, при ІХС значну частку складають особи працездатного віку. Водночас кількість випадків смерті, пов'язаних з гострими формами цереброваскулярних захворювань, зменшилась.

Ішемічна хвороба серця займає перше місце в структурі смертності працездатних осіб від хвороб системи кровообігу і складає майже 54 %. На другому місці – цереброваскулярні хвороби, частка яких дорівнює 18 %.

Важливою проблемою залишається в області смертність від гострого інфаркту міокарда. З одного боку, вона є вищою ніж в Україні (22,3 проти 21,9 на 100 тис. населення). З іншого боку, далеко не всі випадки цього захворювання реєструються, особливо в сільській місцевості.

За останні 3 роки спостерігається незначне зростання цього показника і корелює із збільшенням кількості випадків зареєстрованих інфарктів. Це пов'язано з покращанням діагностики та більш ранньою госпіталізацією. Смертність від інфаркту міокарда працездатних осіб складає 9,6 на 100 тис. населення у 2009 році проти 5,8 у 2006 році.

Серед причин смертності від інфаркту міокарда основне значення мають загрозливі для життя порушення серцевого ритму та атеросклеротичні ураження коронарних судин.

Така ситуація свідчить про необхідність вдосконалення рівня надання кардіологічної допомоги населенню області, особливо при гострих станах.

ВИСНОВКИ Хвороби системи кровообігу – основна причина непрацездатності і передчасної смертності в Миколаївській області. ХСК виникають внаслідок атеросклерозу, який розвивається протягом багатьох років, і до моменту виникнення симптомів (середній вік), як правило, значно прогресує. Гострі коронарні (інфаркт міокарда) і цереброваскулярні (інсульт) події часто виникають раптово, і фатальний кінець наступає ще до надання медичної допомоги. Корекція факторів ризику може знизити частоту клінічних подій і передчасну смерть як у пацієнтів, у яких вже наявні серцево-судинні захворювання, так і в осіб із високим кардіоваскулярним ризиком.

Попередження зазначених хвороб можна досягти шляхом:

- відмовою від куріння;
- запровадження раціонального харчування;
- підтримкою фізичної активності;
- зниженням індексу маси тіла;
- зниженням артеріального тиску;
- зниженням концентрації загального холестерину;
- контролю глікемії;
- антиагрегантної терапії (при необхідності).

Державна підтримка щодо попередження смертності та інвалідності дорослого та працездатного населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань ґрунтується на тому, що профілактична робота значно ефективніша за соціальними наслідками, ніж клінічний підхід до розв'язання проблем. Розрив, який існує між профілактичною і клінічною медициною сьогодні, та підхід до принципів профілактики хронічних неінфекційних хвороб взагалі і серцево-судинних зокрема, не дає змоги на сучасному етапі розвитку суспільства підвищити рівень здоров'я населення України та Миколаївської області зокрема, такою мірою, як це зроблено в багатьох розвинених країнах. Звичайно, первинна профілактика потребує великих матеріальних ресурсів, але в будь-якому разі це значно менше від тих збитків, які має суспільство.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: аналітично-статистичний посібник; за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького; робоча група: В.А. Гандзюк, Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенко. – Київ, 2009. – 146 с.
2. Демографія і стан здоров'я народу України: аналітично-статистичний посібник; за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького; робоча група: В.А. Гандзюк, Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенко. – Київ, 2010. – 143 с.
3. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги: аналітично-статистичний посібник / Ю.О. Гайдаєв, В.М. Коваленко, В.М. Корнацький та співав. – Київ, 2007. – 97 с.
4. Стан серцево-судинної патології та шляхи його покращання в Україні: методичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, А.П. Дорогой та співав. – Київ, 2003. – 45 с.
5. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні: аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, О.І. Прокопишин. – Київ: 2005. – 141 с.
6. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995-2005 роки: аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, О.І. Прокопишин. – Київ, 2006. – 72 с.
7. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко, О.І. Прокопишин. – Київ, 2008. – 111 с.
8. Смирнова І.П. Результати реалізації програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / І.П. Смирнова, І.М. Горбась // Нова медицина. – Київ 2004. – № 4. – С. 12-14.

Отримано 18.01.11

УДК 616.594.1-002.18+616-098:616-097+616-018

©М.Т. Ковальчук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ТА СУПУТНІ ПАРАЗИТОЗИ

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ТА СУПУТНІ ПАРАЗИТОЗИ – У хворих на розацеа й обидва супутні паразитози виявлено істотні порушення показників клітинного та гуморального імунітету, які свідчать про хронічний негативний вплив супутньої поєднаної патології на активність імунної відповіді організму.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РОЗАЦЕА И СУПУТСТВУЮЩИЕ ПАРАЗИТОЗЫ – У больных на розацеа и оба сопутствующие паразитозы обнаружены существенные нарушения показателей клеточного и гуморального иммунитета, которые свидетельствуют о хроническом негативном влиянии сопутствующей патологии на активность иммунного ответа организма.

INDICES OF CELL-MEDIATED AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ROSACEA AND COMBINED PARASITOSSES – In patients with rosacea combined with both parasitoses were found out substantial violations of indices of cell-mediated and humoral immunity, which testify to chronic negative influence of the concomitant pathology on activity of immune response of organism.

Ключові слова: розацеа, лямбліоз, демодикоз, клітинний та гуморальний імунітет.

Ключевые слова: розацеа, лямблиоз, демодикоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

Key words: rosacea, demodocosis, lambliosis, cell-mediated and humoral immunity.

ВСТУП Розацеа – одне із поширених дерматологічних захворювань з частотою стрівальності в популяції до 10 %. Від розацеа страждають особи жіночої статі працездатного віку, які скаржаться на висипання з переважною локалізацією на шкірі обличчя, шиї та зони декольте, що супроводжується свербіжем та відчуттям печіння. Пацієнти страждають від неестетичного вигляду, переважно обличчя, що веде до розвитку невротичних станів [1, 2, 3].

Значна кількість науковців вивчала ланки етіопатогенезу розацеа, та на сьогодні це питання залишається відкритим. Слід відмітити, що розацеа виникає за умови реалізації екзогенних та ендогенних чинників. До екзогенних чинників відносять: несприятливі метеорологічні умови, стрес, аліментарні фактори (споживання гарячої їжі та напоїв), подразнювальну дію місцевої терапії та засобів догляду за ураженою шкірою, гіперінсоляцію, вплив кліщів *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* та їх продуктів життєдіяльності [3, 4, 5].

Серед ендогенних чинників виділяють порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету [5, 6], розлади в системі гемоциркуляції [7, 8], захворювання органів шлунково-кишкового тракту та носійство *Helicobacter pylori* [9, 10], дисфункцію статевих залоз [11], психо-вегетативні зрушення [12] й гіперпродукцію та зміну складу шкірного сала [4, 5].

Дисфункція імунної системи досліджувалась у роботах Р. Bevins, який у хворих на розацеа вия-

вив зміни у вродженому імунітеті [13]. В.Е. Темников встановив зростання абсолютного числа CD3- і CD4-лімфоцитів і зменшення рівня цитотоксичних лімфоцитів у пацієнтів із розацеа та демодикозом [14]. Б.Г. Коган та В.І. Степаненко вивчили зміну рівнів Т-лімфоцитів у хворих із різними стадіями дерматозу, встановивши зниження цих рівнів при папуло-пустульозній та пустульозно-вузлуватій стадії розацеа порівнянно з контролем. Автори відзначили, що достовірне зменшення показника CD4-лімфоцитів було лише у хворих із пустульозно-вузлуватою стадією [15].

В.Е. Темников та С.Т. Цыганкова незалежно встановили зростання усіх трьох класів імуноглобулінів (М, G, A) у пацієнтів із розацеа, але не виявили кореляційного зв'язку між рівнем імуноглобулінів та клінічною стадією дерматозу [14, 16].

Даних про стан клітинної та гуморальної ланок системного імунітету у хворих на розацеа в поєднанні з супутніми лямбліозом та демодекозом у доступній літературі ми не знайшли.

З огляду на вищезазначені дані, метою роботи стало вивчення стану клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на розацеа та розацеа в поєднанні з супутніми лямбліозом і демодикозом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для досягнення поставленої мети проведено імунологічні дослідження у 315 пацієнтів на розацеа (268 (85,1 %) жінок та 47 (14,9 %) чоловіків) у віці від 19 до 55 років, які перебували на амбулаторному лікуванні в Тернопільському обласному шкірвендиспансері.

Супутній лямбліоз встановлено згідно з клінічною класифікацією В.А. Хамцова (1996) та Протоколом надання медичної допомоги хворим на лямбліоз, затвердженим МОЗ України від 03.07.06 р. за № 434 [17, 18]. При мікроскопічному дослідженні фекалій у 246 (78,1 %) осіб знайдено цистні форми лямблій.

Супутній демодикоз діагностовано за умови виявлення понад 5 особин *Demodex folliculorum* на 1см² ураженої ділянки шкіри при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу, взятого з уражених ділянок шкіри хворих на розацеа. Кліщі-демоциди були знайдені у 136 (43,2 %) осіб, що співпадає з даними літератури [5].

Усіх обстежених хворих, залежно від наявних супутніх лямбліозу та демодикозу, поділено на чотири групи: I групу склали 60 пацієнтів із розацеа без супутніх паразитозів, II – 10 хворих на розацеа і демодикоз, III – 119 осіб із розацеа й лямбліозом, VI – 130 з розацеа, лямбліозом і демодикозом. До групи контролю ввійшли 25 практично здорових осіб (донорів), що відповідали за віком, серед них було 15 (60,0 %) жінок та 10 (40,0 %) чоловіків.

Для імунологічних досліджень використано сироватку крові 319 хворих на розацеа та розацеа з супутніми паразитозами, яку забирали натще вранці. Вміст в крові Т- і В-лімфоцитів було визначено за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовано моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (функціональний маркер Т-лімфоцитів), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8 (Т-цитотоксичні/супресори), CD16 (натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити), використовуючи тест-системи виробництва ТОВНВЛ "Гранум" (Харків, Україна).

Вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові досліджено методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini et al. [19], концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом преципітації 3,5 % розчином поліетиленгліколю з наступним фотометричним вимірюванням в одиницях оптичної густини за Хашковим [20].

Рівень IgE досліджено імуноферментним методом з використанням тест-систем "UC IgE EIA Kit" (Eucardio Laboratory, США) за допомогою анти-IgE сироватки [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усіх пацієнтів із розацеа обстежено для виявлення змін в імунному статусі й результати вивчення показників клітинного імунітету було опрацьовано та занесено у таблицю 1.

Відмічено вірогідне зниження показників Т-лімфоцитів, CD4- та CD8- лімфоцитів у хворих на розацеа порівняно з даними контрольної групи (на 29,9 %, 17,5 % та 34,8 % відповідно). Виявлено зростання на 26,3 % показника імунорегуляторного індексу (IPI) у пацієнтів із розацеа щодо контролю. Встановлено тенденцію до зниження NK-клітини (CD16) в обстежених осіб з розацеа щодо практично здорових, але результати не були вірогідними.

Встановивши суттєві зміни показників Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів із розацеа, було поставлено завдання виявити зміни клітинного імунітету у хворих на розацеа залежно від супутніх паразитозів. Результати досліджень подано в таблиці 2.

Показники CD3 в усіх чотирьох досліджуваних групах були вірогідно нижчими, порівняно з результатами контрольної групи, найбільш істотне зниження цього показника (на 36,2 %) відмічено у пацієнтів із розацеа й супутніми лямбліозом та демодикозом.

Встановлено зменшення рівня CD4-лімфоцитів відносно групи контролю тільки у хворих на розацеа й супутній демодикоз (на 18,3 %, $p < 0,05$) та у пацієнтів з розацеа та обома паразитозами (на 24,7 %, $p < 0,01$).

Показник CD8-лімфоцитів був вірогідно нижчим у хворих усіх досліджуваних груп щодо показника контрольної групи. Найбільш істотне зменшення CD8 виявлено у пацієнтів із розацеа й супутніми лямбліозом і демодикозом (на 41,6 %, $p < 0,001$).

Виявлено тенденцію до зниження NK-клітин (CD16) у обстежених осіб з розацеа та розацеа й паразитозами щодо практично здорових, але різниця не була вірогідною.

Відзначено вірогідне зростання показника IPI у пацієнтів усіх чотирьох досліджуваних груп, найбільш істотне у хворих на розацеа з супутніми лямбліозом та демодикозом (на 31,6 %).

Отже, у хворих на розацеа та розацеа й супутні паразитози, порівняно з показниками практично здорових осіб, відмічено пригнічення Т-ланки імунітету. Слід відзначити, що рівні загальних CD3, CD4, CD8, CD19 були суттєво нижчими, а показник IPI зростав у пацієнтів із розацеа, поєданого з обома паразитозами.

Порівнюючи вміст CD3 у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп між собою, встановлено вірогід-

Таблиця 1. Показники клітинного імунітету у хворих на розацеа ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група, n=25	Хворі на розацеа, n=319
Т-лімфоцити (CD3), %	65,2±4,8	45,7±0,3**
CD4- лімфоцити, %	38,8±3,2	32,0±0,2*
CD8- лімфоцити, %	20,7±2,1	13,5±0,1**
NK-клітини (CD16), %	13,3±1,8	12,0±0,1
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,9±0,07	2,4±0,01**

Примітка. Відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Показники імунного статусу у хворих на розацеа й супутні лямбліоз та демодикоз ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група, n=25	Хворі на розацеа, n=319			
		хворі на розацеа без паразитозів I група, n ₁ =60	хворі на розацеа, демодикоз II група, n ₂ =10	хворі на розацеа й лямбліоз III група, n ₃ =119	хворі на розацеа, лямбліоз, демодикоз VI група, n ₄ =130
Т-лімфоцити (CD3), %	65,2±4,8	50,8±0,4***	45,7±0,9***,1	47,7±0,3***,1,2	41,6±0,3***,1,2,3
CD4- лімфоцити, %	38,8±3,2	35,3±0,4	31,7±0,9 ¹	33,4±0,3 ¹	29,2±0,3***,1,2,3
CD8- лімфоцити, %	20,7±2,1	15,4±0,3*	14,3±0,6**	13,9±0,1** ¹	12,1±0,1***,1,2,3
NK-клітини (CD16), %	13,3±1,8	12,9±0,2	12,2±0,6	12,3±0,1 ¹	11,3±0,1 ^{1,3}
Імунорегуляторний індекс (IPI)	1,9±0,07	2,3±0,0***	2,2±0,1*	2,4±0,0***	2,5±0,0***

Примітки: 1. Відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$). 2. ¹ – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів із розацеа без супутніх паразитозів ($p < 0,01$); ² – відмінність вірогідна порівняно з показниками хворих на розацеа й демодикоз ($p < 0,05$); ³ – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів із розацеа й лямбліозом ($p < 0,01$).

не зниження цього показника щодо осіб I групи, на 10,0 % – у пацієнтів II, на 6,1 % – в осіб III та на 18,1 % – у хворих VI груп. Виявлено зростання CD3 у пацієнтів із розацеа й супутнім лямбліозом на 4,4 % ($p < 0,05$) та зменшення цього показника в осіб із розацеа та обома супутніми паразитозами на 9,0 % ($p < 0,001$) порівняно з показником CD3 хворих на розацеа й супутній демодикоз. Окрім того, відмічено зменшення вищевказаного показника на 12,6 % у хворих VI групи щодо III ($p < 0,001$).

Виявлено вірогідне зниження CD4 у пацієнтів II групи – на 10,2 %, у хворих III – на 5,4 %, в осіб IV – на 17,3 % щодо результатів обстеження у пацієнтів I групи. Відмічено зниження показника CD4 у хворих на розацеа з обома супутніми паразитозами на 7,9 % порівняно з даними пацієнтів із розацеа й супутнім демодикозом, та на 12,6 % щодо показника осіб з розацеа та супутнім лямбліозом ($p < 0,01$ в обох випадках спостереження).

Відмічено вірогідно нижчі показники CD8 на 9,7 % в осіб з розацеа й супутнім лямбліозом та на 21,4 % у пацієнтів із розацеа й супутніми лямбліозом і демодикозом порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів. Встановлено зменшення вмісту CD8 у пацієнтів IV групи щодо хворих II – на 14,9 % ($p < 0,01$) та щодо осіб III – на 18,2 % ($p < 0,001$).

Відмічено зниження вмісту CD16 у хворих IV групи порівняно з пацієнтами I та III груп (на 12,4 % та 8,9 % відповідно, $p < 0,001$).

Відзначено зростання IPI у хворих III та IV груп щодо I (на 4,4 % та 8,7 % відповідно, $p < 0,001$) та щодо пацієнтів II групи (на 9,1 % та 13,6 % відповідно, $p < 0,001$). Встановлено збільшення цього індексу у

хворих на розацеа з обома супутніми паразитозами порівняно із хворими на розацеа й лямбліоз (на 4,2 %, $p < 0,001$).

Отже, у пацієнтів із розацеа та супутніми паразитозами відмічено більш істотне пригнічення Т-клітинної ланки імунітету та зростання IPI, особливо в осіб із розацеа й обома супутніми паразитозами.

Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на розацеа наведено в таблиці 3.

У гуморальній відповіді організму пацієнтів із розацеа щодо контролю встановлено збільшення в сироватці крові у 1,9 раза концентрації Ig M, зростання у 3,8 раза рівня ЦІК та збільшення на 32,5 % рівня Ig E ($p < 0,001$ в усіх випадках спостереження).

Виявивши зміни показників гуморального імунітету в осіб лише з розацеа, було поставлено завдання дослідити вищевказані показники у хворих на розацеа та супутні паразитози. Результати обстежень занесено в таблицю 4.

Рівні IgM були вірогідно вищими в пацієнтів усіх чотирьох досліджуваних груп щодо контролю, найбільш істотне зростання цього показника (у 2,3 раза) виявлено у хворих на розацеа й супутній лямбліоз та демодикоз.

Встановлено вірогідне збільшення показника ЦІК у всіх пацієнтів із розацеа та розацеа й паразитозами, порівняно з контрольною групою, найбільше зростання цього показника виявлено у хворих із розацеа й обома паразитозами (у 4,5 раза).

Рівень Ig E був вищим щодо показника контролю тільки у пацієнтів з розацеа й супутнім лямбліозом (на 34,0 %, $p < 0,05$) та у хворих на розацеа й супутній лямбліоз і демодикоз (на 56,9 %, $p < 0,001$).

Таблиця 3. Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на розацеа ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група, n=25	Хворі на розацеа, n=319
Ig G, г/л	10,3±0,4	10,3±0,1
Ig A, г/л	1,8±0,1	1,9±0,1
Ig M, г/л	1,5±0,1	2,9±0,1*
В-лімфоцити (CD19), %	10,1±1,0	9,8±0,1
ЦІК, ум.од.	60,9±1,5	229,9±7,0*
Ig E, МО/л	75,0±5,0	99,4±5,0*

Примітка. * – відмінність вірогідна щодо контролю ($p < 0,001$).

Таблиця 4. Показники гуморальної ланки імунітету у пацієнтів із розацеа й супутніми лямбліозом та демодикозом ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група, n=25	Хворі на розацеа, n=319			
		хворі на розацеа без паразитозів I група, n ₁ =60	хворі на розацеа й демодикоз II група, n ₂ =10	хворі на розацеа й лямбліоз III група, n ₃ =119	хворі на розацеа, лямбліоз й демодикоз VI група, n ₄ =130
Ig G, г/л	10,3±0,4	10,0±0,2	10,1±0,8	10,2±0,1	10,5±0,2
Ig A, г/л	1,8±0,1	1,7±0,1	1,7±0,3	1,9±0,1	2,0±0,1
Ig M, г/л	1,5±0,1	1,9±0,1**	2,1±0,2* ¹	2,9±0,1***,1,2	3,4±0,1***,1,2,3
В-лімфоцити (CD19), %	10,1±1,0	9,3±0,1	9,3±0,7	9,7±0,2	10,2±0,2 ¹
ЦІК, ум.од.	60,9±1,5	161,8±15,9***	164,7±17,3***	217,5±9,7***,1,2	276,4±10,7***,1,2,3
Ig E, г/л	75,0±5,0	91,5±9,3	98,3±13,2	100,5±9,2*	117,7±6,6***,1

Примітки: 1. Відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою: * – ($p < 0,05$); ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$). 2. ¹ – відмінність вірогідна порівняно з показниками у хворих на розацеа без супутніх паразитозів ($p < 0,05$); ² – відмінність вірогідна порівняно з показниками пацієнтів із розацеа й демодикозом ($p < 0,01$); ³ – відмінність вірогідна порівняно з показниками у хворих на розацеа й лямбліоз ($p < 0,001$).

Отже, у пацієнтів із розацеа й супутніми паразитозами виявлено значне зростання рівнів IgM і IgE та концентрації ЦІК щодо показників контрольної групи ($p < 0,05$). Найбільш істотне збільшення відзначено у хворих на розацеа та супутні лямбліоз та демодикоз ($p < 0,001$).

Порівнюючи рівні IgM та концентрації ЦІК у досліджуваних групах між собою, відмічено вірогідне зростання показника Ig M та ЦІК у пацієнтів III та VI груп щодо осіб I та II ($p < 0,01$ в усіх випадках спостереження). Встановлено збільшення рівня Ig M на 17,2 % та концентрації ЦІК на 27,1 % у хворих на розацеа й обидва супутні паразитози порівняно з пацієнтами із розацеа й супутнім лямбліозом ($p < 0,001$).

Рівень Ig E вірогідно зростав на 17,1 % лише у пацієнтів із розацеа та супутніми лямбліозом та демодикозом порівняно з хворими на розацеа без супутніх паразитозів.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на розацеа наявність супутніх паразитозів супроводжувалася більш істотним пригніченням Т-клітинної ланки імунітету та зростанням IPI, особливо у пацієнтів із розацеа й обома супутніми паразитозами.

2. Високий рівень Ig M та ЦІК у сироватці крові свідчить про наявність в організмі обстежених постійного антигенного подразника.

3. Зростання показника Ig E відмічено тільки у пацієнтів із розацеа й обома супутніми паразитозами (на 17,1 % більше щодо осіб з розацеа без паразитозів, $p < 0,01$).

4. Виявлені порушення показників клітинної та гуморальної ланок системного імунітету у хворих на розацеа й супутні лямбліоз та демодикоз свідчать про хронічний негативний вплив провокуючих факторів і супутньої поєднаної патології на активність імунної відповіді організму з формуванням імунодефіцитного порушення, здебільшого за аутоімунним типом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Потекаев Н.Н. Розацеа, етиология, клиника, терапия / Н.Н. Потекаев. – Москва, 2000. – 143 с.
2. Gupta A.K. Rosacea and its management: an overview / A.K. Gupta, M. Chaundry // J/Europ. Acad. Dermatol. Venerol. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 768-770.
3. Черкасова М.В. Новые аспекты патогенеза и лечения розацеа (клинико-эпидемиологическое и иммунологическое исследование) : автореф. дис. канд. мед. наук / М.В. Черкасова. – Москва, 1997. – 18 с.
4. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 160 с.
5. Коган Б.Г. Діагностика і терапія розацеа, демодикозу, дерматиту периорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів : автореф. дис. докт. мед. наук / Б.Г. Коган. – Київ, 2006. – 44 с.
6. Черкасова М.В. Новые аспекты патогенеза и лечения розацеа (клинико-эпидемиологическое и иммунологическое исследование) : автореф. дис. канд. мед. наук / М.В. Черкасова. – Москва, 1997. – 18 с.

дование) : автореф. дис. канд. мед. наук / М.В. Черкасова. – Москва, 1997. – 18 с.

7. Вазіанова С.В. Клініко-патогенетичні особливості формування та перебігу розацеа у жінок та чоловіків, їх порівняльна характеристика та розробка диференційного алгоритму лікування : автореф. дис. докт. мед. наук / С.В. Вазіанова. – Харків, 2008. – 39 с.

8. Рознатовский К.И. Оценка показателей микроциркуляции в области лица у женщин с розацеа / К.И. Рознатовский, Ф.А. Алиев // Тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерол. – Москва, 2005. – Т.1. – С. 96.

9. Абрагамович Л.Е. Состояние органов пищеварения при розацеа и аллергических дерматозах / Л.Е. Абрагамович, А.У. Лаврик, В.С. Комар // Использование бальнео-курортных и преформированных физических факторов в терапии и реабилитации больных дерматозами : тез. докл. межрегион. конф. дерматол. и курортол. (2-3 июля 1989 г, Львов). – Львов. – 1989. – С. 11-12.

10. Абрагамович Л.Е. Новый способ лікування інфекції *Helicobacter pylori* у пацієнтів з розацеазною хворобою та деякими видами системного і алергічного дерматозів / Л.Е. Абрагамович // Тези доповідей I (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів : матеріали з'їзду (20-23 вересня 2005 року, м. Київ). – Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005 – № 3 (18) . – С. 161.

11. Шармазан С.И. Комплексное лечение больных розацеа женщин климактерического периода с применением заместительной гормональной терапии / С.И. Шармазан // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2000. – № 2(3). – С. 57-62.

12. Reborna A. Rosacea / A. Reborna // Journ. Invest. Derm. – 1987. – Vol. 88, № 3. – P. 56-60.

13. Bevins P. Rosacea: skin innate immunity gone awry? / P. Bevins, L. Charles // Nature Medicine. – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 904-906.

14. Темников В.Е. Клиническое значение иммунных нарушений при розовых угрях / В.Е. Темников, В.К. Ометов // Тез. науч. Работ VI Российского съезда дерматовенерол. – Казань, 1996. – Ч.1. – С. 141.

15. Коган Б.Г. Порушення імунного статусу організму хворих на розацеа, демодикоз і периоральний дерматит, з урахуванням патогенетичного значення інвазії шкіри кліщами-демоцидами / Б.Г. Коган, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005 – № 2 (17). – С. 20-25.

16. Цыганкова С.Т. К состоянию клеточного и гуморального иммунитета у больных периоральным дерматитом и розацеа / С.Т. Цыганкова, С.А. Громова, Н.И. Акимова // VI Всерос. съезд дерматол. и венерол. : тез. докл. – Челябинск, 1989. – С. 400-402.

17. Крамарев С.А. Лямблиоз. Диагностика, клиника, лечение : метод. рекомендации / С.А. Крамарев. Киев, 2005. – 22 с.

18. Шкільна М.І. Сучасні методи діагностики лямбліозу у вивченні епідеміології збудника / М.І. Шкільна, О.Є. Авсюкевич // Паразитарні інвазії та їх профілактика : матеріали наук.-практ. семінару, 2-3 липня 2009 р., Харків. – Міжнарод. мед. журн. – 2009. – Спецвипуск. – С. 112-115.

19. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235-254.

20. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.

21. Гураль А.Л. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / А.Л. Гураль, М.Я. Слівак. – Київ, 2003. – 48 с.

Отримано 17.01.11

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗУ І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗУ І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК – Вивчено динаміку показників тромбоцитарного і плазматичного гемостазу у додіалітичних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця. Вперше встановлено, що кальциноз клапанного апарату серця на додіалітичному етапі хронічної хвороби нирок поєднується з активацією тромбоцитів, гіперкоагуляцією та одночасною депресією фібринолітичної активності крові, що вказує на протромботичний характер порушень системи гемостазу, а також на тяжкість хронічного ДВС-синдрому. Зроблено висновок про доцільність застосування антитромбоцитарної терапії у додіалітичних хворих із клапанною кальцифікацією.

ДЕФЕКТ ГЕМОСТАЗА И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК – Изучена динамика показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза у додиализных пациентов с кальцификацией клапанов сердца. Впервые установлено, что кальциноз клапанного аппарата сердца на додиализном этапе хронической болезни почек сочетается с активацией тромбоцитов, гиперкоагуляцией и одновременной депрессией фибринолитической активности крови, что указывает на протромботический характер нарушений системы гемостаза, а также на тяжесть хронического ДВС-синдрома. Сделан вывод о целесообразности применения антитромбоцитарной терапии у додиализных больных с клапанной кальцификацией.

HAEMOSTASIS DEFECT AND CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN PATIENTS UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE – A study has been conducted on dynamics of indices of thrombotic and plasmic haemostasis in predialysis patients with cardiac valve calcification. It has been proved for the first time that a calcinosis of the heart valvular apparatus under the predialysis stage of chronic kidney disease combines with the activation of thrombocytes, hypercoagulation and a simultaneous depression of blood fibrinolytic activity, indicating a prothrombotic character of disorders of haemostasis system, as well as the severity of chronic DIC-syndrome. A conclusion has been made as to the practicability usage of antithrombotic therapy in predialysis patients with valvular calcification.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, додіалітичний етап, кальцифікація клапанів серця, гемостаз, тромбоцити, гіперреактивність, гіперкоагуляція.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, додиализный этап, кальцификация клапанов сердца, гемостаз, тромбоциты, гиперреактивность, гиперкоагуляция.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, cardiac valve calcification, haemostasis, thrombocytes, hyperreactivity, hypercoagulation.

ВСТУП В останні роки проблема кальцифікації клапанів серця (ККС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) набуває особливого значення, оскільки зустрічається надто часто [26] та відіграє суттєву роль у формуванні, перебігу серцево-судинної патології і виникненні фатальних подій – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [6, 24]. Важливу роль у розвитку і прогресуванні атеросклерозу, відтак – кальцинозу, відіграє система гемостазу, яка забезпечує два основні процеси – тромбоз

ворення і фібриноліз [2]. Проте повідомлення щодо характеру зв'язку клапанної кальцифікації і гемостазіологічних порушень стосуються загальної популяції [22] або діалітичного етапу ХХН [18] і є поодинокими. Враховуючи високий ризик тромботичних ускладнень у хворих із додіалітичними стадіями ХХН [23], доцільним є вивчення у останніх залежності показників гемостазу та ККС. Тому метою даного дослідження стало визначення ролі порушень тромбоцитарного і плазматичного гемостазу в механізмах кальцинозу клапанного апарату серця у хворих на додіалітичному етапі ХХН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включено 149 (чоловіки/жінки, 69/80; вік – $(48,5 \pm 13,4)$ років (21-74)) хворих із додіалітичною ХХН I-V стадій, які знаходились на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Хворих на хронічний пієлонефрит було 37,6 %, хронічний гломерулонефрит – 25,5 %, діабетичну нефропатію – 18,8 %, полікістоз нирок – 8,1 %, на гіпертонічну хворобу – 3,4 %, інші – 6,7 %. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD [21], становила $(49,8 \pm 28,5)$ мл/хв/1,73 м² (4-135). Хворі на ХХН I стадії склали 7,4 %, II стадії – 25,5 %, III стадії – 40,9 %, IV стадії – 19,5 %, V стадії – 6,7 %. Стан мітрального (МК), аортального клапанів (АК) (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали доплер-ЕхоКС дослідженням на ультразвуковій системі "HDI-1500" (США) [3]. Залежно від наявності/відсутності ККС було сформовано дві групи пацієнтів: I група – кальцифікації немає (n=107), II група – кальцифікація є (n=42).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. Досліджували наступні показники гемостазу – тромбоцитарний гемостаз – кількість тромбоцитів (Т) за допомогою гематологічного аналізатора "MS4" (Франція), відсоток спонтанно агрегованих Т (%CAT) [9], відсоток адгезивних Т (%AT) [11]; плазматичний гемостаз – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) [1], протромбін за А.І. Quick [8], концентрацію фібриногену (ФГ) гравіметричним методом за Р.А. Рутберг [8]. Фібринолітичну активність (ФА) визначали за методом Е. Kowalski [7], який базується на визначенні часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непа-

раметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак були представлені середні значення і їх стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – відсотки (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На додіалізному етапі ХХН кальциноз серцевих клапанів виявлено у 28,2 % хворих: ізольований

кальциноз МК – у 5,4 %, АК – у 7,4 %, обох клапанів – у 15,4 %. Дослідженням показників гемостазиограми у групах пацієнтів, які відрізняються за наявністю ККС, встановлено, що у додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією були значимо вищі величини %АТ, %САТ, протромбіну, ФГ, ФА, нижче значення АЧТЧ порівняно з хворими без кальцинозу. Водночас кількість Т у пацієнтів II групи відносно I мала тенденцію до зниження (табл. 1).

Таблиця 1. Показники гемостазу у додіалізних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця

Параметр	Кальцинозу немає, n=107	Кальциноз є, n=42	Z (для U-критерію)	p
T, $\times 10^9$ /л	183,0 \pm 72,3	158,1 \pm 63,8	Z=1,795	0,073
%САТ	14,26 \pm 3,66	18,98 \pm 7,05	Z=4,309	<0,001
%АТ	35,80 \pm 11,06	39,76 \pm 10,23	Z=2,871	0,004
АЧТЧ, с	35,93 \pm 8,39	31,10 \pm 6,05	Z=3,273	0,001
Протромбін, %	90,53 \pm 7,91	93,56 \pm 6,36	Z=2,602	0,009
ФГ, г/л	5,05 \pm 1,40	5,91 \pm 1,91	Z=2,539	0,011
ФА, хв	238,7 \pm 63,0	268,2 \pm 54,0	Z=2,268	0,023

Деяке зниження рівня Т периферичної крові у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією можна пояснити як недостатньою їх продукцією, так і підвищеним споживанням [14]. Можливо, на додіалізному етапі ХХН кальциноз серцевих клапанів асоціюється з накопиченням уремичних токсинів і розвитком хронічного ДВЗ-синдрому. Результати досліджень функціонального стану кров'яних пластинок у пацієнтів обох груп показали, що у додіалізних хворих із ККС посилюються процеси їх адгезії і агрегації. Враховуючи чисельні негативні ефекти гіперреактивності Т, яка виявлялась їх базальною активацією (рилізинг-реакція, порушення функцій ендотелію і мікроциркуляції, активація гемостазу), можна думати, що у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією активації Т належить самостійна патогенетична роль у розвитку ендovasкулітів і ініціації процесів фіброзоутворення [17]. Гіперреактивність кров'яних пластинок, згідно з останніми даними [5], очевидно, зумовлена зниженням активності в останніх апірази і 5'-нуклеотидази, підвищенням аденозиндезамінази та порушенням утворення аденозину в сироватці крові та печінці за умов гіпергомоцистеїнемії, яка характерна для хронічної дисфункції нирок [25]. Варто відзначити, що САТ поряд з відомими предикторами атеротромбозу, вважається незалежним фактором ризику [13]. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль Т в утворенні локальних обструктивних пошкоджень коронарних артерій і гострих коронарних подій [4].

Гіперреактивність Т призводить до гіперфібриногенемії, яка з одного боку вказує на роль системного запалення в ініціації і прогресуванні клапанної кальцифікації [20], а з іншого – на підвищену тромбогенність крові такої категорії хворих [13]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцинозу, залишаються гіпотетичними і можуть бути пов'язані з утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, запаленням,

посиленням агрегації Т, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації м'язових клітин. Гіперфібриногенемія є незалежним предиктором ІХС [15]. Взагалі, дослідження плазмового гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу у додіалізних хворих із ККС на додіалізному етапі ХХН (табл. 1). Аналізуючи динаміку показників АЧТЧ і протромбіну, логічно вважати, що активація згортання крові у додіалізних пацієнтів із кальцинозом серцевих клапанів відбувалась як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхами, причому першій ініціюється контактом крові з субендотелієм, а другий – надходженням у кров тканинної тромбопластину [19]. Дефіцит фібринолізу у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [10]. В основі зниження ФА за цих умов, найбільш імовірно, лежить дисбаланс активаторів (тканинний активатор плазміногену, активатор плазміногену урокиназного типу) і інгібіторів фібринолізу (інгібітор активаторів плазміногену першого типу) [16]. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітичної та антикоагулянтної систем [10], можна припустити, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну-III у додіалізних хворих із ККС, також буде зниженим, що, в свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому.

Очевидно, що порушення гемостазу у хворих із кальцинозом серцевих клапанів на додіалізному етапі ХХН посилюють зниження тромборезистентності ендотелію, гіперреактивність кров'яних пластинок і активність факторів згортання, пригнічення фібринолітичних функцій ендотелію, що у кінцевому підсумку сприяє розвитку атеротромбозу і, відповідно, гострих серцево-судинних подій. Дефект гемостазу, в т.ч. через механізми тромбоцитарного варіанту хронічного ДВЗ-синдрому [12], може бути фактором формування клапанної кальцифікації у додіалізних пацієнтів.

ВИСНОВКИ 1. Кальцифікація клапанів серця у хворих із додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок поєднується з суттєвими змінами в тромбоцитарній та плазмовій ланках гемостазу, що виявляється в активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, гіперкоагуляції та депресії фібринолітичної активності крові.

2. Наявність комплексу порушень системи гемостазу і, зокрема гіперреактивності кров'яних пластинок, націлює на необхідність застосування антитромбоцитарної терапії у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією, що й стане предметом наших подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М. : "Ньюдиамед-АО", 2001. – 296 с.
2. Взаимосвязь между активностью фибринолиза, показателями липидного состава крови и углеводного обмена / Л.А. Ратникова, В.А. Метельская, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2010. – Т.50, № 2. – С. 45-50.
3. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М. : Мед. лит., 2008. – 240 с.
4. Волков В.И. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты / В.И. Волков, О.Е. Запоровальная // Кровообіг і гемостаз. – 2003. – № 1 – С. 18-25.
5. Заїчко Н.В. Вплив навантаження тіолактоном гомоцистеїну на обмін аденозину у щурів: зв'язок з гіперактивністю тромбоцитів, корекція порушень його обміну вітамінно-мікроелементним комплексом / Н.В. Заїчко // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 59-66.
6. Кальциноз клапанного апарату серця, ремоделювання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І.Р. Мисула, М.І. Швед, О.Б. Сусла [та ін.] // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, № 4. – С. 128-131.
7. Клиническая лабораторная аналитика / под ред. В.В. Меньшикова. – Т. 3. – М. : Лабпресс, 2000. – 384 с.
8. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / [В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др.]; под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск, 1980. – 313 с.
9. Лапотников В.А. Возможности метода спонтанной агрегации тромбоцитов / В.А. Лапотников, Л.М. Хараш, А.П. Махнов // Военно-медицинский журнал. – 1982. – № 6. – С. 66-67.
10. Михеева Ю.С. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа / Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есейян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 72-75.
11. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П. Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // Физиологический журнал. – 1980. – Т. 26, № 2. – С. 282-283.
12. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічний червоний вовчак з використанням антиагрегантів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.20 "Шкірні та венеричні хвороби" / Мухаммед Анис Шамех. – Харків, 2001. – 19 с.
13. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеидемии / М.Ю. Жук, В.А. Метельская, Н.В. Перова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
14. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена системы гемостаза / Н.Т. Ватутин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинин [и др.] // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41-49.
15. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю.И. Рагино, В.А. Баум, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 9. – С. 4-8.
16. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией / И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 85-87.
17. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.26 "Фтизиатрия" / Е.В. Попов. – М., 2010. – 20 с.
18. Сусла О.Б. Особливості судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостаза у осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на хронічному гемодіалізі / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 89-92.
19. Черній В.І. Діагностичне значення змін функції ендотелію у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою / В.І. Черній, Р.І. Чернявський, Г.І. Ермілов // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 32-35.
20. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis / D. Torun, S. Sezer, M. Baltali [et al.] // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 221-226.
21. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 2089-2100.
22. Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation / E. Atalar, F. Ozmen, I. Haznedaroglu [et al.] // Int. J. Hematol. – 2002. – Vol. 76, № 2. – P. 192-195.
23. Jalal D.I. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease / D.I. Jalal, M. Chonhol, G. Targher // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 34-40.
24. Massive cerebral embolism originated from ruptured infective mitral annular calcification in a chronic hemodialysis patient / J. Nishida, T. Maeda, S. Yuda [et al.] // Echocardiography. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 107-108.
25. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy / A. Mataradzija, H. Resic, S. Rasic [et al.] // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 44-50.
26. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429-438.

Отримано 27.12.10

УДК 618.12-002-02:614.87

©Д.Е. Болтаєв, А.Д. Абдірімова

Хорезмський філіал Республіканського наукового центру екстреної медичної допомоги,
Республіка Узбекистан**АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА САЛЬПІНГІТИ Й ООФОРІТИ У ЖІНОК, ЯКІ ПОСТІЙНО
ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОМУ РЕГІОНІ**

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА САЛЬПІНГІТИ Й ООФОРІТИ У ЖІНОК, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВОМУ РЕГІОНІ – Метою роботи стало вивчення захворюваності на сальпінгіти й оофоріти серед жінок, які проживають в Хорезмській області за останні 6 років. Встановлено, що захворюваність на сальпінгіти і оофоріти в даному регіоні складає від 20,9 до 24,9 на 1 000 жінок, а це 1,88-1,98 % від загальної захворюваності всіх жінок, які постійно проживають у Хорезмській області. Жінки, які проживають в сільській місцевості, в 2,3-3,5 рази частіше хворіють на сальпінгіти й оофоріти, ніж міські.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САЛЬПИНГИТАМИ И ООФОРИТАМИ У ЖЕНЩИН ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНОМ РЕГИОНЕ – Целью стало изучение заболеваемости сальпингитами и оофоритами среди женщин, проживающих в Хорезмской области за последние 6 лет. Установлено, что заболеваемость сальпингитами и оофоритами в области составляет от 20,9 до 24,9 на 1 000 женщин, что составляет 1,88-1,98 % от общей заболеваемости всех женщин постоянно проживающих в Хорезмской области. Женщины, проживающие в сельской местности в 2,3 -3,5 раза чаще болеют сальпингитами и оофоритами, чем городские.

THE ANALYSIS OF SALPINGITIS AND OOTHECITIS DISEASES IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN, WHO CONTINUALLY LIVE IN ECOLOGICAL UNFAVOURABLE – The aim was to study salpingitis and oothecitis diseases in women who had lived in Khorazm region for the last 6 years. It was determined that salpingitis and oothecitis disease in the region compose from 20,9 to 24,9 among 1 000 women. In is 1,88-1,98 % from general sickness rate number of all the women who constantly live in Khorazm region. The women who live in the country side in 2,3 – 3,5 times are more frequently ill with salpingitis and oothecitis than the women living in towns.

Ключові слова: екологія, жінки, захворюваність, сільська місцевість, сальпінгіти, оофоріти.

Ключевые слова: экология, женщины, заболеваемость, сельская местность, сальпингиты, оофориты.

Key words: ecology, women, disease, country side, salpingitis, oothecitis.

ВСТУП Висихання Аральського моря стало не тільки екологічною, але і демографічною, соціально-медичною катастрофою для людей, які проживають в цьому регіоні. Екологічно несприятливі чинники негативно вплинули на здоров'я населення, насамперед на жінок і дітей. Спостерігається різке підвищення загальної захворюваності, зокрема запального генезу. На даний час доведено, що на організм людини в цілому і на імунну систему зокрема, негативно впливають водний, ґрунтовий, атмосферний і кліматичний чинники [3].

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) у жінок є складною, недостатньо вивченою проблемою, пов'язаною з серйозними медичними, соціальними і економічними втратами у всьому світі [6].

У РФ 60-65 % амбулаторних і 30 % стаціонарних гінекологічних хворих страждають саме від ЗЗОМТ [1]. Частота зустрічальності в світі – 1-2 % сексуально активних жінок.

За даними Н. Buchan et al. [5], пацієнтки із ЗЗОМТ в 10 разів частіше, ніж в популяції, страждають від хронічного больового синдрому, у них в 6 разів частіше діагностують ендометріоз, їх в 10 разів частіше оперують з приводу позаматкової вагітності.

Дослідження останніх років встановили, що після гострого гнійного сальпінгіту, що належить до ЗЗОМТ, 40 % пацієнток, які переохворіли, залишаються безплідними [7].

Визначення етіологічних агентів також має велике значення в практиці. В.І. Краснопольський і співав. [2] обстежували на атипову флору 35 хворих. Методом ІФА позитивний результат спостерігали в 74,3 % випадках, серед них частіше виявляли змішані інфекції, що складаються із хламідій, уреоплазм і мікоплазм. При мікробіологічних дослідженнях інших авторів позитивні результати виявлено в 62,9 % випадків, з них у 31,8 % – висіяно полімікробну мікрофлору і в 68,2 % – монокультуру мікроорганізмів [1].

З аналізу літератури видно, що проблема ЗЗОМТ, зокрема сальпінгітів і оофоритів, має велике практичне і теоретичне значення у медицині в всьому світі.

У зв'язку з цим метою дослідження стало вивчення і аналіз стаціонарної захворюваності на сальпінгіти і оофоріти серед жінок, що постійно проживають в Хорезмській області Республіки Узбекистан, яка належить до екологічно несприятливого регіону Південного Приаралля, протягом останніх 6 років.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для досягнення мети вивчено стаціонарну захворюваність жінок дітородного віку, за офіційними даними медичних центрів і документів органів охорони здоров'я Хорезмської області. Досліджували історії хвороб пацієнтів, звітну документацію, журнали реєстрації хворих і "Форму 12-Охор. здор." за 2004-2009 роки.

Крім того, використано загальноприйняті клінічні, лабораторно-інструментальні, мікробіологічні та імунологічні методи дослідження.

Для обробки отриманих матеріалів застосовували загальноприйняті математичні і статистичні методи дослідження. Всі матеріали статистично оброблено за Стьюдентом і Фішером на персональному комп'ютері.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Враховуючи важливість вивчення зв'язку загальної захворюваності з ЗЗОМТ, а також, перш ніж аналізувати отримані результати із захворюваності на сальпінгіти і оофоріти, ми вивчали загальну захворюваність серед жінок репродуктивного віку, що проживають в досліджуваному регіоні (табл. 1).

Таблиця 1. Показники загальної захворюваності населення Хорезмської області за останні 6 років, у %

Показники	Роки					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Сільське населення (від загальної кількості населення)	68,89	69,81	70,0	68,07	78,09	65,98
Міські жителі (від загальної кількості населення)	31,11	30,19	30,0	31,93	21,91	34,02
Жінки, що проживають в області (від загальної кількості населення)	48,69	49,33	50,0	49,64	51,66	50,18
Загальна захворюваність серед сільського населення	72,22	69,88	69,66	69,85	77,45	77,19
Загальна захворюваність серед жінок	51,87	51,39	51,09	52,69	51,44	54,01

Як видно з таблиці 1, сільське населення складає більше 2/3 населення області, що постійно проживає в цьому регіоні, і спостерігається тенденція до зростання. Наприклад, якщо в 2004 році сільське населення області склало 68,89 % від всього населення, то в 2008 році цей показник достовірно підвищився до 78,09 % ($p < 0,05$), тобто приріст склав 9,2 %. Але вже в 2009 році спостерігалось зниження цього параметра, що доходить до початкового рівня, – 65,98 % ($p < 0,05$). Відпо-

відно, відсоток міських жителів збільшився обернено пропорційно до показників сільських жителів. Відсоток жінок, що проживають в області за спостережуваний період, залишався в межах 48,69-51,66 %, достовірно не змінюючись статистично ($p > 0,05$).

Результати досліджень показують, що загальна захворюваність серед населення висока, значний відсоток складає сільське населення досліджуваного регіону (рис. 1).



Рис. 1. Захворюваність населення від місця проживання і статі у %.

Захворюваність серед сільського населення склала в 2004 році 72,22 % від загальної захворюваності і мала тенденцію до зниження, але в 2008 році цей показник піднявся до 77,45 %, практично залишаючись на тому ж рівні в 2009 році ($p < 0,05$).

Серед жінок показники загальної захворюваності в період вивчення залишалися стабільними, з незначним зниженням із 51,87 % в 2004 році до 51,44 % в 2008 році ($p > 0,05$) і деяким підвищенням в 2009 році. Виявлена висока захворюваність, мабуть, є наслідком негативного впливу екологічно несприятливих чинників на організм, зокрема діяльності імунної системи людей, що постійно проживають в цьому регіоні.

Захворюваність на сальпінгіти й оофорити серед жінок репродуктивного віку досліджуваного регіону в період спостереження трималася на стабільному рівні. Якщо в 2004 році зареєстровано 14 584 захворювань, що складає 1,88 % від загальної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, то в 2005 році цей показник збільшився незначно – до 14 778 (1,92 %). У 2006-2007 роках намітилася тенденція до збільшення захворюваності, відповідно до 16 528 (1,96 %) і 17 142 (1,98 %).

У 2008 і 2009 роках показник захворюваності дещо знизився (відповідно до 16 416 – 1,91 % і 15 384 – 1,76 %), але результати статистично не значущі ($p > 0,05$).

Найнаочніше зміни захворюваності на сальпінгіти й оофорити серед жінок репродуктивного віку досліджуваного регіону видно при аналізі захворюваності на 1 000 жінок (табл. 2). Показники захворюваності змінювалися від 20,9 на 1 000 жінок в 2005 році до 24,9 на 1000 жінок в 2007 році. Найнижчий показник був в 2009 році – 19,5 на 1 000 жінок.

Достовірну різницю у вивчених показниках виявлено при аналізі захворюваності на сальпінгіти й оофорити у жінок репродуктивного віку залежно від місця проживання (рис. 2).

Як видно з рисунка 2, жінки, що постійно проживають у сільській місцевості і хворі на сальпінгіти й оофорити, хворіють в 2,3-3,5 раза частіше, ніж міські жінки ($p < 0,001$), особливо це спостерігалось в 2009 році (у 4,5 раза – $p < 0,001$).

Мабуть, причинами є екологічні (підвищена мінералізація води, забруднення атмосферного повітря, різкоконтинентальний клімат та ін.), ме-

Таблиця 2. Порівняльні показники захворюваності на сальпінгіти й оофорити залежно від місця проживання (на 1 000 жінок)

Показники	Роки					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Загальна захворюваність серед жінок (на 1 000 жінок)	1119,1	1092,4	1178,5	1254,6	1181,9	1108,9
Захворюваність на сальпінгіти й оофорити (на 1 000 жінок)	21,1	20,9	23,1	24,9	22,6	19,5
Серед сільських жінок, у %	70,0	71,0	70,0	70,0	77,6	81,8
Серед міських жінок, у %	30,0	29,0	30,0	30,0	22,4	18,2

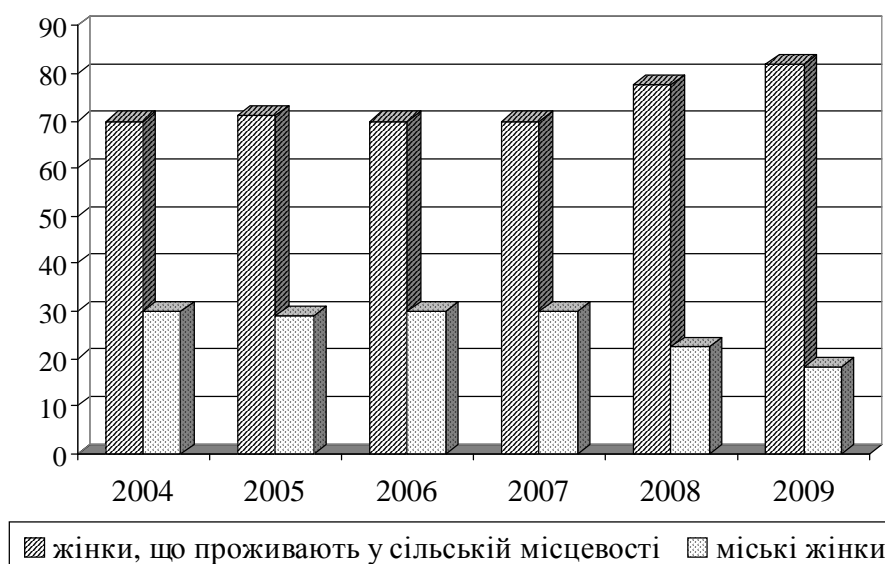


Рис. 2. Захворюваність на сальпінгіти й оофорити в жінок залежно від місця проживання, у %.

дичні (зниження показників специфічних і неспецифічних чинників захисту і місцевого імунітету, порушення мікробіоценозу основних біотопів організму, наявність фонових і екстрагенітальних захворювань тощо), медико-соціальні (низька медико-санітарна культура, невчасне звернення за медичною допомогою, висока народжуваність та ін.) чинники.

Проведене раніше дослідження [3, 4] встановило зниження чинників загальної і місцевої резистентності організму, особливо місцевого імунітету і нормальної мікрофлори генітального тракту жінок.

Наші порівняльні дослідження також довели достовірне зменшення вищезгаданих чинників у здорових і хворих на ЗЗОМТ жінок репродуктивного віку, що проживають в екологічно несприятливому регіоні ($p < 0,05$). Встановлено, що дисбіоз генітального тракту жінок репродуктивного віку супроводжується зниженням чинників місцевого імунітету, що призводить до кількісного збільшення патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів в даному біотопі. До того ж виявлено, що зміна деяких біологічних властивостей цих мікроорганізмів призводить до появи вірулентних і антибіотикорезистентних штамів.

Мабуть, ці факти також мають велике значення при збільшенні захворюваності на ЗЗОМТ (сальпінгіти й оофорити). Враховуючи ці факти, важли-

вим є продовження наукових досліджень із вивчення взаємозв'язку між збільшенням захворюваності на сальпінгіти й оофорити і станом мікробіоценозу, а також зниженими чинниками місцевого імунітету у жінок, що проживають в сільській місцевості досліджуваного регіону.

ВИСНОВКИ 1. Загальна захворюваність серед сільського населення і жінок, що проживають в екологічно несприятливому регіоні (Хорезмська область), має тенденцію до збільшення за останні роки (2004-2008 рр.), з достовірним зниженням до 65,98 % в 2009 році.

2. Захворюваність на сальпінгіти й оофорити серед жінок репродуктивного віку, що проживають в екологічно несприятливому регіоні, складає 20,9-24,9 на 1 000 жінок, що дорівнює 1,88-1,98 % від загальної захворюваності всіх жінок, що постійно проживають у вивченому регіоні.

3. Жінки репродуктивного віку, що проживають в сільській місцевості, в 2,3-3,5 рази частіше хворіють на сальпінгіти й оофорити, ніж міські жителі досліджуваного регіону ($p < 0,001$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буянова С.Н. Антибактериальная терапия в гинекологии / С. Н. Буянова, Н.А. Щукина // Фарматека, Россия. – 2002. – № 2 (65). – С. 68-72.
2. Краснополяский В.И. Гнойная гинекология (практическое руководство) / В.И. Краснополяский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина – М: Медпресс. – 2001. – 282 с.

3. Об изменении факторов неспецифической защиты генитального тракта у беременных / Н.А. Нуралиев, Г.С. Матназарова, Г.В. Туйчиева [и соавт.] // Самарский медицинский журнал. – Россия, 2002. – № 5-6. – С. 70-71.

4. Самандарова Б.С. Содержание иммуноглобулинов и взаимосвязь между выявляемостью микроорганизмов в грудном молоке кормящих женщин / Б.С. Самандарова // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2005. – № 4. – С. 121-122.

5. Buchan H. Morbidity following pelvic inflammatory disease / H. Buchan, M. Vessey, M. Goldarce // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 100. – № 6. – P. 558-562.

6. Velebie P. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States / P. Velebie, P.A. Wingo, Z. Xia. // J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 86 (5). – P. 764-769.

7. Wolner-Hansen P. Atypical pelvic inflammatory disease: acute, chronic, or subclinical upper genital tract infection in women / P. Wolner-Hansen, N.B. Kiviat, K.K. Holmes // Sexually Transmitted Diseases 2nd ed. New York: McCraw-Hill, 1990. – P. 614-620.

Отримано 18.01.11

СУЧАСІ АСПЕКТИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІНСУЛЬТАМИ

СУЧАСІ АСПЕКТИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З ІНСУЛЬТАМИ – Інсульт є однією з основних медико-соціальних проблем, оскільки посідає друге місце серед причин смертності і перше серед стійкої втрати працездатності в усіх країнах світу та в Україні. У роботі розглянуто організацію надання медичної допомоги хворим з інсультами в областях України та визначено, що ефективною є етапна модель надання допомоги при інсульті, яка включає термінове транспортування хворого в спеціалізоване інсультне відділення, або у разі потреби – в інсультний центр, проведення діагностики та лікування згідно із затвердженими протоколами з наступним переведенням до відділення нейрореабілітації.

СУЧАСНЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТАМИ – Инсульт является одной из основных медико-социальных проблем, поскольку занимает второе место среди причин смертности и первое – среди причин стойкой утраты трудоспособности во всех странах мира и в Украине. В работе рассмотрена организация оказания помощи больным с инсультами в областях Украины и установлено, что эффективной является этапная модель оказания помощи при инсульте, которая предусматривает срочную транспортировку больного с инсультом в специализированное инсультное отделение, проведение диагностики и лечения согласно утвержденным протоколам с последующим переводом в отделение нейрореабилитации.

MODERN ASPECTS OF PROVIDING OF MEDICAL CARE IN PATIENTS WITH STROKES – Stroke is one of the basic medical-social problems as it takes the second place among the reasons of death rate and the first – among the reasons of disability worldwide and in Ukraine. In the work it is considered the organisation of rendering assistance in patients with strokes in regions of Ukraine, and it is established that effective is the stage care rendering assistance model at a stroke which provides urgent transportation of the patient with a stroke in a specialised stroke unit, diagnostics and treatment carrying out according to the confirmed reports with the subsequent transfer in neurorehabilitation department.

Ключові слова: цереброваскулярні хвороби, інсульт, надання медичної допомоги хворим з інсультами.

Ключевые слова: цереброваскулярные болезни, инсульт, оказание медицинской помощи больным с инсультами.

Key words: cerebrovascular illnesses, a stroke, rendering of medical aid by the patient with a stroke.

ВСТУП Революційні зміни у діагностиці та лікуванні інсульту в останні десятиріччя суттєво вплинули на стратегію надання допомоги хворим із гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК). Бездіяльність, що виправдовувалась відсутністю ефективного лікування, змінилась на час активних дій, тепер інсульт вважається одним із найважливіших невідкладних станів у неврології [8, 10, 13].

Система надання допомоги хворим з інсультом у різних країнах світу має свої особливості, але загальна концепція організації медичної допомоги базується на рекомендаціях Європейської інсультної організації, Хельсінгборгської декларації, основа яких – створення інсультних відділень (ІВ) [12].

Основним висновком, опублікованого у 2002 р. Кокрейновського мета-аналізу було те, що пози-

тивні показники лікування хворих в ІВ розповсюджуються на всі групи хворих, незалежно від віку, статі, типу інсульту, ступеня тяжкості неврологічних ушкоджень [15]. Дослідження у багатьох країнах світу достовірно підтвердили, що лікування пацієнтів у спеціалізованих відділеннях сприяє зниженню частоти ускладнень, лікарняної та позагоспітальної летальності, покращанню функціонального стану хворих, зменшенню інвалідизації [9, 14, 16, 17].

За даними Kaste et al., 23 % витрат на лікування хворих з інсультом припадають на перший рік, однак витрати, які доводяться на гострий період, становлять лише 14 % від загальної вартості лікування з моменту розвитку інсульту та до смерті хворого. Таким чином, якщо адекватна допомога в гострому періоді не надається через недостатнє фінансування, то суспільство має значно суттєвіші збитки у наступні роки лікування хворого [11].

За даними вітчизняних літературних джерел, надзвичайно актуальна проблема цереброваскулярних захворювань в Україні, адже протягом декількох десятиліть смертність від судинно-мозкових порушень займає друге місце у структурі загальної смертності. Широка розповсюдженість, висока смертність та інвалідизація населення внаслідок інсультів ставлять їх діагностику, профілактику та лікування в один ряд з найбільш актуальними медико-соціальними проблемами [1, 3, 5, 6].

На думку авторів, висока захворюваність та смертність внаслідок гострої цереброваскулярної патології в Україні зумовлена недосконалістю системи надання допомоги хворим з інсультом. Поряд з тим, що вирішальне значення у зниженні захворюваності та смертності внаслідок інсульту належить первинній профілактиці, суттєвий ефект дає оптимізація системи надання допомоги хворим із ГПМК, введення стандартів діагностики та лікування хворих з цією патологією, включаючи реабілітаційні заходи та профілактику повторних інсультів [2, 3, 7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ На етапі дослідження стану цереброваскулярних хвороб в Україні використано матеріали відомчої звітності МОЗ України, обласних інформаційно-аналітичних центрів медичної статистики ф. № С-8, ф. № 12, ф. № 20.

Для отримання інформації про надання медичної допомоги хворим з інсультами проаналізовано звіти управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій про стан виконання заходів щодо реалізації "Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань" № 761 та звіти позаштатних спеціалістів 22 областей, АР Крим, м. Києва та м. Севастополя згідно із запитом до них щодо організації надання допомоги хворим з інсульта-

ми в областях України, звіти про стан виконання заходів щодо профілактики та лікування цереброваскулярних захворювань у м. Запоріжжі за 2006-2009 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Метою дослідження стало проведення аналізу існуючої системи надання спеціалізованої допомоги хворим із гострою цереброваскулярною патологією у регіонах України.

Для оцінки системи спеціалізованої медичної допомоги хворим із гострими цереброваскулярними порушеннями виділено наступні критерії: кількість нейросудинних ліжок на 10 тис. дорослого населення; наявність інсультних відділень (ІВ) або інсультних центрів у області; рівень госпіталізації пацієнтів з інсультом до спеціалізованих відділень, рівень госпіталізації у межах терапевтичного вікна (3 год), лікарняна летальність у спеціалізованих відділеннях; відсоток хворих з інсультом, яким було проведено КТ (комп'ютерна томографія); проведення хворим з ішемічним інсультом тромболізу; наявність центрів (відділень) реабілітації для пацієнтів, що перенесли інсульт.

Нейросудинні ліжка входять у склад відділень цереброваскулярної патології, де проводять лікування хворих із гострими та хронічними цереброваскулярними порушеннями, та інсультних відділень або центрів, де допомогу надають тільки хворим із ГПМК.

Наявність та кількість інсультних відділень у регіоні є критерієм оцінки якості медичної допомоги у провідних країнах світу. Функціонування такого відділення зумовлює проведення висококваліфікованої діагностики та лікування пацієнтів з інсультом.

Концепція "час-мозок" – одна з найважливіших у тактиці лікування інсульту, тому госпіталізація хворого у межах терапевтичного вікна до профільного стаціонару – важливий показник якості медичної допомоги.

Кількість проведених тромболізісів хворим з ішемічним інсультом в Україні за період 2008 р. незначна, але його виконання потребує спеціалізованої підготовки фахівців, госпіталізацію хворого до стаціонару у межах терапевтичного вікна, проведення КТ в перші години перебування пацієнта в стаціонарі, наявність у лікувальному закладі препаратів для проведення тромболізу, максимального виважений відбір пацієнтів, тому проведення медикаментозної реканалізації при ішемічному інсульті свідчить про високий рівень надання спеціалізованої допомоги.

Аналіз системи надання допомоги при інсульті в областях України за 2008 р. дозволив зробити наступні висновки: медичну допомогу пацієнтам із гострою цереброваскулярною патологією надавали переважно в неврологічних стаціонарах або відділеннях цереброваскулярної патології. Кількість нейросудинних ліжок на 10 тис. дорослого населення коливалась від 0,19 (Одеська область) до 1,94 (Волинська область).

Інсультні відділення, або центри створені в 17 областях країни. Переважна їх більшість функціо-

нує на базі багатопрофільних лікувальних закладів у обласних центрах; мережу спеціалізованих відділень в районних центрах на момент дослідження було створено в Донецькій та Дніпропетровській областях. Кількість ліжок у ІВ різних регіонів коливалась від 15 до 60. Більшість спеціалізованих відділень забезпечено нейровізуалізаційною апаратурою, але екстрене виконання КТ, або цілодобове функціонування апаратів налагоджено лише в окремих клініках регіонів країни. Відділення реабілітації для хворих, що перенесли інсульт, створено в 16 областях України.

Рівень госпіталізації хворих з інсультом до профільних відділень коливався від 17 % (Одеська область) до 95 % (Донецька область). Госпіталізація у межах терапевтичного вікна – від 4 % (Житомирська, Івано-Франківська, Хмельницька області) до 27 % (Донецька область). Відсоток хворих з інсультом, яким було проведено КТ, був у межах від 30 % (Полтавська область) до 92 % (Волинська область). Лікарняна летальність у спеціалізованих відділеннях коливалась від 2,4 % (Донецька область) до 28 % (м. Севастополь). Тромболізіс хворим з ішемічним інсультом у 2008 р. проводили в 12 областях країни.

На період 2008 р. медичну допомогу хворим з інсультами задовільно надавали у Вінницькій, Волинській, Дніпропетровській, Донецькій, Тернопільській, Харківській областях. У цих регіонах кількість нейросудинних ліжок на 10 тис. дорослого населення коливалась від 0,74 до 1,94. Наряду з відділеннями цереброваскулярної патології створені інсультні відділення або інсультні центри, забезпечені необхідною нейровізуалізаційною апаратурою та штатом кваліфікованих спеціалістів.

Госпіталізація пацієнтів із ГПМК до профільних стаціонарів становила 43-73 % від загальної кількості усіх хворих з інсультом. Від 63 % до 94 % пацієнтів було госпіталізовано у першу добу з моменту виникнення захворювання. Рівень госпіталізації у межах терапевтичного вікна – від 14 % до 27 %. Лікарняна летальність коливалась від 2,4 % до 12 %. У всіх 6 регіонах створено відділення реабілітації для пацієнтів, що перенесли інсульт.

Серед вищезазначених областей виділяють Донецьку, Волинську, Дніпропетровську та Харківську з найбільш відповідним рівнем організації медичної допомоги, а саме достатньою кількістю ліжок для надання спеціалізованої допомоги, функціонуванням інсультних центрів та міжрайонних або міських інсультних відділень, низькою лікарняною летальністю, високим відсотком госпіталізації пацієнтів до профільних стаціонарів, активним впровадженням передових медичних технологій.

У Житомирській, Запорізькій, Полтавській, Закарпатській, Миколаївській, Львівській, Сумській, Івано-Франківській, Черкаській, Чернівецькій, Чернігівській областях та м. Києві виявлено недоліки в організації надання допомоги хворим з інсультами. У Полтавській та Чернівецькій областях відсутні ІВ. Не достатньо спеціалізованих ліжок для пацієнтів з інсультом у Житомирській (0,38 на

10 тис. дорослого населення), Полтавській (0,36), Львівській (0,34) областях.

Частково забезпечена можливість проведення КТ у гострому періоді інсульту в профільних відділеннях Миколаївської, Сумської, Черкаської та Чернівецької областей. Висока госпітальна летальність у спеціалізованих клініках Миколаївської (14,5 %), Чернівецької (17 %) та Чернігівської (16 %) областей.

Тромболізіс у 2008 р. не проводили хворим з ішемічним інсультом у Житомирській, Полтавській, Сумській, Черкаській, Чернівецькій та Чернігівській областях.

Відсутні відділення реабілітації для хворих, що перенесли інсульт, у Закарпатській, Полтавській, Львівській, Чернівецькій та Чернігівській областях.

В АР Крим, Кіровоградській, Луганській, Одеській, Рівненській, Хмельницькій областях та м. Севастополі організація надання допомоги хворим з інсультом не задовільна. Недостатньою є кількість нейросудинних ліжок в АР Крим (0,37 на 10 тис. дорослого населення), Одеській (0,19) та Хмельницькій (0,46) областях. У Луганській, Рівненській областях допомогу хворим з інсультом надавали у неврологічних відділеннях. ІВ відсутні у всіх вищезазначених регіонах, окрім Одеської області. Низький рівень госпіталізації пацієнтів із ГПМК до профільних відділень був в АР Крим (35 %), Одеській (17 %), Рівненській (25 %), Хмельницькій (24 %) областях. Високу лікарняну летальність зафіксовано у Кіровоградській (13,6 %), Рівненській (26 %) областях та м. Севастополь (28 %).

Тромболізіс хворим з ішемічним інсультом у вищезазначених регіонах протягом 2008 р. не проводили.

Відсутні відділення нейрореабілітації у Луганській, Рівненській областях.

Аналіз системи надання допомоги хворим з інсультами та динаміка епідеміологічних показників цереброваскулярних хвороб в Україні продемонстрували, що функціонування етапної моделі медичної допомоги, яка включає транспортування хворого з інсультом швидкою допомогою у спеціалізоване інсультне відділення, де проводять діагностику та лікування згідно з затвердженими протоколами з послідувочою реабілітацією пацієнта, привело до зниження або стабілізації смертності внаслідок інсультів в областях, де паралельно з обласними інсультними центрами допомоги хворим надавали в мікрайонних або міських інсультних відділеннях. Наприклад, в 2009 р. порівняно з 2005 р. у Волинській області смертність внаслідок інсультів (всі форми) зменшилась на 15 % (від 90,7 на 100 тис. дорослого населення до 76,5), у Дніпропетровській – на 15 % (від 108,7 до 91,5), Донецькій – на 7 % (від 90,3 на 100 тис. дорослого населення до 83,8).

Оптимальна система надання допомоги хворим з інсультом створена в м. Запоріжжі, де на базі МКЛ № 6 організовано міський ангіоневрологічний центр та впроваджено модель етапності, яку зараз активно використовують у країнах Європи.

Надання медичної допомоги складається із наступних етапів:

– профілактичного, що включає догоспітальний етап (поліклінічний міський консультативний кабінет ЦВЗ) та госпітальний (20 спеціалізованих ліжок);

– лікувального, що складається з догоспітальної допомоги бригадами швидкої медичної допомоги та госпітальної (відділення інсультне на 60 ліжок та нейрореанімації на 10 ліжок);

– реабілітаційного, який включає відновлювальну терапію у відділенні нейрореабілітації, поліклінічному відділенні реабілітації та реабілітаційне відділення в санаторії;

– диспансерного, основна мета якого – вторинна профілактика інсульту та лікування ЦВХ у невролога місцевої поліклініки [4].

Етапна модель надання медичної допомоги при інсульті постійно вдосконалюється. Згідно з Європейськими рекомендаціями щодо ведення хворих з інсультами, було впроваджено скорочення терміну догоспітального періоду до 1-3 год, проведення КТ протягом першої години перебування пацієнта в спеціалізованому відділенні; активне застосування методу медикаментозної реканалізації (тромболізісу) при ішемічному інсульті; ранню реабілітацію хворих, що перенесли інсульт.

Для удосконалення надання медичної допомоги на догоспітальному етапі застосовано модель інформаційного забезпечення населення, лікарів швидкої медичної допомоги та лікарів різних спеціальностей про основні ризики, симптоми інсульту та алгоритм дій при виникненні ГПМК.

У результаті впровадження оптимізації етапної моделі надання допомоги при інсульті в 2009 р. порівняно з 2006 р. збільшилась кількість пацієнтів з інсультом, госпіталізованих до ангіоневрологічного центру на 13 % та було госпіталізовано 81 % від загальної кількості хворих з інсультом. В межах терапевтичного вікна у ІВ у 2009 р. прийнято 55 % хворих з інсультом, у першу годину перебування в стаціонарі КТ проведено 51 % пацієнту, метод тромболізісу застосовано у 10 хворих з ішемічним інсультом, лікарняна летальність знизилась з 23 % до 16 %, скоротилась тривалість перебування хворого в стаціонарі на 20 %. Серед хворих, пролікованих у ранньому реабілітаційному періоді, зріс відсоток пацієнтів з мінімальними наслідками інсульту з 4,9 % до 10,3 %, зменшився відсоток хворих із глибокими неврологічними порушеннями з 15 % до 9,6 %.

Проаналізувавши статистичні показники інсульту в області та м. Запоріжжі, встановлено, що у 2009 році захворюваність на інсульт в області становила 309,9 на 100 тис. дорослого населення, а в м. Запоріжжі – 243,4, смертність – 116,6 на 100 тис. дорослого населення та 66,2 відповідно. Отже, завдяки дієвій системі надання допомоги хворим з інсультами, смертність внаслідок цього в м. Запоріжжі майже в 2 рази нижча, ніж у області та значно нижча від загальнодержавних показників (86,1 на 100 тис. дорослого населення).

ВИСНОВКИ 1. В областях України спеціалізовану допомогу хворим на інсульт надають переважно у відділеннях цереброваскулярної патології та

загальних неврологічних відділеннях. У 2008 р. інсультні відділення функціонували у 16 областях країни. Відмічається тенденція до централізації спеціалізованої допомоги. Діючі інсультні центри та відділення розташовані в основному у обласних центрах і не охоплюють медичною допомогою усе населення області.

2. Впровадження застосування тромболізу при ішемічному інсульті в областях країни відбувається повільно із-за пізньої госпіталізації хворих до інсультних відділень, відсутності апаратів КТ у профільних відділеннях, або несвоєчасного проведення нейровізуалізації, економічних чинників. У 2008 р. тромболітичну терапію проводили у 12 областях країни. Відділення реабілітації функціонували у 16 областях країни.

4. При аналізі епідеміологічних показників ЦВХ та системи надання медичної допомоги при інсульті встановлено, що зниження рівнів смертності внаслідок інсульту відбулась у регіонах, де впроваджена етапна модель надання допомоги при інсульті, яка включає термінове транспортування хворого в спеціалізоване інсультне відділення, проведення діагностики та лікування згідно із затвердженими протоколами з наступним переведенням до відділення нейрореабілітації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнар. неврол. журнал. – 2006. – № 3 (7). – С. 9 -13.
2. Гуляев Д.В. Об организации борьбы с инсультом / Д.В. Гуляев, О.Э. Петренко, М.В. Гуляева // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 1. – С. 8 - 22.
3. Демографія і стан здоров'я народу України / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко та ін.]. – К., 2010. – 142 с.
4. Козелкин А.А. Современные аспекты этапной помощи больным с мозговыми инсультами // А.А. Козелкин, А.В. Ревенько,

С.А. Козелкина [и др.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2006. – № 2 (10). – С. 57 - 60.

5. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева, І.В. Здесенко // Запороз. мед. журнал. – 2006. – № 5. – С. 69 - 71.

6. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / М.К. Хобзей, М.О. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 3 - 4.

7. Яворская В.А. Менеджмент в остром периоде инсульта: ключевые элементы эффективности / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, В.В. Хвисько // Практична ангіологія. – 2008. – № 1/1. – С. 24 - 26.

8. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European stroke care inventory / M. Brainin, N. Bornstein, G. Boysen, V. Demarin // Eur. J. Neurol. – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 5 - 10.

9. Diez-Tejedor E. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? / E. Diez-Tejedor, B. Fuentes // Cerebrovasc. Dis. – 2001. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 31 - 39.

10. Executive Committee of the European stroke initiative. Facilities available in European hospitals treating stroke patients / D. Leys, E.B. Ringelstein, M. Kaste, W. Hacke // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 11. – P. 2985 - 2991.

11. Kaste M. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies / M. Kaste, R. Fogelholm, A. Rissanen // Public Health. – 1998. – Vol. 112, № 2. – P. 103 - 112.

12. Kjellstrom T. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies / T. Kjellstrom, B. Norving, A. Shatchkute // Cerebrovasc Dis. – 2007. – Vol. 23, № 2 - 3. – P. 231 -241.

13. Rudd A.G. Health policy and outcome research in stroke / A.G. Rudd, D.B. Matchar // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 397 -400.

14. Seenan P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies / P. Seenan, M. Long, P. Langhorne // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 1886 - 1892.

15. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. – 2002. – CD000197.

16. Stroke unit versus neurology ward – a before and after study / Y. Krespi, M.E. Gurol, O. Coban [et al.] // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250, № 11. – P. 1363 - 1369.

17. The organization of health care for stroke. The stroke units make the difference / P. Barreiro Tella, E. Diez Tejedor, A. Frank Garcia [et al.] // Rev. Neurol. – 2001. – Vol. 32. – P. 101 - 106.

Отримано 05.01.11

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ – Обстежено 130 дітей віком від 6 до 14 років, хворих на гостру позалікарняну пневмонію. Встановлено підвищення рівня показників ендогенної інтоксикації, перекисного окиснення ліпідів та зниження активності антиоксидантної системи. Встановлено позитивний ефект застосування кверцетину на перебіг гострої позалікарняної пневмонії у дітей.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ – Обследовано 130 детей в возрасте от 6 до 14 лет, больных острой внебольничной пневмонией. Установлено повышение уровня показателей эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы. Установлен позитивный эффект применения кверцетина на ход острой внебольничной пневмонии у детей.

CLINICAL AND NOSOTROPIC GROUND OF APPLICATION OF QUERCETIN IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE EXTRAHOSPITAL PNEUMONIA – There were examined 130 children in age from 6 to 14 years, ill on acute extrahospital pneumonia. The increase of indic level of endogenous intoxication, lipid peroxidation and decline of activity of the antioxidant system have been set. The positive effect of application of Quercetin has been set on process of acute extrahospital pneumonia for children.

Ключові слова: пневмонія, діти, ендогенна інтоксикація, перекисне окиснення ліпідів, кверцетин.

Ключевые слова: пневмония, дети, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, кверцетин.

Key words: pneumonia, children, endogenous intoxication, lipid peroxidation, Quercetin.

ВСТУП Пневмонія є найчастішою причиною смерті дітей серед інфекційних захворювань, яке забирає щороку близько 3 мільйонів життів. Щороку приблизно 150 мільйонів дітей у світі хворіють на пневмонію [14, 15].

За даними ВООЗ, пневмонія займає 4 місце у структурі причин смертності. На амбулаторних етапах лікування смертність не перевищує 1 %, тоді як у госпіталізованих хворих вона зростає до 5 %, а у хворих, що потребують інтенсивної терапії, – до 20-30 %. Показник летальності від пневмонії серед дитячого населення України в середньому дорівнює 13,1 на 10 тис. дітей [3, 6, 7, 8, 11, 15].

Незважаючи на великі досягнення у вивченні та розробці протоколів лікування пневмонії у дітей, смертність від даної патології все ж залишається досить високою, особливо у дітей раннього віку. Очевидно, однією із причин недостатньої ефективності лікування є відсутність комплексного підходу до патогенетичного лікування з урахуванням усіх ланок розвитку патологічного процесу.

За останні роки все більше уваги приділяється синдрому ендогенної інтоксикації, що відіграє значну роль у виникненні та патогенезі багатьох соматичних захворювань і є неспецифічною реакцією

макроорганізму на вплив різних патогенних факторів. Ендогенна інтоксикація при відсутності корекції веде до виснаження морфофункціональних можливостей організму, порушення імунного статусу, глибоких порушень гомеостазу, що може призвести до зриву компенсаторних механізмів у дитини [1, 4, 5]. При гострій пневмонії у дітей, як і при інших патологічних станах, ендотоксикоз у поєднанні із гіпоксією викликає глибокі розлади функціонально-адаптаційних процесів у багатьох органах і системах. Виділення при цьому великої кількості біологічно активних речовин впливає токсично як на систему крові, так і на інші органи і системи [9].

Метою нашої роботи стало вивчення стану ендогенної інтоксикації у дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію, та дослідити можливість використання кверцетину для корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу клінічного дослідження покладено аналіз комплексного обстеження 170 хворих дітей віком від 6 до 14 років. Середній вік обстежених дітей складав $(9,6 \pm 2,6)$ років. Серед них 83 (48 %) хлопчиків та 89 (52 %) дівчаток. Клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження дітей, хворих на гостру пневмонію, проводили відповідно до критеріїв діагностики пневмонії згідно з Наказом МОЗ № 18 від 13.01.2005 р. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія".

Крім загальноприйнятих методів обстеження досліджувалась активність ендогенної інтоксикації. З цією метою проводили скринінгове визначення середньо-молекулярних пептидів (СМП) у плазмі крові за методикою Н.І. Габріелян, В.П. Ліпатової (1984) в модифікації С.С. Киреева та співавт. (1990) [2, 5] та сорбційної здатності мембран еритроцитів за методикою А.А. Тогайбаєва (1988) [12], що характеризує сумісний токсичний вплив середньо-молекулярних пептидів та продуктів перекисного окиснення ліпідів на мембрани еритроцитів. Процес перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду (І.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвілі, 1977) [10]. Стан антиоксидантної системи визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах шляхом оцінки швидкості відновлення нітро-синього тетразолію в неензиматичній системі феназин-метасульфату і НАД-Н (С. Чевари и соавт. (1985)) [13].

Обстеження проводили в перший день при госпіталізації хворих у стаціонар та у день виписки.

Контрольну групу склали 35 дітей аналогічного віку, без наявності соматичної патології та запальних захворювань.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою статистичних функцій програм "Microsoft Office Excel 2007" та "STATISTICA 6.0" на персональному комп'ютері, застосовуючи варіа-

ційно-статистичний метод аналізу, критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстежено 128 дітей віком від 6 до 14 років, що перебували на лікуванні в пульмонологічному, хірургічному, діагностичному та поліклінічному відділеннях Тернопільської обласної дитячої клінічної комунальної лікарні протягом 2007-2009 років з приводу позалікарняної пневмонії. Середній вік обстежених дітей складав $(9,6 \pm 2,6)$ років. Серед них 83 (48 %) хлопчиків та 89 (52 %) дівчаток.

Тяжкість захворювання визначали за критеріями Британської Торакальної Асоціації (BTS, 2002), де враховували наявність лихоманки, тахіпное, задишки, кашлю, головного болю, болю в грудній клітці та животі, порушень мікроциркуляції та наявності ускладнень.

Усіх дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію, було поділено на дві рівні групи по 64 дитини рівних за віком та статтю. Кожна група складалась із 32 дітей з тяжким перебігом та 32 хворих із перебігом пневмонії середньої тяжкості. І група отримувала стандартну схему лікування згідно з протоко-

лами надання медичної допомоги. ІІ група, окрім загальноприйнятої терапії, отримувала препарат "Кверцетин" (Борщагівський ХФЗ, Україна) всередину у дозі 0,4 мг/кг тричі на день за півгодини до їди.

В усіх групах при госпіталізації у стаціонар відмічали збільшення рівня у крові СМП та сорбційної здатності мембран еритроцитів, особливо у групі дітей із тяжким перебігом пневмонії. Отримані результати подано у таблиці 1.

Після лікування рівень середньомолекулярних пептидів та сорбційної здатності мембран еритроцитів знизився, та все ж не досягав контрольних показників.

Аналогічні зміни встановлено при дослідженні рівня малонового діальдегіду та активності супероксиддисмутази. Відповідно при госпіталізації відмічали підвищення вмісту малонового діальдегіду та знижувалась активність СОД (табл. 2).

При додаванні до лікування препарату "Кверцетин" всередину у дозі 0,4 мг/кг тричі на добу за півгодини до їди, після лікування відмічали зниження показників ендогенної інтоксикації та підвищення рівня СОД більш виражене, ніж при застосуванні стандартної схеми лікування (рис. 1, 2).

Таблиця 1. Рівень показників ендогенної інтоксикації у дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію, у дітей із стандартною схемою лікування

Групи обстежених дітей	Рівень у крові середньомолекулярних пептидів				Сорбційна здатність мембран еритроцитів		Достовірність
	СМП 254, од.		СМП 280, од.		СЗМЕ, %		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Перебіг середньої тяжкості, n=32	524,61±11,24	392,77±9,63	241,88±6,97	195,49±8,79	56,11±1,99	40,22±2,04	P<0,05 порівняно з контролем та між групами
Тяжкий перебіг, n=32	689,62±13,81	481,94±9,65	378,47±9,4	212,23±8,23	84,52±4,01	46,17±1,46	P<0,05 порівняно з контролем та між групами
Здорові діти, n=35	292,51±6,15		132,2±6,54		27,32±2,05		

Таблиця 2. Рівень показників перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи у дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію

Групи обстежених дітей	Рівень у крові малонового діальдегіду, нмоль/мл		Активність СОД, од.		Достовірність
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Перебіг середньої тяжкості, n=32	5,65±0,12	4,05±0,12	43,27±1,39	50,55±1,80	P<0,05 порівняно з контролем та між групами
Тяжкий перебіг, n=32	8,11±0,20	5,36±0,09	32,79±1,49	44,92±1,11	P<0,05 порівняно з контролем та між групами
Здорові діти, n=35	2,81±0,10		68,76±1,62		

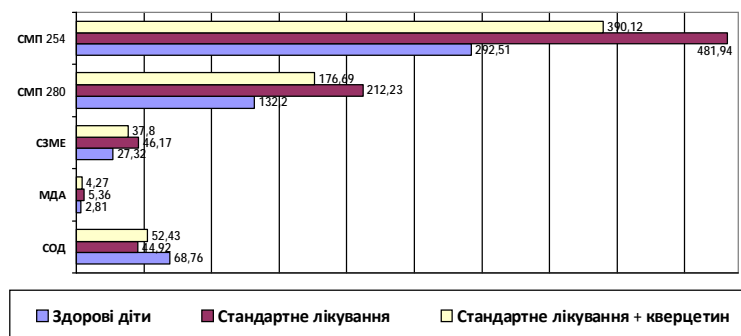


Рис. 1. Динаміка результатів стандартного лікування гострої позалікарняної пневмонії у дітей та при включенні в схему лікування препарату "Кверцетин" у групі із тяжким перебігом пневмонії.

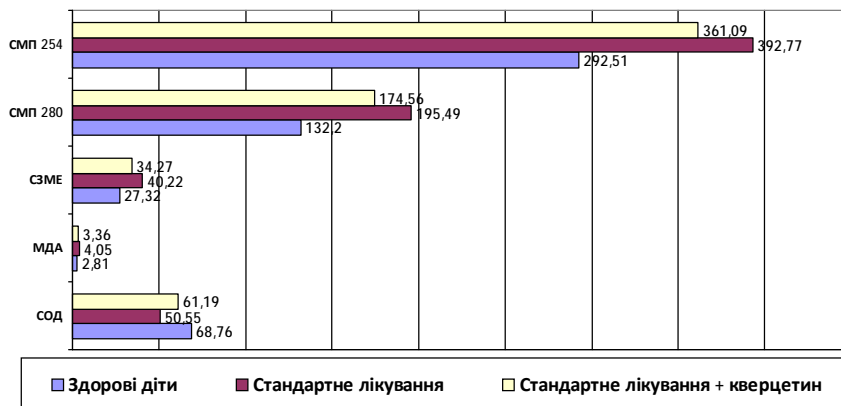


Рис. 2. Динаміка результатів стандартного лікування гострої позалікарняної пневмонії у дітей та при включенні в схему лікування препарату "Кверцетин" у групі із середньотяжким перебігом пневмонії.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив додавання препарату "Кверцетин" до комплексу лікування дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію. Аналізуючи результати, встановлено більш значні зміни при застосуванні препарату "Кверцетин" у групі дітей із тяжким перебігом захворювання.

ВИСНОВКИ Синдром ендогенної інтоксикації є фактично інтегральним показником, що включає в себе дію великої кількості токсичних продуктів метаболізму, які здатні впливати практично на всі органи та системи. При гострій пневмонії виявлено підвищення показників ендогенної інтоксикації, що утримуються на високих рівнях навіть після проведеного лікування за стандартною схемою. Застосування у комплексі із стандартною схемою лікування препарату "Кверцетин" значно покращує результати лікування, знижуючи показники токсикозу та перекисного окиснення ліпідів та підвищуючи активність антиоксидантної системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех. – Київ, 1998. – 31 с.
2. Габриелян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриелян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
3. Аряев Н.Л. Детская пульмонология / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова.; под ред. Н.Л. Аряева. – К.: Здоров'я, 2005. – 608 с.
4. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) /

Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клин. лаб. диаг. – 2004. – № 3. – С. 3-8.

5. Киреев С.С. Определение тяжести эндотоксикоза при критических состояниях организма / С.С. Киреев, Т.А. Багмут, М.Ю. Курочкин // Педиатрия. – 1990. – № 6. – С. 107-109.

6. Костроміна В.П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В.П. Костроміна, В.О. Стриж // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 5-11.

7. Майданик В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей / В.Г. Майданик. – К.: Знание Украины, 2002. – 106 с.

8. Майданик В.Г. Гостра пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування: навч. посіб. / В.Г. Майданик, О.І. Сміян, Т.П. Бинда. – Суми: Вид-во СумДУ, 2009. – 156 с.

9. Недошитко Т.М. Патогенетичне обґрунтування комплексної терапії пневмонії у дітей з використанням сорбенту "Силард П" і вітаміну Е: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Недошитко. – К.: 1998.

10. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – Москва: Медицина, 1977. – С. 66-68.

11. Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей. Документ WHO/ARI/91/20, WHO, Geneva, 1991.

12. Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

14. UNICEF/WHO, Pneumonia: The forgotten killer of children, 2006.

15. World Health Organization, World Health Statistics 2006, World Health Organization, Geneva, 2006.

Отримано 16.12.10

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ – Обстежено 107 хворих (82 жінки і 25 чоловіків) з ХСН та проявами анемічного синдрому (АС) зі збереженою ФВ ЛШ (>45 %) та 102 пацієнти (79 жінок та 23 чоловіки) зі зниженою ФВ ЛШ (<45 %). Хворих основної групи було поділено на підгрупи залежно від функціонального класу (ФК) за NYHA. Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН II-IV ФК без АС. Контрольну групу представили 30 осіб (8 чоловіків та 22 жінки) без патології серцево-судинної системи. Всі групи дослідження були співставлені за віком та статтю. Анемію діагностували при зниженні гемоглобіну (Hb) крові нижче 120 г/л. АС ускладнює перебіг ХСН у хворих похилого віку і сприяє її маніфестації. Виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,53$) між рівнем Hb крові і NT-pro BNP у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. NT-pro BNP є маркером тяжкості ХСН. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,58$) між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН. Концентрація NT-pro BNP є маркером діастолічних розладів у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція NT-pro BNP. Концентрація NT-pro BNP є достовірним прогностичним фактором подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРЕДЕЛЕНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОЯВЛЕНИЯМИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА – Обследовано 107 больных пожилого возраста (82 женщины и 25 мужчин) с ХСН и проявлениями анемического синдрома (АС) с сохраненной ФВ ЛЖ (>45 %) и 102 пациента (79 женщин и 23 мужчины) со сниженной ФВ ЛЖ (<45 %). Больные основной группы были распределены на подгруппы в зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA. Группу сравнения составили 34 больных (10 мужчин и 24 женщины) с ХСН II-IV ФК без АС. Контрольную группу – 30 лиц (8 мужчин и 22 женщины) без патологии сердечно-сосудистой системы. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Анемию диагностировали при снижении гемоглобина (Hb) крови ниже 120 г/л. АС осложняет течение ХСН у больных пожилого возраста и способствует ее манифестации. Определена отрицательная корреляционная связь ($r=-0,53$) между уровнем Hb крови и NT-proBNP. NT-proBNP является маркером тяжести ХСН. Определена положительная корреляционная связь ($r=+0,58$) между уровнем NT-proBNP и ФК ХСН. Концентрация NT-proBNP – это маркер диастолических расстройств. С повышением диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция NT-pro BNP. Концентрация NT-pro BNP является достоверным прогностическим фактором дальнейших клинических последствий, предвестником риска смерти и повторных госпитализаций у больных пожилого возраста с ХСН и проявлениями АС.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF DEFINING OF CEREBRAL SODIUM-URETIC PEPTIDE IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHRONIC HEART FAILURE AND MANIFESTATIONS OF ANEMIA SYNDROME – 107 patients (82 females and 25 males) with chronic heart failure (CHF) and manifestations of anemia syndrome (AS) with preserved ejection fraction of left ventricle (EF LV) (>45 %) and 102 patients (79 females and 23 males) with decreased EF LV (<45 %) were examined. Patients of the

main group were divided into subgroups depending on functional class (FC) by NYHA. A group of comparison consisted of 34 elderly patients (10 males and 24 females) with CHF II-IV FC without AS. Control group consisted of 30 persons (8 males and 22 females) without pathology of cardio-vascular system. All groups under investigation were matched by age and gender. Anemia was diagnosed if Hb level was less than 120 g/l. AS complicates CHF course in elderly patients and encourages its manifestations. A negative correlative link ($r=-0,53$) between Hb level and NT-pro BNP in elderly patients with CHF and AS manifestations is revealed. NT-pro BNP is a marker of CHF severity. A positive correlative link ($r=+0,58$) between NT-pro BNP and FC of CHF was revealed. Concentration of NT-pro BNP is a marker of diastolic disorders in elderly patients with CHF and AS manifestations. Together with the growth of diastolic pressure in the LV cavity secretion of NT-pro BNP grows. Concentration of NT-pro BNP is a reliable prognostic factor of the further clinical consequences, precursor of death risk and repeated hospitalizations in elderly patients with CHF and AS manifestations.

Ключові слова: натрійуретичний пептид, хронічна серцева недостатність, анемічний синдром.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром.

Key words: sodium-uretic peptide, chronic heart failure, anemia syndrome.

ВСТУП Протягом останнього десятиріччя в усьому світі зберігається стала тенденція до зростання кількості хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Це пов'язано з універсальною демографічною тенденцією до постаріння населення зі збільшенням тривалості життя [3, 4, 5, 11]. Незважаючи на те, що розроблено ефективні стандарти базисної терапії ХСН, існують стани, які потенціюють розвиток та ускладнення перебігу ХСН. Серед них значне місце посідає анемічний синдром (АС).

За даними багатоцентрових (ELITE-2, SOLVD) і епідеміологічних (CROMIE N, м. ALBERTA, Канада) досліджень АС зустрічається у 14-79 % хворих з ХСН [2, 9]. Його частота зростає зі збільшенням функціонального класу (ФК) ХСН, а його вираженість тісно пов'язана з тяжкістю клінічних проявів і ризиком смерті таких пацієнтів.

З метою діагностики ХСН корисним є тест визначення таких натрійуретичних пептидів (НУП), як фізіологічно активного гормону BNP і неактивного N-термінального пептиду (NT-pro BNP), який сьогодні широко використовують в клінічній практиці та наукових дослідженнях в усьому світі [1, 6, 7, 10]. Даний тест включено до більшості національних та міжнародних рекомендацій по веденню пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Визначення НУП підвищує ефективність діагностики та лікування пацієнтів з даним захворюванням, а самі НУП є важливими прогностичними біомаркерами СН.

Однак у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС діагностична і прогностична цінність визначення НУП на сьогодні не з'ясована.

Метою дослідження стало вивчення змін рівня NT-pro BNP в плазмі крові пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами АС і визначення їх діагностичного та прогностичного значення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Основну групу представили 107 хворих (76 жінок і 31 чоловік), які мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ >45 %) та 102 пацієнти (79 жінок та 23 чоловіки) зі зниженою ФВ ЛШ (<45 %). Середній вік хворих зі збереженою ФВ складав ($M \pm s$) ($66,9 \pm 4,9$) років, зі зниженою ФВ – ($67,2 \pm 5,4$) років. Середня тривалість захворювання дорівнювала ($7,08 \pm 2,01$) і ($7,15 \pm 1,90$) років відповідно. Хворих основної групи було поділено на підгрупи залежно від ФК і ознак ХСН за класифікацією NYHA.

Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45 %) без АС.

Контрольну групу представили 30 осіб (8 чоловіків та 22 жінки) без патології серцево-судинної системи. Всі групи дослідження (основна, контрольна і група порівняння) були порівняними за віком ($p > 0,10$ за дисперсійним аналізом ANOVA) та статтю ($p > 0,90$ за критерієм χ^2 пацієнтів).

Із дослідження було виключено хворих з анемією, передуючою ХСН, анемією, зумовленою гемодилуцією, хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом, первинною легеневою гіпертензією, хронічною хворобою нирок, нирковою недостатністю, патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень, аутоімунними захворюваннями.

Проводили ретельний анамнез захворювання, клініко-об'єктивне обстеження хворих, рентгенографію ОГК, загальний аналіз крові, визначали швидкість клубочкової фільтрації. Анемію діагностували при зниженні концентрації гемоглобіну (Hb) в венозній крові нижче 120 г/л. Діагностику ХСН проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [8]. Функціональний стан пацієнтів оцінювали за клінічними критеріями NYHA на підставі скарг, даних об'єктивного огляду і проби з дистанційною ходьбою. Тест із шестихвилинною ходьбою (ТШХ) проводили кожному хворому з ХСН двічі з інтервалом 4-5 год для уточнення дистанції і визначення її відтворюваності. Стан хворих, які здатні за 6 хв здолати від 300 до 425 м відповідав помірній ХСН (II ФК), від 150 до 300 м – середній ХСН (III ФК), менше 150 м – тяжкій ХСН (IV ФК).

ЕхоКГ і ДехоКГ виконували на апараті HDI -1500 "PHILIPS". Діастолічну функцію ЛШ визначали за даними трансмітрального діастолічного потоку та потоку в легеневиx венах. Оцінювали здатність ЛШ до розслаблення та зниження його податливості. Заключний висновок про стан діастолічного наповнення ЛШ робили з урахуванням розмірів ЛШ, лівого передсердя (ЛП) і ФВ ЛШ.

Згідно з рекомендаціями С.Р. Appleton і співавт., хворих розподіляли на три групи залежно від типу

порушень діастолічної функції ЛШ (порушення релаксації, псевдонормальний і рестриктивний) [12].

Концентрацію NT-pro BNP в плазмі крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного методу. Використовували реактив Biomedica (Австрія). Дослідження проводили на автоматі Chem Well 2900 (Awareness Technology, США) в умовах клініки Медіком Кривбас. Калібрувальна крива, за якою визначали результати виміру зразків, будувалась на основі результатів виміру стандартів. За нормальний приймали рівень концентрації NT-pro BNP нижчий за 200 фмоль/мл. Рівень NT-pro BNP 200-350 фмоль/мл відносили до "сірої зони". Діагностичний рівень складали значення NT-pro BNP більше 350 фмоль/мл.

Аналіз отриманих даних проводили із застосуванням методів біостатистики за допомогою пакету програм прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v.6.1. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичні характеристики кількісних ознак представлено як середнє арифметичне (M) \pm стандартне відхилення (s). Для порівняння з контрольною групою і групою порівняння використовували критерій Даннета, для попарного порівняння середніх величин – критерій Стьюдента і Дункана; відносних величин – критерій Хі-квадрат χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження свідчать, що у пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-pro BNP був достовірно вищим, до ($p < 0,001$), порівняно з даним показником в контрольній групі. Характерною була тенденція ($p > 0,20$) до зростання рівня NT-pro BNP від II до III ФК ХСН. Статистично значуще підвищення показника спостерігалось у хворих з IV ФК ХСН та проявами АС як зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ. Значення NT-pro BNP у цих хворих становили ($615,5 \pm 275,4$) і ($648,8 \pm 280,3$) фмоль/мл відповідно ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ порівняно з II ФК ХСН). Виявлено тісний кореляційний зв'язок ($r = +0,58$; $p < 0,001$) між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН. Отже, у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-pro BNP можна використовувати для оцінки тяжкості захворювання і об'єктивізації ФК СН.

Такий зв'язок між рівнем NT-pro BNP і ФК ХСН був найбільш виражений при зниженні концентрації Hb менше 100 г/л. В групі порівняння середній рівень NT-pro BNP складав ($464,0 \pm 115,8$) фмоль/мл. При цьому найнижчі значення цього показника мали хворі з II ФК ХСН – ($365,1 \pm 89,7$) фмоль/мл. Найбільші значення NT-pro BNP серед хворих з ХСН без АС зареєстровано при IV ФК ХСН. Вони склали ($591,3 \pm 142,3$) фмоль/мл ($p < 0,01$ порівняно з II і III ФК ХСН).

У хворих із ХСН та проявами АС зі зниженою ФВ ЛШ порівняно зі значенням даного показника у хворих зі збереженою ФВ ЛШ і відповідним ФК ХСН, спостерігалася лише тенденція до зростання рівня NT-pro BNP ($p < 0,10$ при II і III ФК, $p > 0,60$ – при IV ФК). Тобто не виявлено суттєвої різниці між значеннями NT-pro BNP залежно від ФВ ЛШ при відповідному ФК ХСН. Це підтверджується да-

ними про те, що рівень натрійуретичного пептиду відтворює стан напруження серцевої стінки, а не його скоротливість. Тому у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС рівень NT-про BNP не може бути використаним для диференціювання систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. Але в цілому між групами показники відрізнялись достовірно ($487,2 \pm 206,9$ проти $569,3 \pm 255,9$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що рівень NT-про BNP може бути маркером тяжкості ХСН з проявами АС.

Тест 6-ти хвилинної ходьби (ТШХ) дозволяє надати інтегральну характеристику з урахуванням функції стану серця та працездатності людини [11]. Однак на сьогодні в літературі недостатньо даних про відповідність ФК ХСН та дистанції 6-ти хвилинної ходьби серед хворих із ХСН та проявами анемічного синдрому. Толерантність до фізичного навантаження у хворих основної групи (рис.1), порівняно з даним показником в контрольній групі, достовірно була нижчою. Так дистанція 6-ти хвилинної ходьби у хворих зі збереженою ФВ ЛШ в середньому по групі складала ($275,3 \pm 47,1$) м проти ($599,3 \pm 115,2$) м у пацієнтів контрольної групи. При зниженій ФВ ЛШ цей показник мав середнє значення по групі – ($217,4 \pm 43,3$) м. Порівняно зі значеннями показника в групі порівняння, у хворих основної групи з відповідним ФК ХСН спостерігалась тенденція до зниження такого по мірі прогресування тяжкості серцевої недостатності. У хворих, з рівнем Нб в межах 101-120 г/л, порівняно з хворими групи порівняння, значення ТШХ мало тенденцію до зниження. Хворі з рівнем Нб 80-100 г/л, які складали переважно ІV ФК ХСН, мали достовірно менший показник ТШХ ($131,3 \pm 55,1$) м проти ($275,1 \pm 45,1$) м при збереженій ФВ ЛШ та ($127,2 \pm 62,7$) м проти ($275,1 \pm 45,1$) м при зниженій ФВ. Ці дані співпадають з даними Г.П. Арутюнова, який показав, що при ХСН ІІІ ФК в поєднанні з анемією толерантність до фізичного навантаження зменшується майже вдвічі порівняно з хворими без анемії і становить (271 ± 17) м.

Був проведений кореляційний аналіз між показником NT-про BNP та дистанцією, яку долали хворі з ХСН та АС за 6 хв. У хворих похилого віку з ХСН та рівнем Нб 101 г/л і більше мав місце негативний кореляційний зв'язок, що дорівнював $r = -0,63$ ($p < 0,05$). У хворих з рівнем Нб 80-100 кореляційний зв'язок був більш виражений та становив $r = -0,84$ ($p < 0,05$). Таким чином, толерантність до фізичного навантаження у хворих із ХСН значно менша при наявності АС та корелює з більш високими плазмовими концентраціями NT-про BNP. Такий зв'язок є більш вираженим при зниженні рівня Нб нижче 100 г/л.

Виявлено чітку залежність тяжкості діастолічної дисфункції з підвищеними рівнями NT-про BNP (рис. 2). Оскільки зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція мозкового натрійуретичного гормону, це вказує на те, що рівень NT-про BNP достовірно відображає тяжкість наявних діастолічних розладів у пацієнтів із ХСН та проявами АС.

У 86,7 % практично здорових пацієнтів рівень NT-про BNP знаходився в межах 210-310 фмоль/мл. ЮЛП макс у цих пацієнтів становив 27-32 мл/м². Отже, у більшості здорових людей похилого віку було збільшення максимальних об'ємів ЛП, що пов'язано з діастолічною дисфункцією (ДД) ЛШ. Такий тип діастолічного наповнення ЛШ у здорових людей похилого віку можна розцінювати як адаптивний тип діастолічного наповнення ЛШ, зумовлений віковими змінами.

У групі порівняння при порушенні діастолічної функції ЛШ спостерігалось достовірне збільшення значень NT-про BNP порівняно з даним показником в контрольній групі. При порушенні релаксації ЛШ хворі з ХСН без анемії мали значення N-термінального пептиду в межах 300-480 фмоль/мл. При псевдонормальному і рестриктивному типах ДД ЛШ цей показник знаходився в межах 360-640 і 585-690 фмоль/мл відповідно. Як у хворих зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ зареєстровано достовірне збільшення NT-про BNP по мірі прогресування ДД ЛШ від порушення релаксації до ре-

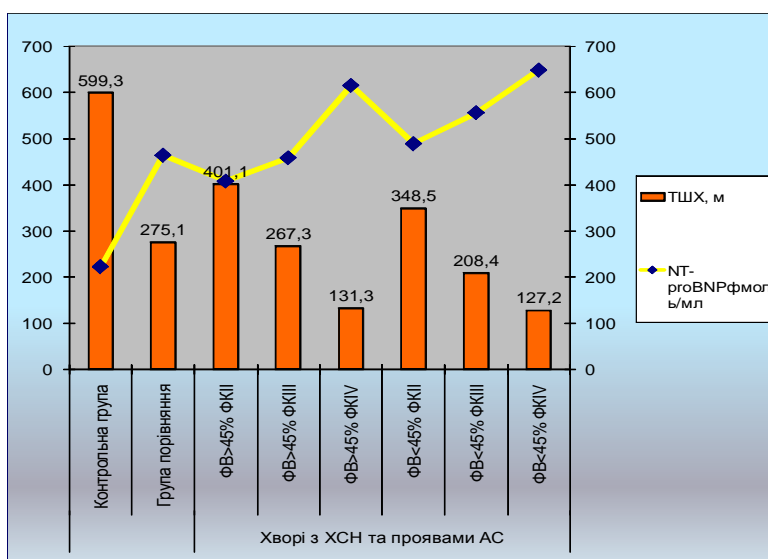


Рис. 1. Рівень NT-про BNP та дистанція 6-ти хвилинної ходьби.

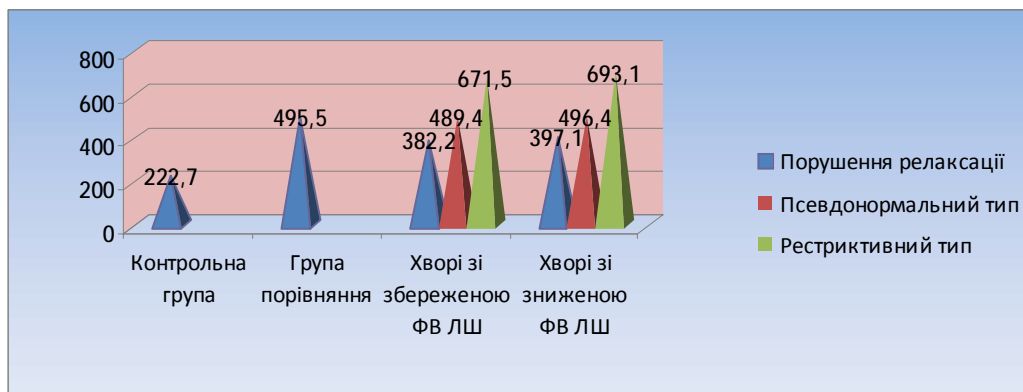


Рис. 2. Рівень NT-про BNP на тлі діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

стриктивного типу трансмітрального потоку ($p < 0,05-0,001$). Таким чином, тяжкість ДД тісно корелює ($r = +0,64$; $p < 0,01$) з підвищеними концентраціями NT-pro BNP.

Слід зазначити, що на значення NT-про BNP суттєво впливає наявність анемії у хворих основної групи. Порівняно зі значеннями даного показника у хворих із ХСН без анемії, у хворих основної групи при збереженій ФВ ЛШ спостерігалась тенденція до збільшення показника, а при зниженій

ФВ ЛШ і II-III ФК ХСН достовірно його збільшення ($p < 0,05-0,01$). У хворих основної групи з рівнем Hb в межах 100-120 г/л зареєстровано тенденцію до зростання NT-про BNP. Найбільш виразне підвищення NT-про BNP зареєстровано серед хворих з рівнем Hb в межах 80-100 г/л. Так, значення даного показника у хворих із рівнем Hb 80-100 г/л при збереженій та при зниженій ФВ ЛШ складав відповідно ($615,5 \pm 275,4$) і ($648,8 \pm 280,3$) фмоль/мл (рис. 3).

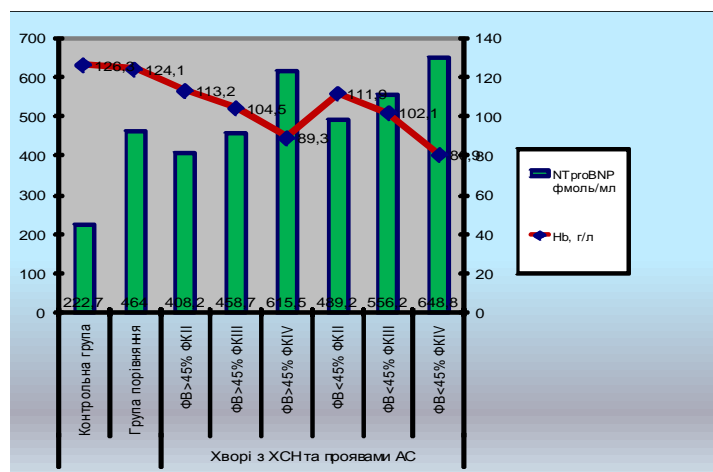


Рис. 3. Рівень NT-про BNP і рівень гемоглобіну у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

Таким чином, виявлено залежність NT-про BNP від рівня гемоглобіну, яка виражалась в негативному кореляційному зв'язку ($r = -0,53$; $p < 0,001$).

На момент виписки із стаціонару пацієнтам повторно проводили визначення NT-про BNP. У 21 хворого похилого віку з IV ФК ХСН та проявами АС зі зниженою ФВ ЛШ зареєстровано недостатнє зниження N-термінального фрагменту про BNP. Рівень NT-про BNP знизився менше ніж на 20 %. Проспективний аналіз показав, що ці пацієнти померли протягом 2 років.

Можна зробити висновок, що визначення НУП надає додаткову інформацію стосовно коротко- та довгострокового прогнозу ХСН у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Цілком зрозуміло, що чим вищий рівень НУП, тим тяжчий перебіг ХСН і тим

гірший найближчий і віддалений прогноз. На підставі визначення НУП можна приймати рішення стосовно необхідності госпіталізації пацієнта в стаціонар та можливості його виписки із стаціонару.

NT-про BNP є важливим доповненням до клінічних даних, що дозволяє покращити діагностику ХСН з проявами АС на первинному етапі обстеження і вибрати правильну тактику ведення пацієнта.

Отже, NT-про BNP є кількісним біомаркером серцевої недостатності (СН) у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС, що визначається в плазмі крові. N-термінальний фрагмент про BNP є надійним маркером діагностики СН у даній категорії хворих. Його визначення дозволяє своєчасно оцінити найближчий та віддалений прогноз.

ВИСНОВКИ 1. Визначення NT-pro BNP є доцільним тестом для скринінгу асимптоматичних пацієнтів на предмет лівошлуночкової дисфункції серед осіб похилого віку. Оптимальним показником для виключення серцевої недостатності є рівень NT-pro BNP < 200 фмоль/мл.

2. Анемічний синдром ускладнює перебіг ХСН у хворих похилого віку і сприяє її маніфестації. Виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,53$) між рівнем гемоглобіну крові і NT-pro BNP у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС.

3. NT-pro BNP є маркером тяжкості ХСН з проявами АС у хворих похилого віку. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,58$) між рівнем NT-pro BNP і функціональним класом ХСН.

4. Концентрація NT-pro BNP є маркером діастолічних розладів у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція NT-pro BNP.

5. Концентрація НУП є достовірним прогностичним фактором подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Недостатнє зниження НУП на момент виписки на тлі інтенсивного лікування вказує на негативний прогноз серцевої недостатності.

Перспективи подальших досліджень Потребує подальшого вивчення впливу препаратів з кардіоренальним протекторним ефектом на рівень натрійуретичного пептиду у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев – М. : ГЭОТАР-Мед, 2006. – 432 с.
2. Воронков Л.Г. Диагностика и лечение ХСН в Украине : новые рекомендации есть – требуется активизация усилий по их внедрению / Л.Г. Воронков // Здоров'я України. – 2009. – № 14/1 (тематический номер). – С. 48-49.
3. Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий – Донецк, КП "Регион", 2005. – С. 402-407.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). / Swedberg K., Cleland J., Dargie H. [et. al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. -P. 1115-1141.
5. Арутюнов Г.П. Анемии у больных с ХСН / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4. – № 5. – С. 2245-2281.
6. Anemia and its relationship to outcome in heart failure / Anand I., McMurray J.J.V., Whitemore J. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 149-154.
7. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности / Д.А. Андреев, М.С. Рыкова // Клин. мед. – 2004. – Т. 82, № 6 – С. 4-8.
8. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии : от теории к практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.С. Воробьев [и др.] // Ліки України. – 2008. – № 5. – С. 40-42.
9. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии : от теории к практике. Раздел 2: Натрийуретические пептиды у больных с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, А.С. Воробьев [и др.] // Ліки України. – 2008. – № 8. -С. 56-61.
10. Daniels L.B. B_type natriuretic peptide : time to incorporate natriuretic peptides in our practice / Daniels L.B., Maisel A. // J. Cardiovas. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 414-415.
11. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – К. : Четверта хвиля, 2006. – 44 с.
12. The Noninvasive Assessment of Left Ventricular Diastolic Function with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography / C.P. Appleton, L.K. Hatle, R.A. Nishimura [et al.] // Am. Soc. Echocardiogr. – 1997. – Vol. 10. – P. 246-270.

Отримано 10.12.10

УДК 616.37-002-02:616-002.1

©А.Б. Кебало, О.М. Бондаренко, Г.С. Лобинцева, В.А. Шаблій
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
 КЗ КОР "Київська обласна клінічна лікарня", Київ
 Інститут клітинної терапії, Київ

ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОРДОВОЇ ТКАНИНИ

ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ЗА ДОПОМОГОЮ КОРДОВОЇ ТКАНИНИ – У 10 хворих використовували тимчасову трансплантацію кордової тканини для закриття панкреатичних нориць. Середня кількість панкреатичного соку, що виділялася, дорівнювала (210±20) мл. Через 7 днів у пацієнтів із тимчасовою трансплантацією живого пуповинного канатика тканинна концентрація вільного оксипроліну та гексозамінів зменшувалась та відповідала вихідному рівню, а вміст білковозв'язаного оксипроліну на 52,0 % ($p < 0,001$) перевищував вихідний показник. Тимчасова трансплантація живої кордової тканини безпечна та ефективна для лікування зовнішніх панкреатичних нориць. Розроблена методика призводить до активації процесів ресинтезу колагену та зменшення концентрацій маркерів розпаду компонентів сполучної тканини в ділянці нориці та дозволяє прискорити її загоєння. За цих умов скорочується термін перебування хворого в стаціонарі в 1,8 рази.

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ СВИЩЕЙ С ПОМОЩЬЮ КОРДОВОЙ ТКАНИ – У 10 больных использовали временную трансплантацию кордовой ткани для закрытия панкреатических свищей. Среднее количество панкреатического сока, выделялась, равнялась (210±20) мл. Через 7 суток у пациентов с временной трансплантацией живого пуповинного канатика тканевая концентрация свободного оксипролина и гексозаминов уменьшалась и соответствовала исходному уровню, а содержание белковосвязанного оксипролина на 52,0 % ($p < 0,001$) превышал исходный показатель. Временная трансплантация живой кордовой ткани безопасна и эффективна для лечения наружных панкреатических свищей. Разработанная методика приводит к активации процессов ресинтеза коллагена и уменьшение концентраций маркеров распада компонентов соединительной ткани в области свища, что и позволяет ускорить ее заживление. В этих условиях сокращается время пребывания больного в стационаре в 1,8 раза.

PANCREATIC FISTULAS TREATMENT BY THE CORD TISSUE – In 10 patients were used a temporary transplant of cord tissue for closure of pancreatic fistulas. The average number of pancreatic juice, which stand out, was equal (210±20) ml. After 7 day in patients, who had the temporary transplantation of funicular cord, the tissue concentrations of free oxyprolyn and hexosamines reduced and consistent to the baseline, and the content of the bound protein oxyprolyn was higher than the original on the 52,0 % ($p < 0,001$). The temporary transplantation of the alive cord tissue is safe and effective for treatment of the external pancreatic fistulas. The developed methods leads to the activation of collagen resynthesis and the reduce of the concentrations of decay markers of components of connective tissue in the area of fistula, and let to accelerate its healing. This way, the length of hospital stay reduces in 1,8 times.

Ключові слова: некротичний панкреатит, кордова тканина, панкреатична нориця, метаболізм сполучної тканини.

Ключевые слова: некротический панкреатит, кордовая ткань, панкреатический свищ, метаболизм соединительной ткани.

Key words: necrotic pancreatitis, cord tissue, pancreatic fistula, the metabolism of connective tissue.

ВСТУП Зовнішні панкреатичні нориці (ЗПН) – не найчастіше ускладнення некротичного панкреатиту, травм і операцій на підшлунковій залозі, проте вони можуть створювати серйозні проблеми в

лікуванні і без того тяжких захворювань [5]. Незважаючи на те, що більшість авторів вважає зовнішню панкреатичну норицю дуже серйозним ускладненням, з приводу тактики лікування немає єдності думок і проблема лікування ЗПН на сьогодні далеко від вирішення. У зв'язку з цим аналіз досвіду лікування пацієнтів із панкреатичними норицями є актуальним і цікавим. Понад 70 % пацієнтів із зовнішніми норицями підшлункової залози можуть бути виліковані за допомогою медикаментозної терапії [3, 7, 10]. Необхідно намагатися провести медикаментозну терапію у всіх випадках до прийняття рішення про оперативне лікування, навіть якщо закриття нориці може бути відкладено на місяці, а в деяких випадках – і на термін більше року. Хірургічне лікування показане лише тоді, коли правильно проведено медикаментозне лікування неефективне [6]. Як правило, застосовують таке медикаментозне лікування:

1. Назогастральна інтубація для зменшення до мінімуму потрапляння шлункового соку в дванадцятипалу кишку.

2. Призначення H_2 -блокаторів для зменшення секреції кислоти в шлунку.

3. Підтримання електролітного балансу.

4. Посилене парентеральне харчування для підтримання стану харчування пацієнта до формування фіброзних стінок нориці. Лише після цього можна призначити пероральне харчування, яке спочатку буде складатися з найпростішої дієти, що дає незначні стимули для секреції. Пізніше переходять до більш різноманітної дієти. Немає необхідності занадто довго тримати пацієнта на парентеральному харчуванні, оскільки доведено, що це не сприяє закриттю нориці.

5. Постійна аспірація за допомогою катетера, введеного в норицю.

6. Для зменшення втрат секрету, аспіровану рідину можна повертати назад через назогастральний зонд. Після видалення назогастрального зонда, Howard рекомендує змішувати панкреатичний сік з виноградним для поліпшення смаку.

7. Деякі автори для зменшення панкреатичної секреції використовували фармакологічні препарати. Одним з таких препаратів є соматостатин в дозі 250 мкг на годину внутрішньовенно. Інші автори не встановили жодних переваг при використанні соматостатину, оскільки він не скорочував проміжок часу, необхідного для закриття нориці. Соматостатин зменшує панкреатичну секрецію лише тимчасово. У деяких пацієнтів така мінливість може призвести до очевидного збільшення продукції секрету. Інші автори повідомили про серйозні ускладнення. Williams і його колеги стверджують,

що октреотиду ацетат, який є аналогом соматостатину, ефективний при лікуванні панкреатичних нориць, оскільки він зменшує секрецію панкреатичного соку і може запобігти формуванню нориць підшлункової залози.

На відміну від соматостатину, який має короткий період розпаду, і тому вимагає постійного внутрішньовенного введення, октреотиду ацетат має більш тривалий період розпаду, тому його можна вводити підшкірно три рази на день. Інші фармакологічні препарати, такі як глюкагон, тербугалін та ацетазоламід, також можна використовувати з цією метою, але менш успішно.

8. Шкіру пацієнтів із норицями підшлункової залози необхідно постійно захищати пастою або маззю, аж до лікування нориці. Дуже корисно прикріплювати калоприймач до шкірного отвору нориці. Необхідно уникати мацерації шкіри усіма способами.

Загальновідомо, що після пологів пуповина облітерується. Це відбувається під дією речовин, які виділяються клітинами пуповинного канатика. Пуповина містить судини, оточуючу їх сполучну тканину та варнові драгли, які містить велику кількість гіалуронової кислоти. Клітинні елементи представлені фібробластами, опасистими клітинами, гістоцитами та іншими клітинами. Підґрунтям для використання пуповини є багаточисельні роботи, які підтверджують високий вміст мезенхімальних мультипотентних стовбурових та ендотеліальних прогеніторних клітин. Їх можна виділяти ферментативним шляхом та вирощувати в культурі, при цьому автори спостерігали високий рівень стабільності фенотипу та позитивний ефект при трансплантації в ішемізований орган на експериментальних тваринах [1, 12, 13]. Враховуючи особливості патології, в нашому випадку доцільно використовувати кордову тканину для закриття норицевого ходу за рахунок підвищення місцевого потенціалу репаративної регенерації.

Метою роботи стало покращання лікування хворих із неповною зовнішньою панкреатичною норицею з використанням кордової тканини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було досліджено 20 хворих із наявністю зовнішньої неповної панкреатичної нориці після лікування некротичного панкреатиту в хірургічному відділенні Київської обласної клінічної лікарні. 10 пацієнтів отримували в комплексному лікуванні тканинну терапію, 10 хворих – стандартне лікування. Панкреатична нориця утворювалась на (7±3) добу після оперативного втручання.

Для визначення ефективності використання кордової тканини у пацієнтів із ускладненнями некротичного ураження підшлункової залози ми дослідили: біохімічне дослідження грануляційної тканини відкритих ран (кількість вільного і білковозв'язаного оксипроліну, коефіцієнт їх співвідношення, вміст гексозамінів), дебіт панкреатичного соку.

Матеріалом дослідження стала грануляційна тканина відкритих ран. Після її обробки ізотонічним розчином натрію хлориду грануляційну тканину січуть на шматочки розміром (0,15-0,25) см³ і

готують екстракти з розрахунку 100 мг тканини на 1 мл забуферного ізотонічного розчину натрію хлориду (рН 7,4), гомогенізуючи біоптати у фарфоровій ступці. Отриманий гомогенізований центрифугують зі швидкістю 1500 об./хв протягом 5 хв. Утворена при цьому надосадова рідина використовується для досліджень [8].

Вміст у грануляційній тканині вільного оксипроліну (ВОП) вимірювали за методикою С.С. Тетянець [9], білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за М.А. Осадчук [4], гексозамінів (ГА) – за П.Н. Шараєвим та співавт. [11]. Дослідження проводили на початку лікування, через 3-5 діб та через 7-10 діб.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за Стьюдентом з визначенням t-критерію за програмою "BioStat".

Кордову тканину отримували з пуповини здорових новонароджених. У роботі місцево використовували живу кріоконсервовану кордову тканину пуповинного канатика, який складається з вени, двох артерій та амніона (розмір ділянок кордової тканини становив 4-5 см на 10-12 см, площею 40-60 см²).

Тканину пуповини промивали в фізіологічному розчині з канамицином, розрізали вздовж та поперек на фрагменти довжиною по 4 см та поміщали на 20 хв в кріоконсервуючий розчин з 10 % ДМСО, потім переносили в кріоампули та заморожували [2].

Кріоконсервовану кордову тканину досліджували на стерильність відповідно до Інструкції, затвердженій Наказом МОЗ України № 164 від 05.07.99. "Контроль стерильності консервованої крові, її компонентів, препаратів, консервованого кісткового мозку, плазмозамінюючих та консервуючих розчинів, умов їх заготівлі".

Визначення функціональної повноцінності зразків плаценти та пуповинного канатика проводять за методом культивування тканини в двошаровому агаровому середовищі або в суспензійній культурі "in vitro" протягом 9-10 діб. Наявність міграції та росту клітин у зразках і формування моношару спеціалізованих клітин свідчить про збереження властивостей клітин і таким чином забезпечення їх трансплантаційного потенціалу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У 10 хворих використовували тимчасову трансплантацію кордової тканини для закриття панкреатичних нориць. Середня кількість панкреатичного соку, що виділялася, складала (210±20) мл. Після розморожування пуповинного канатика знаходили довший фрагмент та розправляли його. Формували трубку таким чином, щоб внутрішня поверхня канатика була повернута назовні (рис. 1). Для цього обв'язували пуповинний канатик кетгуттом 2/0 на поліхлорвінілової трубки. Розмір трубки та канатика підбирали залежно від розміру нориці (рис. 2). Встановлювали сформовану трубку з пуповинним канатиком у норицевий хід та фіксували їх назовні поліамідною ниткою. Дану конструкцію тримали до 3 днів і виймали з нориці.

Якщо кількість панкреатичного соку була більшою ніж 50 мл на добу, то процедуру трансплантації кордової тканини повторювали, але з



Рис. 1. Формування пуповинного канатика на дренажі.



Рис. 2. Трансплантація пуповинного канатика на дренажі.

меншим діаметром трубки. Якщо дебіт панкреатичного соку дорівнював 50 мл та менше, то трансплантували пуповинний канатик відповідного розміру в норицевий хід без поліхлорвінілової трубки з прошиванням назовні шкіри та кордової тканини (рис. 3). Через 3 дні кордову тканину забирали. Якщо норицевий хід мав неправильну форму, та заведений в нього дренаж не виймали. Нитку, що фіксує дренажну систему, зрізаємо та формуємо трубку із пуповинного канатика більшого розміру, ніж дренаж, але меншого, ніж зовнішній отвір панкреатичної нориці.

Кордову тканину надіваємо на дренажну трубку та подаємо в норицевий хід. Після чого фіксуємо дренажну систему та пуповинний канатик до шкіри. Через 3 дні кордову тканину міняємо. Процедуру виконували доти, поки не облітерувалися панкреатичні протоки. Із 10 хворих у 8 через 3 дні дебіт панкреатичного соку зменшувався до 50 мл, а ще через 3 дні витік панкреатичного соку закінчувався, кордову тканину забирали і рана загоювалась повністю протягом тижня. У 2 хворих заміна дренажної системи з пуповинним канатиком потребувала двох процедур. Після постановки пуповинного канатика на дренажну трубку, її підтягували та фіксували. На 6 добу дебіт панкреатичного соку зменшувався до 50 мл і кордову тканину ми трансплантували в панкреатичну норицю (рис. 4). Для порівняння було взято 10 хворих із панкреатичною норицею та дебітом панкреатичного соку (205 ± 20) мл.



Рис. 3. Трансплантація пуповинного канатика.

Результати дослідження метаболізму сполучної тканини у пацієнтів контрольної групи та у хворих, для лікування яких застосовували кордову тканину, наведено в рисунках 5 - 8.

Через 3 доби після трансплантації пуповинного канатика у хворих основної групи рівень в грануляційній тканині вільного оксипроліну збільшувався на 25,6 % ($p < 0,05$), а в контрольній групі – на 52,6 % ($p < 0,01$) від початкових показників. Тканинна концентрація білковозв'язаного оксипроліну в групі хворих з тимчасовою трансплантацією кордової тканини підвищувалася на 30,3 % ($p < 0,01$), тоді як в контрольній групі цей показник достовірних змін не зазнавав.

Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін знижувався на 33,2 % ($p < 0,01$) в

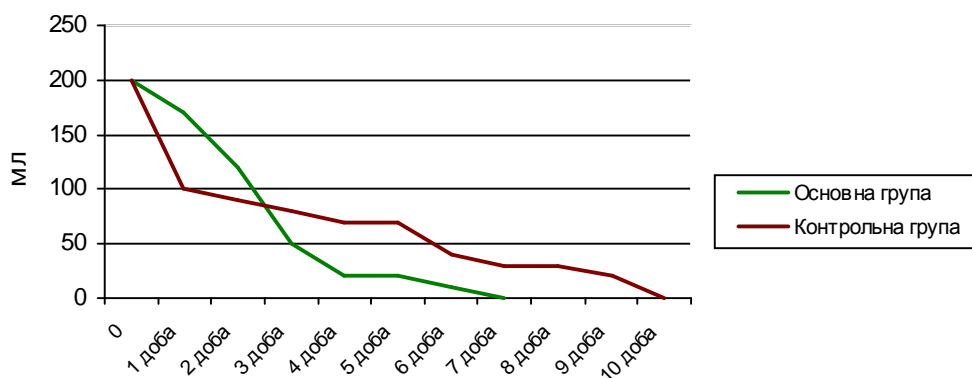


Рис. 4. Динаміка дебіту панкреатичного соку у хворих із панкреатичною норицею.

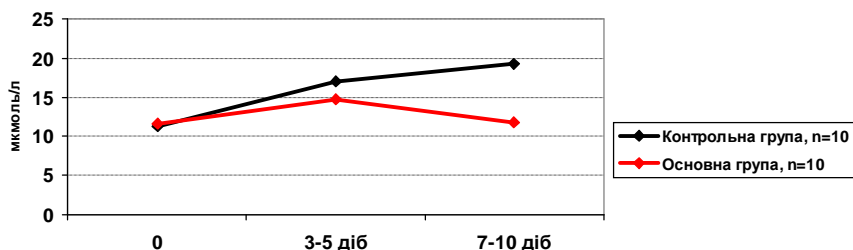


Рис. 5. Вміст вільного оксипроліну в грануляційній тканині панкреатичної нориці.

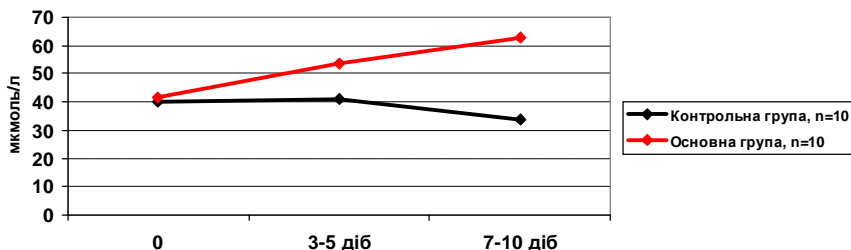


Рис. 6. Вміст білковозв'язаного оксипроліну в грануляційній тканині панкреатичної нориці.

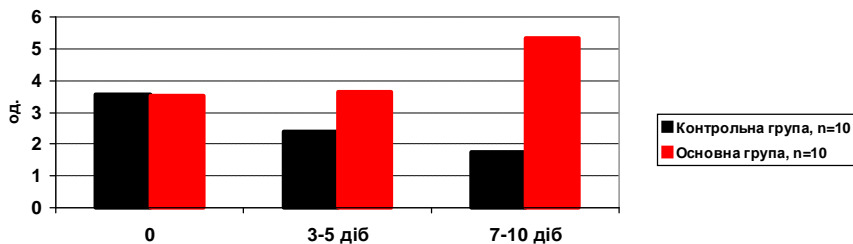


Рис. 7. Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаної та вільної фракції оксипроліну в грануляційній тканині панкреатичної нориці.

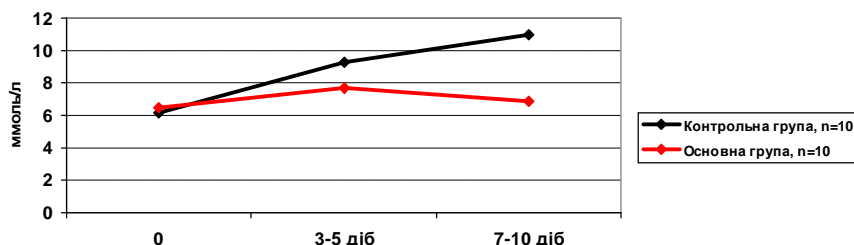


Рис. 8. Вміст гексозамінів в грануляційній тканині панкреатичної нориці.

контрольній групі, а в основній групі залишався незмінним ($p > 0,5$). Вміст у крові гексозамінів збільшувався на 50,6 % ($p < 0,001$) в контрольній групі та на 17,9 % ($p < 0,05$) в основній групі. За цих умов через 7 днів призначення хворим контрольної групи стандартного комплексу лікування не зменшувало рівень в тканині вільного оксипроліну і наприкінці спостереження вільна фракція оксипроліну була в 1,71 раза більшою ($p < 0,01$), ніж вихідні дані. У пацієнтів основної групи тканнна концентрація вільного оксипроліну через 7 днів після операції зменшувалась та відповідала вихідному рівню ($p > 0,9$).

У хворих контрольної групи рівень в тканині білковозв'язаного оксипроліну впродовж 7 днів лікування знижувався і був меншим за вихідні величини на 15,2 % ($p < 0,01$). У хворих основної групи на 7-му добу

після операції спостерігалось перманентне підвищення тканної концентрації білковозв'язаного оксипроліну на 52,0 % ($p < 0,001$) від вихідного показника.

За результатами порівняльного аналізу коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін упродовж стандартного лікування виявився нижчим за вихідні дані в 2,03 раза ($p < 0,001$) наприкінці спостереження. Проте у разі використання кордової тканини співвідношення вільної і білковозв'язаної фракцій оксипроліну через 7 днів перевищувало вихідний показник в 1,52 раза ($p < 0,001$).

Динаміка змін тканної концентрації гексозамінів у хворих контрольної групи характеризувалась її поступовим збільшенням через 7 днів після початку лікування в 1,78 раза відповідно до вихідного рівня, тоді як у пацієнтів основної групи рівень в тканині гексо-

замінів знижувався і на 7-му добу спостереження його величина не відрізняється від вихідних даних ($p > 0,7$).

Таким чином, зазначені зміни біохімічних маркерів метаболізму сполучнотканинного матриксу свідчать про високу ефективність застосування тканинної терапії у хворих на ЗПН та характеризується активацією процесів ресинтезу колагену та зменшенням концентрації маркерів розпаду компонентів сполучної тканини.

Нижче наведено історію хвороби № 602228/805 хворої З., 51 рік, яку госпіталізовано в хірургічне відділення КОКЛ 03.06.09 р. з діагнозом гострий панкреатит, тяжка форма, абсцес у ділянці головки підшлункової залози, хвороба Аддісона-Бірмера, бронхіальна астма, субкомпенсована форма, панкреатична нориця. Хвора приймала до операції по 10 мг преднізолону двічі на добу. Шкіра мала насичено жовте забарвлення – так званий "бронзовий" колір. Спроба виконати пункційний метод дренивання гнійника підшлункової залози була не вдалою через технічні труднощі. Після короткої передопераційної підготовки хвору прооперовано. Розкриття та дренивання абсцесу підшлункової залози виконано 5.06.09 р. На 10 добу у хворої утворилася панкреатична нориця. Дебіт панкреатичного соку – до 220 мл на добу. Виконано фістулоабсцесографію, на якій є зв'язок нориці з панкреатичною протокою (рис. 9). Хвору проліковано з трансплантацією пуповинного канатика за нашою методикою. Через 7 днів кількість панкреатичного вмісту зменшилась до 15 мл на добу, а ще через 3 дні хвору було виписано в задовільному стані додому.

Проводячи порівняльний аналіз лікування панкреатичних нориць було з'ясовано, що використання кордової тканини приводить до більш швидкого закриття панкреатичної нориці. Середній термін припинення виділення панкреатичного соку після початку лікування в групі хворих із використанням кордового трансплантата склав (7 ± 1) днів, а у групі порівняння – (11 ± 2) днів. Повне загоєння рани та виписка із стаціонару у хворих із тканинною терапією відбувалось через (9 ± 1) днів, а у хворих із стандартним лікуванням – через (17 ± 2) дні.

При трансплантації кордової тканини ефект досягається через місцеву дію в результаті можливої міграції стовбурових ендотеліальних та мезенхімальних клітин, які у великій кількості знаходяться на внутрішній поверхні пуповини, а також за рахунок гемостатичної дії в результаті виділення факторів фібриногенезу.

ВИСНОВОК Тимчасова трансплантація живої кордової тканини безпечна та ефективна для лікування зовнішніх панкреатичних нориць. Розроблена методика приводить до активації процесів ресинтезу колагену та зменшення концентрацій маркерів розпаду компонентів сполучної тканини в ділянці нориці та



Рис. 9. Фістулоабсцесографія хворої З., 51 р., з діагнозом абсцес у ділянці головки підшлункової залози.

дозволяє прискорити її загоєння. За цих умов скорочується перебування хворого в стаціонарі в 1,8 раза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Чернівці: Золоті литаври, 2004. – 505 с.
2. Лобинцева Г.С. Патент (11) 46673 А, Україна, Спосіб консервування гемопоетичних клітин людини. – Бюл. №5 15.05.2002 / Г.С. Лобинцева // Патент №2233589, Россия. Спосіб криоконсервирования гемопоэтических клеток человека, 2004.
3. Мартов Ю.Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю.Б. Мартов, В.В. Кирковский, В.Ю. Мартов. – М.: Медицинская литература, 2001. – 78 с.
4. Осадчук М.А. Методы исследования оксипролина в крови и моче / М.А. Осадчук // Лабор. дело. – 1979. – № 8. – С. 456-458.
5. Острый панкреатит. Патологическая анатомия и лечение / Бойко В.В., Криворучко И.Л., Шевченко Р.С. [и др.] – Харьков: Триада, 2002. – 258 с.
6. Радзиховский А.П. Свищи поджелудочной железы / А.П. Радзиховский. – К.: Наукова думка, 1987. – 222 с.
7. Радзиховський А.П. Хірургічна тактика та лікування нориці підшлункової залози / А.П. Радзиховський // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 51.
8. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гулько В.Г. [и др.]; под редакцией Б.М. Дадченко. – Киев: Здоров'я, 1995. – 384 с.
9. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С.С. Тетянец // Лаборатор. дело. – 1985. – № 1. – С. 61-62.
10. Филлин В.И. Неотложная панкреатология / В.И. Филлин, А.Л. Костюченко // СПб.: Деан, 2000. – 480 с.
11. Шараев П.Н. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова [и др.] // Клин. лаборатор. диагност. – 1997. – № 4. – С. 17-18.
12. Abdallah B.M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications / B.M. Abdallah, M. Kassem // Gene Therapy, 2008. – Vol. 15, № 2. – P. 109-116.
13. Alp Can M.D. Concise review: human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells / M.D. Alp Can, Sercin Karahuseyinoglu // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25. – № 11. – P. 2886-2895.

Отримано 13.12.10

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ – У роботі проаналізовано ефективність комплексного лікування психогенної еректильної дисфункції (ЕД), ЕД на тлі метаболічного синдрому, синдрому хронічного тазового болю і вторинної ЕД при існуючих скаргах на передчасну еякуляцію. Запропоновані стандартизовані методи лікування різних форм сексуальної дисфункції дозволяють практичному лікарю досягти задовільних результатів терапії з урахуванням комплексного синдромального підходу. Недоліком дизайну дослідження є відсутність порівняльної ефективності різних методів лікування в аналогічних групах пацієнтів. Однак порівняльне лікування вимагає значно більшої кількості учасників дослідження, беручи до уваги різноманітність препаратів і проявів метаболічного синдрому, в тому числі ендотеліальної дисфункції.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ – В работе проанализирована эффективность комплексного лечения психогенной эректильной дисфункции (ЭД), ЭД на фоне метаболіческого синдрома, синдрома хронической тазовой боли и вторичной ЭД при преобладающих жалобах на преждевременную эякуляцию. Предложенные стандартизированные методы лечения различных форм сексуальной дисфункции позволяют практичному врачу достигнуть удовлетворительных результатов терапии с учетом комплексного синдромального подхода. Недостатком дизайна исследования есть отсутствие сравнительной эффективности различных методов лечения в аналогичных группах пациентов. Однако сравнительное лечение требует значительно большего количества участников исследования, принимая во внимание разнообразие препаратов и проявлений метаболіческого синдрома, в том числе эндотелиальной дисфункции.

EFFICACY OF THE COMPLEX TREATMENT OF MALES WITH THE DIFFERENT TYPES OF SEXUAL DYSFUNCTION – We analyzed the efficacy of complex treatment of the psychogenic erectile dysfunction (ED), ED caused by the metabolic syndrome, chronic pelvic pain syndrome and the secondary ED caused by premature ejaculation. We proposed the standardized methods of treatment of the different sexual dysfunction in males, allowing the practicing doctor to achieve the satisfactory therapeutic results taking into consideration the complex multi-syndrome approach. Pitfall of this study design is the lack of comparative efficacy of the different methods of treatment in the corresponding groups of patients. But the comparative treatment requires the significantly larger amount of the patients, taking into the account the wide variety of drugs and symptoms of the metabolic syndrome, in particular the endothelial dysfunction.

Ключові слова: еректильна дисфункція, еякуляція, сексуальні розлади.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, эякуляция, сексуальные расстройства.

Key words: erection dysfunction, ejaculation, sexual dysfunction.

ВСТУП Сучасне наукове розуміння еректильної дисфункції (ЕД) вказує на переважну вторинність сексуальних розладів стосовно захворювань, які їх викликають. Серед багатьох патологічних станів, які передують або ускладнюються ЕД, першість займають невротичні розлади психіки / центральні психогенні порушення, захворювання

кровоносних судин, порушення обміну речовин (цукровий діабет, дисліпідемія тощо), частковий андрогенний дефіцит [2].

Метою дослідження стало встановлення ефективності комплексної стандартизованої терапії різних форм сексуальних розладів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми провели обстеження та лікування 286 пацієнтів із сексуальною дисфункцією залежно від етіології та патогенезу основних захворювань, які до неї призвели, а також розвитку та перебігу провідних сексологічних синдромів із врахуванням стандартизованих протоколів, що дозволили розподілити пацієнтів за ідентичністю по групах та провести вірогідні статистичні розрахунки. Дана система базується на принципах комплексності, диференційованості, послідовності й етапності, складається з компонентів – збору скарг, медичного та сексологічного анамнезу, опитування за допомогою анкет МІЕФ, ЕД-пз, ШТЕ, SF-36, фізикального, інструментального, лабораторного обстеження, лікування пацієнта згідно з встановленим діагнозом і розробленим алгоритмом класифікації і терапії сексуальних розладів, нормалізації міжособистісних стосунків подружжя і адаптації їх сексуальної поведінки, що досягається використанням когнітивно-орієнтованих методів психотерапії – роз'яснювальної та раціональної.

Хворих поділено на підгрупи: 1.1 – психогенна ЕД (n=80); 1.2 – пацієнти зі змішаною ЕД на ґрунті ендотеліальної дисфункції, з супутніми метаболічним синдромом, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою, ІХС, цукровим діабетом, пізнім гіпогонадізмом (n=113); 1.3 – ЕД змішаного генезу з провідним синдромом хронічного тазового болю при хронічному простатиті II, IIIa, IIIb категорії за NIH (n=64); 1.4 – пацієнти, в яких ЕД супроводжувалась передчасною еякуляцією (ПЕ), (n=29).

Лікування усіх хворих з ЕД, зокрема 80 хворих підгрупи 1.1 з психогенною моносиндромною ЕД стандартизовано включало три перші позиції:

1. Раціональну та роз'яснювальну психотерапію.
2. Зміну способу життя та факторів ризику при ЕД.

При первинному обстеженні виявляли зворотні фактори ризику розвитку ЕД. Зміна способу життя та модифікація факторів ризику передували лікуванню ЕД або ж супроводжували його. Рекомендації включали шляхи модифікації способу життя – зменшення маси тіла, фізичні вправи, а також скерування до психосоціальних видань, визначення побічних явищ призначених препаратів, наявність гіпогонадізму, як зворотних супутніх причин розвитку ЕД. Потенційний успіх завдяки зміні способу життя набуває особливого значення в осіб

з ЕД та супутніми серцево-судинними чи метаболічними хворобами, такими як цукровий діабет (ЦД) та гіпертонічна хвороба (ГХ) [1–4]. У таких чоловіків позитивні наслідки зміни нездорового способу життя торкаються не лише поліпшення еректильної функції, а й зміцнення серцево-судинної системи та нормалізації метаболічних процесів. Останні дослідження свідчать про цінність нормалізації способу життя як для ЕД, так і для загального благополуччя [5]. Деякі дослідження наводять на думку, що терапевтичний ефект від інгібіторів ФДЕ5 може бути вищим за умови усунення інших супутніх факторів ризику [6].

3. Сілденафіл – 50-100 мг за 1 год до очікуваного статевих акту (інструкції до препаратів тут і надалі [7]). Препарат призначали за вимогою, проте не менше 8 разів (спроб до статевої активності) на місяць. Препарат при психогенній ЕД переважно призначали з метою потенціювання психотерапії, для того, щоб пацієнт пересвідчився у можливості мати адекватні повноцінні ригідні ерекції, а також з метою профілактики розвитку дисфункції ендотелію. Інгібітор ФДЕ5 у підгрупі 1.1 намагались не застосовувати більше 1 місяця, щоб пацієнт психологічно не фіксувався на медикаментозній терапії.

4. Стосовно лише пацієнтів групи 1.1 з психогенною ЕД:

4.1) піроксан – 0,015 г x 3 р/д – 100 таб./курс – антиадренергічний засіб з периферичним механізмом дії, який призначали пацієнтам з 2003 по 2007 рік, після чого виробник припинив його випуск. Препарат має альфа-адреноблокуючу дію як на периферичні, так і на центральні адренорецептори, у тому числі в структурах заднього відділу гіпоталамуса. Перериває проведення еферентного нервового збудження (при синдромі тривожного очікування сексуальної невдачі), діючи на постгангліонарні синапси, не впливаючи на передачу збудження у гангліях;

4.2) гліцин – 0,1 г x 3 р/д сублінгвально – 100 таб./курс – засіб, що діє на нервову систему, зменшує психоемоційне напруження, виявляє нейропротекторну, антистресову дію, покращує метаболізм мозку, нормалізує сон. Застосовували для лікування психогенного компонента при еректильній дисфункції з 2008 по 2010 рік. Хоча гліцин не є прямим антиадренергічним засобом, саме його вибрано завдяки відмінній безпеці застосування при потенціюванні раціональної та роз'яснювальної психотерапії, а також доказаній клінічній ефективності, оскільки найближчі аналоги піроксану, наприклад фентоламін, – недоступні для рутинного застосування та відносяться до сильнодіючих і наркотичних засобів.

Лікування 113 пацієнтів зі змішаною еректильною дисфункцією підгрупи 1.2 – пацієнтів із ендотеліальною дисфункцією, супутніми метаболічним синдромом, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою, ІХС, цукровим діабетом, пізнім гіпогонадизмом проводили з урахуванням індивідуальної серцево-судинної та іншої соматичної патології, проте за стандартизованим алгоритмом, який включав 6 позицій.

Позиції 1; 2; 3 – ідентично, як і при психогенній чи будь-якій формі ЕД стосувались раціональної та роз'яснювальної терапії, модифікації способу життя і прийому інгібітора фосфодієстерази 5 типу – сілденафілу. У даній підгрупі пацієнтів сілденафіл застосовувався за вимогою переважно тривалий час, у більшості пожиттєво. Починали лікування хворих з ендотеліальною дисфункцією за відсутності протипоказань, як правило, з дози препарату 100 мг, для того, щоб чоловік переконався в його ефективності. Після дворазового застосування в середньому дозу знижували, підбираючи згідно з мінімально-адекватною ефективністю та наявністю або відсутністю побічних ефектів (протипоказань).

Позиція 4 перекликалась по ряду пунктів із позицією 3, проте з акцентом на більшу можливість частоти застосування препаратів для лікування супутньої патології у хворих з ендотеліальною дисфункцією:

- за узгодженням з лікуючим терапевтом/кардіологом/невропатологом, по можливості, відміна (заміна) препаратів, які уражують еректильну функцію – антигіпертензивних препаратів: вазодилаторів, симпатолітиків, альфа-метилдопи, клонідину, інгібіторів АПФ (каптоприлу, еналаприлу); діуретиків (ацетазоламиду, амilorиду, хлорталідону, індапаміду і тіазидових діуретиків), спіронолактону (як антагоніст альдостерону, який перешкоджає зв'язуванню дигідротестостерону з рецепторами андрогенів, що призводить до конверсії (перетворення) тестостерону в естрадіол); бета-блокаторів (лабеталолу, атенололу, надололу); альфа-1-неселективних блокаторів; блокаторів кальцієвих каналів (верапамілу, ніфедипіну, нітредипіну); гіполіпідемічних препаратів (клофібрат, що призводить до еректильної дисфункції майже у 14 % хворих, механізм його дії на ерекції пов'язують зі зниженням доступності холестерину, необхідного для синтезу тестостерону); H2-блокаторів – селективних блокаторів рецепторів гістаміну (циметидину, який інгібує тестостерон, зв'язуючись з рецепторами андрогенів та призводить до підвищення рівня пролактину в крові, при дозі > 5 г/день, частота еректильної дисфункції якого досягає 40 %); серцевих глікозидів (дігосину, який за хімічною будовою схожий на статеві стероїди на фоні прийому якого спостерігається зниження рівня тестостерону та зростання рівня естрогенів, як наслідок – еректильна дисфункція, зниження лібідо, гінекомастія); психотропних препаратів (барбітуратів, бромідів, хлордіазепозиду, хлорпротиксену, фенотіазинів, резерпіну); антидепресантів (трициклічних, інгібіторів MAO, інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, препаратів літію); гормональних препаратів (естрогенів); антигістамінних препаратів; атропіну; гуанетідину, метантелін броміду. Лікуючі кардіологи намагались перевести хворих з ГХ, по можливості, на лізиноприл та сучасні сартани.

5. Усі хворі з доведеною стійкою дисліпідемією, в котрих спостерігався не лише підвищений рівень тригліцеридів (з високим коефіцієнтом атероген-

ності >3 Од; підвищеним рівнем холестерину >7,8 ммоль/л; >підвищеним рівнем тригліцеридів >2,3 ммоль/л; зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності <0,9 ммоль/л; підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності >4,14 ммоль/л; підвищеним рівнем ліпопротеїдів дуже низької щільності >1,0 ммоль/л), отримували тривалий час (місяцями) аторвастатин – 10–20 мг ввечері перед сном. Препарат застосовують для зниження підвищених рівнів загального холестерину, холестерину/ЛПНЩ, аполіпротеїну В і тригліцеридів, лікування хворих з підвищеними сироватковими рівнями тригліцеридів та хворих з дисбеталіпопротеїнемією, у яких дієтотерапія неефективна.

6. Хворі з метаболічним синдромом та цукровим діабетом II типу (глюкоза крові >6,4 ммоль/л; глікозильований гемоглобін – HbA1c >6,4 %; С-пептид >4,2 нг/мл) стандартизовано отримували:

6.1) метформін – бігуанід із цукрознижуючою дією, що забезпечує зниження базальної і постпрандіальної концентрації цукру крові, в дозі 1000–2000 мг/день – тривало;

6.2) тіоктову кислоту – 600 мг/день – перші 10–15 днів внутрішньовенно краплинно, ще 30 днів 600 мг/день в таблетованій формі (1,5 місяця 2 рази на рік). У хворих на діабет α -ліпоева кислота приводить до зниження вмісту цукру в крові та підвищення глікогену в печінці, а також до зміни концентрації піровиноградної кислоти у крові. Переважно препарат застосовують для профілактики і лікування діабетичної полінейропатії і захворювань печінки;

6.3) частина хворих, у яких метформін не давав бажаного цукрознижуючого ефекту, отримувала гліметірид, амарил або глібенкламід у індивідуально підібраних дозах тривало, препарати, які підвищують секрецію інсуліну з β -клітин підшлункової залози за рахунок їх стимуляції. Цей ефект підсилюється під впливом глюкози;

6.4) неостигмін – 0,015 % – 1,0 мл/день внутрішньом'язово протягом 10 днів (1 курс/рік) для поліпшення нервово-м'язової передачі при ЕД унаслідок діабетичної полінейропатії;

6.5) вітамін В1 – 100,0 мг, вітамін В6 – 100,0 мг, вітамін В12 – 1,0 мг – 3,0 мл/день – перші 10 днів, ще 20 днів 1 таб./день (1 місяць/рік). Препарат застосовують при периферичних нейропатіях, а також діабетичних полінейропатіях.

7. У хворих із лабораторнодоведеним андрогенодефіцитом (наявність хоча б однієї з перелічених ознак: низький рівень загального тестостерону (<12 нмоль/л), низький рівень вільного тестостерону (<4,5 пг/мл), підвищений рівень сексостероїдзв'язуючого глобуліну (>48,4 нмоль/л) проводили замісну андрогенотерапію з метою поліпшення статевої функції, а також позитивного психотропного впливу шляхом покращання настрою:

7.1) тестостерону ундеканат – 1000 мг/3 місяці внутрішньом'язово постійно;

7.2) або омнадрен – 250 мг/1 місяць внутрішньом'язово постійно.

Лікування 64 хворих підгрупи 1.3 з ЕД змішаного ґенезу із провідним синдромом хронічного тазово-

го болю IIIa, IIIb категорії за NIH, пацієнтів з хронічним простатитом II категорії, включало 7 позицій:

– перші 3 – ідентичні іншим групам пацієнтів з ЕД;
– тамсулозин – 0,4 мг/день – щонайменше протягом 1 місяця для зниження тону мускулатури передміхурової залози, шийки сечового міхура і простатичної частини уретри і, таким чином, зменшення больової симптоматики та покращання відтоку сечі;

– тизанідин – 2 мг x 3 рази/добу протягом 10 днів – релаксанти мускулатури центральної дії. Механізм його дії екстрапольовано на розвиток синдрому хронічного тазового болю унаслідок спазму м'язів тазового дна та шийки сечового міхура. На додаток до міорелаксуючих властивостей тизанідин виявляє також центральний помірно виражений анальгезуючий ефект;

– лорноксикам – 4 мг x 2 рази/день після їжі протягом 5 днів, що має складний механізм дії, в основі якого – пригнічення синтезу простагландинів, що зумовлено пригніченням активності ізоферментів циклооксигенази. Крім того, лорноксикам пригнічує вивільнення вільних радикалів кисню із активованих лейкоцитів;

– антибактеріальна терапія з урахування збудника запального процесу та його чутливості до антибіотика, по можливості. Лікування проводили з використанням азалідів, фторхінолонів, тетрациклінів згідно з результатами бактеріологічного посіву та ПЛР діагностики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ 80 пацієнтів з психогенною ЕД підгрупи 1.1. за інтерпретацією ЕД-пз відображено у таблиці 1. "Значне покращання" констатовано, якщо після місяця від початку лікування, пацієнт відзначав поліпшення еректильної функції, щонайменше на 2 бали за анкету ЕД-пз, "незначне покращання" нотувалось при поліпшенні ерекції на 1 бал за ЕД-пз відносно стану до початку лікування. Наприклад, якщо до лікування чоловік вважав, що страждав від тяжкої ЕД, а після лікування відмічав легку ЕД – незначне порушення ЕД або відсутність ЕД, вважали, що спостерігалось значне покращання.

За результатами аналізу лікування чоловіків із психогенною ЕД можна зробити висновок, що корекція способу життя, поруч з раціональною та роз'яснювальною психотерапією, а також застосуванням інгібітора ФДЕ5 – сілденафілу дає хороші результати. При цьому піроксан, який знято з виробництва із 2008 року, виявився ефективнішим за гліцин.

Результати лікування 113 хворих зі змішаною еректильною дисфункцією підгрупи 1.2, пацієнтів із ендотеліальною дисфункцією, супутніми метаболічним синдромом, дисліпідемією, гіпертонічною хворобою, ІХС, цукровим діабетом, пізнім гіпогонадизмом показано у таблиці 2.

Найкращі результати спостерігаються при проведенні замісної андрогенотерапії при доведеному андрогенодефіциті; прийомі ліпідознижуючої терапії при стійкій дисліпідемії; корекції антигіпертензивної терапії; зміні шкідливого стилю життя пацієнтом; проведенні раціональної і роз'яснюваль-

Таблиця 1. Результати лікування пацієнтів із психогенною ЕД підгрупи 1.1 (n=80)

Метод лікування	Пацієнти, до яких застосовано терапевтичний підхід, чол./%	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, чол./% від усіх чоловіків підгрупи*	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*	Незначне покращання еректильної функції, чол./%*	Незначне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*
Рациональна та роз'яснювальна психотерапія; сілденафіл – 50 мг за 1 год до coitus	80/100 %	47/58,8 %	58,8 %	21/26,3 %	26,3 %
Відмова від куріння	14/17,5 %	5/6,25 %	35,7 %	4/5 %	28,6 %
Збільшення щоденного динамічного фізичного навантаження (вправи)	31/38,75 %	17/21,3 %	55 %	11/13,8 %	35,5 %
Нормалізація індексу маси тіла	13/16,25 %	6/7,5 %	46,2 %	5/6,25 %	38,5 %
Різка зниження вживання алкоголю (в перерахунку не більше 50 мл 40 % розчину етилового спирту/тиждень)	22/27,5 %	10/12,5 %	45,5 %	6/7,5 %	27,3 %
Піроксан – 0,015 г х 3 р/д	32/40 %	24/30 %	75 %	6/7,5 %	18,8 %
Гліцисед – 0,1 г х 3 р/д	48/60 %	28/35 %	58,3 %	10/12,5 %	20,8 %

Примітка. * – загальна ефективність терапевтичного комплексу серед пацієнтів, до яких застосовано терапевтичний підхід через 1 місяць від початку лікування.

Таблиця 2. Результати лікування хворих зі змішаною еректильною дисфункцією при метаболічному синдромі підгрупи 1.2 (n=113)

Метод лікування	Пацієнти, до яких застосовано терапевтичний підхід, чол./%	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, чол./% від усіх чоловіків підгрупи*	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*	Незначне покращання еректильної функції, чол./%*	Незначне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*
Рациональна та роз'яснювальна психотерапія; сілденафіл – 50–100 мг за 1 год до coitus	113/100 %	47/41,6 %	41,6 %	37/32,7 %	32,7 %
Модифікація способу життя (стала можливою)	51/45,1 %	29/25,7 %	56,9 %	13/11,5 %	25,5 %
Заміна іншого інгібітора АПФ на лізиноприл	22/19,5 %	4/3,5 %	18,2 %	10/9 %	45,5 %
Відміна діуретика	5/4,4 %	1/0,9 %	20 %	2/1,8 %	40 %
Відміна β-блокатора	4/3,5 %	2/1,8 %	50 %	2/1,8 %	50 %
Зменшення дози β-блокатора	7/6,2 %	2/1,8 %	28,6 %	4/3,5 %	57,1 %
Відміна іншого уражуючого ЕД препарату	21/18,6 %	8/7,1 %	38,1 %	11/9,7 %	52,4 %
Аторвастатин – 10 мг/день	79/70 %	41/36,3 %	52 %	23/20,4 %	29,1 %
Метформін – 1000–1500 мг/день	42/37,2 %	17/15 %	40,5 %	11/9,7 %	26,2 %
Тіоктова к-та – 600 мг/день	42/37,2 %	17/15 %	40,5 %	11/9,7 %	26,2 %
Глібенкламід – 3,75–7,5 мг/день	13/11,5 %	4/3,5 %	30,8 %	5/4,4 %	38,5 %
Неостигмін – 0,015 %–1,0 мл/день	42/37,2 %	17/15 %	40,5 %	11/9,7 %	26,2 %
Нейрорубін	42/37,2 %	17/15 %	40,5 %	11/9,7 %	26,2 %
Тестостерону ундеканат – 1000 мг/3 місяці	8/7,1 %	5/4,4 %	62,5 %	3/2,7 %	37,5 %
Омнадрен 250 мг/місяць	20/17,7 %	14/12,4 %	70 %	6/5,3 %	30 %

Примітка. * – загальна ефективність терапевтичного комплексу серед пацієнтів, до яких застосовано терапевтичний підхід через 1 місяць від початку лікування.

ної психотерапії та її потенціюванні прийомом сілденафілу. Недостатні результати терапії ЕД відмічались при заміні інгібітора АПФ, відміні діуретика та зни-

женні дози β-блокатора, поруч з іншими застосованими методами. Проте, ймовірно, це є наслідком тяжкості загального стану вибраних пацієнтів із ви-

раженою супутньою серцево-судинною патологією та її терапію "жорсткими" препаратами. Лікування хворих на цукровий діабет та еректильну дисфункцію часто не супроводжувалось успіхом, оскільки воно фактично було боротьбою полінейроангіопатії з факторами захисту ендотелію судин і нервових закінчень та її відтермінуванням.

Результати лікування 64 хворих зі змішаною еректильною дисфункцією з провідним синдромом хронічного тазового болю та пацієнтів із хронічним простатитом II, IIIa, IIIb категорії підгрупи 1.3. показано у таблиці 3.

Відсутність до цього часу ефективної стандартизованої методики "золотого стандарту" у лікуванні статевих розладів, пов'язаних з простатитом різних категорій, не зважаючи на патогенетичну терапію, а також часта відсутність покращання статевої функції при успішній елімінації запального процесу та больових відчуттів у простаті, вкотре свідчить про складну етіологію патологічних процесів у даній підгрупі пацієнтів.

Результати лікування 29 пацієнтів з передчасною еякуляцією та супутньою еректильною дисфункцією підгрупи 1.4 представлено у таблиці 4.

Таблиця 3. Результати лікування хворих з ЕД змішаного ґенезу при синдромі хронічного тазового болю підгрупи 1.3 (n=64)

Метод лікування	Пацієнти, до яких застосовано терапевтичний підхід, гол./%	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, гол./% від усіх чоловіків підгрупи*	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*	Незначне покращання еректильної функції, гол./%*	Незначне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*
Рациональна та роз'яснювальна психотерапія; сілденафіл – 50–100 мг за 1 год до coitus; тамсулозин – 0,4 мг/день; тізанідин – 2 мг x 3 р/день; лорноксикам – 4 мг x 2 р/день	64/100 %	29/45,3 %	45,3 %	15/23,4 %	23,4 %
Модифікація способу життя (стала можливою)	43/67,2 %	27/42,2 %	62,8 %	12/18,8 %	27,9 %
Антибактеріальна, антипротозойна терапія min 14 днів	28/43,8 %	11/17,2 %	39,3 %	8/12,5 %	28,6 %

Примітка.* – загальна ефективність терапевтичного комплексу серед пацієнтів, до яких застосовано терапевтичний підхід через 1 місяць від початку лікування.

Таблиця 4. Результати лікування пацієнтів із передчасною еякуляцією та супутньою еректильною дисфункцією підгрупи 1.4 (n=29)

Метод лікування	Пацієнти, до яких застосовано терапевтичний підхід, гол./%	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, гол./% від усіх чоловіків підгрупи*	Значне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*	Незначне покращання еректильної функції, гол./%*	Незначне покращання еректильної та сексуальної функції, % від чоловіків, яких ліковано даною методикою*
Рациональна та роз'яснювальна психотерапія; сілденафіл – 50–100 мг за 1 год до coitus; модифікація способу життя	29/100 %	17/58,6 %	58,6 %	7/24,1 %	24,1 %
Інгібітор зворотного захоплення серотоніну	18/62,1 %	10/34,5 %	55,6 %	7/24,1 %	38,9 %
Антипротозойна, антибактеріальна терапія min 14 днів	11/37,9 %	6/20,7 %	54,5 %	1/3,5 %	9,1 %

Примітка.* – загальна ефективність терапевтичного комплексу серед пацієнтів, до яких застосовано терапевтичний підхід через 1 місяць від початку лікування.

ВИСНОВКИ Запропоновані стандартизовані методи лікування різних форм сексуальної дисфункції у чоловіків дозволяють досягти задовільних терапевтичних результатів практичному лікарю із врахуванням комплексності посиндромного підходу. Недоліком дизайну дослідження є

відсутність порівняльної ефективності різних методів лікування в аналогічних групах пацієнтів. Проте порівняльне лікування потребує значно більшої кількості учасників дослідження, беручи до уваги різноманітність препаратів та проявів метаболічного синдрому, зокрема ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study / Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. [et al.] // J. Urol. – 1994. – № 151(1). – P. 54–61.
2. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey' / Braun M., Wassmer G., Klotz T. [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2000. – № 12(6). – P. 305-311.
3. Laumann E.O. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors / Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. //JAMA. – 1999. – №281(6). – P. 537–544.
4. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study / Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. [et al.] // J. Urol. – 2000. – №163(2). – P. 460-463.
5. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil / Moreira E.D. Jr., Lbo C.F., Diament A. [et al.] // Urology. – 2003. – №61(2). – P. 431–436.
6. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study / Schouten B.W., Bosch J.L., Bernsen R.M. [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2005. – №17(1). – P. 58–62.
7. <http://www.compendium.com.ua>

Отримано 24.01.11

ХІРУРГІЯ

УДК 616.716.4-001.5-089.84]-085.242-092.9

©Я.П. Нагірний

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІБІОЛІН-КУРІОЗИНОВОЇ СУМІШІ НА РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРІВ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІБІОЛІН-КУРІОЗИНОВОЇ СУМІШІ НА РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРІВ – Експериментально, на моделі штучно створеного кісткового дефекту нижньої щелепи щурів, вивчено ефективність застосування полібіолін-куріозинової суміші, як локального засобу оптимізації умов перебігу репаративного остеогенезу. Встановлено, що при застосуванні полібіолін-куріозинової суміші у новоствореному регенераті збільшується вміст кальцію, лужної фосфатази і загального білка на тлі зниження вмісту кислоти фосфатази, що свідчить про її оптимізуючий вплив на перебіг відновних процесів у кістковій тканині.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИБИОЛИН-КУРИОЗИНОВОЙ СМЕСИ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС – Экспериментально, на модели искусственно созданного костного дефекта нижней челюсти крыс, изучена эффективность применения полибиолин-куріозинової суміші, как локального средства оптимизации условий течения репаративного остеогенеза. Установлено, что при применении полибиолин-куріозинової суміші во вновь созданном регенерате увеличивается содержание кальция, щелочной фосфатазы и общего белка на фоне снижения содержания кислой фосфатазы, что свидетельствует о ее оптимизирующем влиянии на течение восстановительных процессов в костной ткани.

THE EXPERIMENTAL RESEARCH OF POLYBIOLIN-CURIOZINE MIXTURE LOCAL APPLICATION INFLUENCE ON RATS MANDIBLE REPARATIVE OSTEOGENESIS – Experimentally, on artificial created bone defect model of the rat's mandible, efficiency of polybiolin-curiozine mixture application as local means of current reparative osteogenesis conditions optimisation has been studied. It has been established, that at polybiolin-curiozine mixture application in again created regenerate the calcium, alkaline phosphatase and the general protein maintenance increases on the background of decrease of acidic phosphatase maintenance that testifies to its optimising influence on regenerative processes current in bone-tissue.

Ключові слова: полібіолін-куріозинова суміш, репаративний остеогенез, нижня щелепа щурів.

Ключевые слова: полибиолин-куріозиновая смесь, репаративный остеогенез, нижняя челюсть крыс.

Key words: polybiolin-curiozine mixture, reparative osteogenesis, rat's mandible.

ВСТУП Пошук матеріалів для регуляції швидкості відновлення кісткових структур в ділянці дефектів є актуальним напрямком досліджень хірургічної стоматології і щелепно-лицьової хірургії [1-3]. На сьогодні відомо багато методів локального впливу на перебіг процесів відновлення пошкодженої кісткової тканини [4-6]. Однак пошук нових матеріалів триває, що свідчить про невирішеність усіх аспектів даної проблеми. Результати останніх досліджень свідчать про доцільність застосування засобів оптимізації відновних процесів в кістковій тканині відповідно до фаз перебігу репаративно-

го остеогенезу [7]. Враховуючи значущість для подальшого перебігу репаративних процесів першої стадії – запальної реакції, перспективним є локальне застосування комбінацій медикаментозних засобів, які мають антисептичну, ангіопротекторну дію, а також стимулюють метаболічну активність клітин. На нашу думку, перспективною могла би бути комбінація полібіоліну, як наповнювача з метаболічною дією, в поєднанні з куріозином, який має антисептичну і стимулюючу дію на остеогенез за рахунок вмісту цинку.

Метою дослідження стало вивчення в експерименті ефективності локального впливу полібіолін-куріозинової суміші (ПКС) на перебіг процесів остеорегенерації штучно створеного кісткового дефекту нижньої щелепи щурів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експериментальне вивчення впливу застосування ПКС на перебіг процесів остеорегенерації проведено на 69 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 200-250 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію з середньодобовою кількістю кальцію і магнію у раціоні кожної експериментальної тварини по 0,046 та 0,004 г відповідно. Вивчено динаміку змін кальцію, фосфору, лужної і кислоти фосфатази, загального білка в новоствореному кістковому регенераті в умовах локального застосування ПКС і при загоєнні кісткової рани під кров'яним згустком.

Для моделювання ранового процесу в кістці нижньої щелепи щура під ефірним наркозом в стандартних стерильних умовах робили розріз по перехідній складці, після чого здійснювали доступ до тіла нижньої щелепи. Твердосплавним бором, діаметром 3 мм, портативною бормашиною фірми MICROLAB 450 на мінімальних (1000 об./хв) обертах при одночасному охолодженні 0,9 % розчином хлориду натрію просвердлювали отвір на тілі нижньої щелепи зліва. Аналогічну операцію проводили з протилежної сторони. Кісткову рану зліва заповнювали ПКС (дослід), справа – рани загоювалися під кров'яним згустком (контроль). ПКС готувалась ex tempore: порошок полібіоліну замішували на розчині куріозину до тістоподібної консистенції і заповнювали ним створено кістковий дефект. Рани зашивали кетгуттом. Щурів спостерігали впродовж 21 дня. На 7-й, 14-й, 21-й день по 23 тварини виводили із експерименту внутрішньочеревинним введенням 0,04 мг тіопенталу. Підготовку матеріалу для дослідження проводили наступним чином. Після евтаназії тварин виділяли нижню щелепу з фрагментом нанесеного отвору. Тканини новоствореного кісткового регенерату ви-

діляли і готували з них гомогенат. В гомогенаті, на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Humalyzer-2000 набором фірми "Human" (Німеччина), визначали вміст загального білка, кальцію, фосфору, кислої і лужної фосфатази.

Всі експерименти на тваринах проводили відповідно до Правил використання лабораторних експериментальних тварин. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Досліджували біохімічні особливості новоствореного регенерату як в умовах застосування ПКС, так і в умовах загоєння під кров'яним згустком. Порівнювали в них вміст кальцію, фосфору, кислої і лужної фосфатази та загального білка. Застосування ПКС приводило до кількісних змін показників кальційфосфорного обміну і маркерів кісткового метаболізму, направленість і характер

яких спрямовані на оптимізацію перебігу відновних процесів у кістковій тканині. Так, вміст кальцію значно вищий, починаючи з 7-го дня в новоствореному регенераті кісткової тканини тварин, у яких кістковий дефект був заповнений ПКС. Особливо суттєвою є зміна концентрації кальцію на 21-й день – вміст його більш ніж у два рази перевищував показник у контролі. Така картина свідчить про активацію процесів мінералізації кісткового регенерату.

Дещо іншою була динаміка кількісних змін вмісту фосфору. На 7-й і 14-й день експерименту його рівень був вищим на стороні, де застосовувалась ПКС, а на 21-й день – навпаки, знижувався.

Характеризуючи величину кальційфосфорного співвідношення, слід зазначити, що на стороні, де застосовувалась ПКС, воно було достовірно вищим, починаючи з 14-го дня експерименту. Таким чином, в умовах застосування ПКС відбувається більш активне насичення мінеральним компонентом новоствореного кісткового регенерату (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників остеорегенерації в умовах місцевого застосування полібіолін-куріозинової суміші

Показник	Контроль			Полібіолін-куріозинова суміш		
	день обстеження					
	7-й	14-й	21-й	7-й	14-й	21-й
Кальцій, ммоль/л	1,4±0,05	2,6±0,07	9,4±0,04	1,4±0,02	4,2±0,05*	16,1±0,03*
Фосфор, ммоль/л	2,6±0,04	4,3±0,08	9,5±0,07	3,4±0,04*	5,6±0,05*	6,2±0,03*
Кальцій/фосфор, ум. од.	0,53±0,01	0,60±0,04	0,99±0,06	0,50±0,04	0,75±0,03*	3,24±0,07*
Лужна фосфатаза, од./л	24,5±0,32	25,6±0,51	36,4±0,34	18,7±0,32*	48,7±0,53*	58,6±0,16*
Кисла фосфатаза, од./л	38,1±0,56	18,8±0,54	3,2±0,08	32,8±0,45*	18,2±0,15	2,4±0,05*
Лужна фосфатаза/кисла фосфатаза	0,64±0,02	1,36±0,19	11,37±0,52	0,57±0,05	2,69±0,28*	24,42±0,85*
Загальний білок, г/л	21,0±0,56	24,2±0,45	20,5±0,32	20,9±0,54	28,1±0,65*	24,5±0,52*

Примітка. * – різниця достовірна за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

Вміст лужної фосфатази в регенераті на 7-й день на стороні, де застосовувалась ПКС, знижувався. Враховуючи, що джерелом лужної фосфатази є не тільки остеобласти, але і лейкоцити, низький рівень цього ферменту пояснюється зменшенням запальних явищ в регенераті і, відповідно, зниженням лейкоцитарної інфільтрації. В подальшому, рівень лужної фосфатази був вищим в регенераті на стороні, де застосовувалась ПКС, що свідчить про більш інтенсивний перебіг регенеративних процесів.

Вміст кислої фосфатази був нижчим впродовж усього терміну спостереження в регенераті на стороні, де застосовувалась ПКС. Відомо, що зміни вмісту кислої фосфатази свідчать про кількість остеокластів, які беруть участь у процесі регенерації кісткової тканини. Співвідношення лужна фосфатаза/кисла фосфатаза було вищим в регенераті на стороні, де застосовувалась ПКС, як і рівень загального білка.

Таким чином, результати експериментального дослідження свідчать про доцільність локального застосування ПКС з метою оптимізації перебігу процесів регенерації штучно створеного кісткового дефекту нижньої щелепи щурів.

ВИСНОВКИ 1. Проведені дослідження показали, що локальне застосування ПКС оптимізує

впливає на перебіг процесів репаративного остеогенезу штучно створеного кісткового дефекту нижньої щелепи щурів.

2. Оптимізуючий ефект її локального застосування проявляється біохімічними змінами маркерів кісткового метаболізму і вмісту білка в новоствореному кістковому регенераті. При застосуванні ПКС в регенераті збільшується вміст кальцію, лужної фосфатази і загального білка на тлі зниження вмісту кислої фосфатази.

Перспективою подальших досліджень в даному напрямку є вивчення можливості застосування вказаної комбінації лікарських засобів у хворих із травматичними переломами нижньої щелепи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 1 Ярова С.П. Экспериментальное обоснование эффективности метода оптимизации регенерации челюстной кости / С.П. Ярова, А.П. Брашкин, А.А. Слюсарев // Вісник стоматології. – 2006. – № 3. – С. 13-18.
- 2 Лалабекян Б.А. Новое поколение материалов, содержащих остеиндуктивные цитокины, для стимуляции регенерации костной ткани челюстно-лицевой области / Б.А. Лалабекян, С.Ю. Иванов, С.Л. Киселев // Стоматологічна імплантологія. Осстеоінтеграція. Матеріали другого Українського міжнародного конгресу. – Київ. – 2006. – С. 38-40.
3. Матрос-Таранець І.С. Варіанти клінічного використання тромбоцитарного концентрату в щелепно-лицьовій хірургії /

Д.К. Каліновський, М.В. Дзюба // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2006. – № 1. – С. 10-15.

4. Опанасюк І.В. Костнопластическіе матеріали в сучасній стоматології / І.В. Опанасюк, Ю.В. Опанасюк // Сучасна стоматологія. – 2002. – № 3. – С. 101-103.

5. Ярова С.П. Експериментальне обґрунтування ефективності методу оптимізації регенерації челюстної кістки / С.П. Ярова, А.П. Брашкін, А.А. Слюсарев // Вісник стоматології. – 2006. – С. 13-18.

6. Берсенев А.В. Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы / А.В. Берсенев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 1. – С. 49-56.

7. Швырков М.Б. Неогнестрельные переломы челюстей / М.Б. Швырков, В.В. Афанасьев, В.С. Стародубцев. – М. : Медицина, 1999. – 334 с.

Отримано 15.12.10

ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ КЛИШОНОГОСТІ ЗА МЕТОДОМ ПОНСЕТІ

ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ КЛИШОНОГОСТІ ЗА МЕТОДОМ ПОНСЕТІ – Проведено аналіз лікування вродженої клишоногості у 30 дітей віком від 1 місяця до одного року за даною методикою. В усіх дітей спостерігалися позитивні результати, стопа не відрізнялась від нормальної. У 3-х дітей під загальним знеболюванням здійснено поперечну ахіллесотомію. З метою профілактики рецидиву захворювання усім дітям накладено на ніжки ортопедичні брейси. Висока ефективність, простота, економічність даного методу є підставою вважати його стандартом лікування даної недуги.

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ КОСОЛАПОСТИ ПО МЕТОДУ ПОНСЕТІ – Проведен аналіз лікування вродженої косолапости у 30 дітей віком від 1 місяця до 1 року даним методом. Во всех случаях наблюдались положительные результаты лечения, стопа не отличалась от нормальной. У 3 детей осуществлено поперечное пересечение ахиллового сухожилия. С профилактической целью всем детям на ножки надели ортопедические брейсы. Высокая эффективность, простота, экономичность данного метода есть основанием считать его стандартом лечения этого заболевания.

TREATMENT OF CONGENITAL CLUBFOOT BY PONSETI METHOD – The analysis of treatment of congenital clubfoot in 30 children aged from 1 month to 1 year using this method has been conducted. In all cases have been the positive results of treatment, the foot has not been different from normal. In 3 children has been carried the cross intersection of the Achilles tendon. With preventive measures to all children on foot have been worn wear orthopedic braces. High efficiency, simplicity, economy of this method is the basis to consider it the treatment standard of this disease.

Ключові слова: природжена клишоногість, метод Понсеті.

Ключевые слова: врожденная косолапость, метод Понсети.

Key words: congenital clubfoot, Ponseti method.

ВСТУП Щорічно у світі народжується більше 100 тис. дітей із вродженою клишоногістю. Частіше хворіють хлопчики, у 30-50 % випадків спостерігається двобічне ураження стоп. Причини розвитку цієї недуги остаточно не вивчено [1-3].

Ефективність лікування традиційними методами становить 58 %. Метод Понсеті (Ponseti), запропонований американським ортопедом Ігнасіо Понсеті, є стандартом консервативного лікування клишоногості у США та в більшості країн Європи. Ефективність методу – 89 % [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клишоногість в більшості випадків може бути відкоригована протягом перших 2-х місяців методом Понсеті (мануальна корекція) етапними гіпсовими пов'язками з мінімальним використанням хірургії або без неї. 35-річний досвід даного методу підтверджений багатьма світовими клініками.

Техніка корекції стоп за методом Понсеті є простою, доступною і може застосовуватися як ортопедами, так і фахівцями інших спеціальностей.

Метод лікування є економічним, ефективним, що значно знижує кількість інвалідів внаслідок клишоногості [1, 5].

Лікувати клишоногість потрібно відразу ж (на 7-10 день) після народження. Якщо ви розпочали лікувати клишоногість до 9 місяців, більшість компонентів недуги можуть бути відкориговані при за-

стосуванні даного методу. Більшість деформацій можуть бути усунені протягом перших 6 тижнів (5-6 гіпсових пов'язок) при щотижневій заміні гіпсових пов'язок. Підшкірну тенотомію ахіллесового сухожилка застосовують для завершення корекції еквінусної деформації стопи.

Перші 4-5 гіпсових пов'язок накладаються як можна раніше після народження дитини.

Першим елементом методу є усунення кавуса (високе склепіння стопи).

Корекція стопи полягає у відведенні стопи при фіксованій голівці таранної кістки (визначення розташування голівки таранної кістки є надзвичайно важливим). Стопа ніколи не пронується [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обласній дитячій клінічній лікарні проведено лікування за даною методикою 30 дітям віком від 1 місяця до 1 року. Перед кожним накладанням гіпсової пов'язки, із стопою здійснюють певні маніпуляції. Стопа утримується в положенні максимальної корекції. Знімає та накладає гіпсові пов'язки лікар. Стопа знаходиться не довше 1 год без гіпсової пов'язки. Гіпсову пов'язку накладають від кінчиків пальців до паху в положенні згинання у колінному суглобі під прямим кутом.

При першому гіпсуванні коригують кавус і приведення. Стопа залишається в положенні еквінуса. При другому, третьому і четвертому гіпсуванні усували приведення та варус п'яти. Після п'ятої гіпсової пов'язки здійснюють підшкірне перерізання ахіллесового сухожилка у 3-х дітей. Операцію здійснюють під загальним знеболюванням. Сухожилки перерізають на 1,5 см вище п'яркової кістки, утримуючи стопу в положенні максимально можливої тильної флексії. Стопу фіксують гіпсовим чобітком в положенні відведення стопи на 60° відносно фронтальної площини великогомілкової кістки. Тривалість фіксації 3 тижні. Через 3 тижні пов'язку знімають.

Так, як ортопедичні черевики не утримували стопу у правильному положенні, застосовували брейси – ортопедичне взуття (черевички) з відкритими пальчиками, високою задньою частиною, які сполучені між собою металевою планкою (виготовлені в інституті патології хребта і суглобів ім. проф. М.І. Сітенка НАМН України, Харків). Перші 3 місяці брейси не знімають цілодобово. Потім стопи фіксують в нічний час (12 год) і в денний час, від 2 до 4 год, щоб середній термін фіксації становив 14-16 год. Після завершення курсу лікування (до накладання брейсів) стопи мали правильну форму, були еластичними, м'якими без рубців і мало чим відрізнялись від нормальних стоп (рис. 1, 2).

В усіх випадках на боці клишоногості мало місце вкорочення стопи в межах 1-1,5 см, зменшення периметру гомілки в межах 1 см на рівні її середньої третини, про що попереджали батьків до по-



Рис. 1. Вроджена двобічна клишоногість.

чатку лікування. Ці зміни не є ускладненням даної методики лікування і спостерігаються практично в усіх хворих з вродженою клишоногістю.

ВИСНОВКИ Метод Понсеті значно відрізняється від традиційних методів лікування вродженої клишоногості (усунення порожнистої деформації, вправлення підвивиху човноподібної кістки, поперечна ахіллесотомія, застосування брейсів) і характеризується надзвичайною ефективністю та швидкістю отримання позитивних результатів. Тому його можна вважати стандартом лікування даної недуги.



Рис. 2. Вроджена двобічна клишоногість. Лікування за методом Понсеті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верещагин С.И. Ошибки и осложнения при лечении детей с врожденной косолапостью по методу Понсети / С.И. Верещагин // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. – Д. : Ліра. – 2010. – 484 с.
2. Кикош Г.В. Возможности лечения врожденной эквинусно-полловарусной деформации стоп (ВЭПВДС) у детей с использованием методики ПОНСЕТІ / Г.В. Кикош, А.И. Корольков // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України. – Д. : Ліра. – 2010. – 483 с.
3. Ortosite. net84. net/articles/clubfoot-ponseti-treatment/1 // Лечение косолапости по методу Понсети. – 4 ноября. – 2010.
4. Tviz. kiev. ua // Косолапость: лечение по методу Понсети. – 17 августа. – 2010.
5. turner. ru /forum/index. php // Лечение врожденной косолапости по методу Игнасио Понсети (Ignacio Ponceti). – 19 марта. – 2010.

Отримано 11.01.11

УДК 616.22-002.006:612/015-07

©Н.П. Ковалик, А.П. Ковалик, Т.В. Антонів

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Російський університет дружби народів**АНТИБИОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КОКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ІЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
ГОРТАНИ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ**

АНТИБИОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КОКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ІЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНИ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА НАБРЯКОВО-ПОЛІПОЗНИЙ ЛАРИНГІТ – Вивчено видовий склад і чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених із слизової оболонки гортані 40 здорових осіб і 54 хворих на ларингіт Рейнке. У здорових людей стрептококи виділені у 87,5 %, стафілококи – у 60,0 % і нейсерії – у 42,5 %. У хворих на ларингіт Рейнке ті ж види мікроорганізмів висіли, відповідно, у 70,4 %, 72,2 % і 96,3 %. Найбільш чутливою мікрофлора виявилась до представників цефалоспоринового і фторхінолонового ряду.

АНТИБИОТИКОЧУТЛИВОСТЬ КОКОВОЙ МИКРОФЛОРИ, ВЫДЕЛЕННОЙ СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ НА ОТЕЧНО-ПОЛИПОЗНЫЙ ЛАРИНГИТ – Изучен видовой состав и чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных со слизистой оболочки гортани 40 здоровых лиц и 54 больных ларингитом Рейнке. У здоровых людей стрептококки выявлены у 87,5 %, стафилококки – у 60,0 % и нейссерии – у 42,5 %. У больных на ларингит Рейнке те же виды микроорганизмов высевались, соответственно, у 70,4 %, 72,2 % и 96,3 %. Наиболее чувствительной микрофлора оказалась к представителям цефалоспоринового и фторхинолонового ряда.

ANTIBIOTICS SENSITIVITY OF COCCAL MICROFLORA OF THE LARYNX MUCOUS MEMBRANE IN HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH CHRONIC EDEMATOUS – POLYPOUS LARYNGITIS – Specific composition and sensitiveness to the antibiotics of microorganisms, selected from the mucous membrane of larynx in 40 healthy persons and 54 patients with laryngitis of Reynke have been studied. In healthy people streptococci are exposed in 87,5 %, staphylococuss spp. - in 60,0 % and neisseria – in 42,5 %. At patients with laryngitis of Reynke those types of microorganisms have been sown, accordingly, in 70,4 %, 72,2 % and 96,3 %. Most sensible microflora has been to the representatives of cephalosporin and fluoroquinolones row.

Ключові слова: ларингіт Рейнке, мікрофлора, антибіотики.

Ключевые слова: ларингит Рейнке, микрофлора, антибиотики.

Key words: Reynke's laryngitis, microflora, antibiotics.

ВСТУП Однією з форм хронічного гіперпластичного ларингіту є його набряково-поліпозна форма (ларингіт Рейнке). Одну із вирішальних ролей в комплексному лікуванні набряково-поліпозного ларингіту, особливо в післяопераційний період, відіграє антибактерійна терапія як місцевого, так і загального застосування. У цілому мікрофлора слизової оболонки різних відділів верхніх дихальних шляхів вивчена досить добре, особливо в носовій порожнині, біляносових пазухах, глотці. У той же час резидентна і транзитрна мікрофлора гортані майже не вивчена. Лише в окремих роботах відмічається, що вона близька до мікробних асоціацій трахеї і бронхів, хоч їх видова характеристика мікробіоценозів не наводиться. Даних же про мікрофлору гортані у хворих на ла-

рингіт Рейнке у доступній літературі ми не знайшли. Це пояснюється, очевидно, технічними труднощами при заборі матеріалу з гортані для бактеріологічного дослідження, а також відносною рідкістю даного захворювання.

Метою нашої роботи стало вивчення кокової мікрофлори гортані у здорових осіб і хворих її рубцевим стенозом. Дослідження чутливості і резистентності до антибіотиків представників кокової флори нами вибрано тому, що саме ця мікрофлора є домінуючою в мікробіоценозі слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і саме вона може бути збудником гнійно-септичних процесів, які виникають як ускладнення після хірургічного втручання на гортані [3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Кількісну характеристику мікробних асоціацій і видовий склад мікрофлори слизової оболонки гортані вивчали у 40 здорових людей і 54 хворих на ларингіт Рейнке. Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводили гортанними біопсійними щипцями з допомогою стерильної марлевої турунди масою 50 мг. Турундою промокали слизову оболонку гортані в надскладковій ділянці гортані і занурювали її відразу в пробірку з 2 мл цукрового м'ясо-пептонного бульйону. Після ретельного полоскання турунди в бульйоні по 0,2 мл цього змиву висівали на кров'яний і сироватковий м'ясо-пептонний агар, середовище Ендо, Сабуро та жовтково-сольовий агар. Посіви вирощували в термостаті при 37 ° С протягом 24 год (на середовищі Сабуро – 4-6 діб). Кількість вирослих колоній підраховували за допомогою апарата ПСБ і виражали в колонійутворюючих одиницях на 1 мл (КУО/мл). Для одержання чистих культур ізольовані колонії мікроскопували в мазках, забарвлених за методом Грама і пересівали на скошений агар з додаванням 4 % глюкози і 15 % сироватки.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно з класифікаційними схемами Bergey (1997), використовуючи тест-системи "API Staph", "API Strep", "API 20 E", "API NH", "API Caryne", "API Candida".

Антибіотикочутливість кожного штаму досліджували згідно з "Інформаційним листом №189" [4], а також "Методичними рекомендаціями" [1]. При цьому використовували диски з бензилпеніциліном, амоксицивином, стрептоміцином, гентаміцином, офлоксацином, левофлоксацином, еритроміцином, цефазоліном, цефуроксимом, цефтріаксоном, цефпіромом. Оцінювали наявність чутливих, помірно стійких і стійких до антибіотиків штамів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення частоти і щільності бактерійних популяцій показало, що мікрофлора слизової обо-

лонки гортані виявлена у всіх досліджуваних. Мікробне обсіменіння слизової оболонки гортані у здорових людей становило (2672±614) КУО/мл, в той час, як у хворих на ларингіт Рейнке, воно досягало (17412±1016) КУО/мл. У хворих на поліпозно-набряковий ларингіт виявлено всі ті ж види аеробних мікроорганізмів, що і у здорових людей, але виявлялися вони значно частіше. Так, загальна щільність нейсерій у хворих була більшою у 11 разів, ніж у здорових (відповідно (14479±746) КУО/мл і (1279±433) КУО/мл), стафілококів – у 8 (відповідно (487±41) КУО/мл і (62±11) КУО/мл) і грибів роду *Candida* – у 5 (відповідно (152±11) КУО/мл і (28±6) КУО/мл). Як у здорових людей, так і у хворих найчастіше висівались різні види стрептококів, стафілококів і нейсерій. Так, у здорових людей стрептококи виявлено у 87,5 %, стафілококи – у 60,0 % і нейсерії – у 42,5 %. У хворих на ларингіт Рейнке ті ж види мікроорганізмів висівались, відповідно, у 70,4 %, 72,2 % і 96,3 %.

Серед виділених із слизової оболонки гортані хворих на ларингіт Рейнке видів культур стрептококів і стафілококів з'являлось більше їх патогенних штамів. Відмічався дисбактеріоз, який характеризувався значним зростанням у мікробних асоціаціях штамів *Staphyl. aureus*, *Strept. α-haemoliticus*, *Neisseria flavescens*. В той час, як у здорових людей на слизовій оболонці гортані виділяли в основному монокультури і значно рідше до складу мікробних асоціацій входило по 2 - 3 їх види, то у хворих на набряково-поліпозний ларингіт у жодному випадку мікроорганізми у вигляді монокультури не виділялись, а лише у складі мікробних асоціацій, куди входило 2 - 3 і більше їх види.

Оскільки у всіх досліджуваних на слизовій оболонці гортані виділялась в основному кокова флора (стрептококи, стафілококи, нейсерії), то саме у цих мікроорганізмів ми провели визначення чутливості до антибіотиків.

Із слизової оболонки гортані у здорових людей виділено 24 штами стафілококів. Частіше виділялись *Staph.epidermidis* (9) і *Staph. hominis* (5). Аналіз антибіотикограм до стафілококів показав, що практично всі вони проявили високу чутливість до досліджуваних антибіотиків. Лише два штами

Staph.aureus проявили помірну стійкість до пеніциліну і 1 штаму цього виду виявився резистентним до еритроміцину. По 1 штаму *Staph.epidermidis* і *Staph. capitis* проявили помірну стійкість до пеніциліну, еритроміцину і гентаміцину.

Другу чисельну групу мікроорганізмів, виділених із слизової оболонки гортані у здорових людей, становили стрептококи. Їх виділено 35 штамів, які віднесені до 6 видів. Найчастіше висівались *Strept. salivarius* (14) і *Strept. mitis* (11). Висіяні культури характеризувались високою чутливістю до всіх досліджуваних препаратів. Лише дві культури *Strept. mitis* проявили помірну стійкість до еритроміцину і один штаму *Strept. salivarius* виявився резистентним до цефтріаксону.

Значну групу мікроорганізмів серед виділеної кокової флори із слизової оболонки гортані у здорових осіб становили нейсерії (42,5 %), які були віднесені до 4 видів. Виділені культури проявили високу чутливість до всіх тестових антибіотиків. Найефективнішим виявились амокциклави і левофлоксацин, до яких не виявлено ні однієї стійкої або помірної стійкої культури. Лише по одному штаму *Neisseria flavescens* і *Neisseria subflava* проявили резистентність до пеніциліну і еритроміцину, а також по 2 їх штами – помірну стійкість до гентаміцину.

Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, виділених у хворих на ларингіт Рейнке, відображені у таблиці 1. Аналіз антибіотикограм стафілококів показав підвищення їх резистентності до досліджуваних антибіотиків. Так, із 39 штамів цієї культури до пеніциліну виявились стійкими (76,9±0,8) % і помірно стійкими (5,2±0,1) %, до еритроміцину, відповідно (46,2±0,5) % і (20,5±0,4) % штамів. У той же час стафілококи проявили високу чутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів, коли жоден штаму даного виду мікроорганізмів не проявив резистентності і лише поодинокі штами виявились помірно стійкими до цефазоліну (10,3±0,3) % і цефтріаксону (5,1±0,1) %.

Виділені із слизової оболонки гортані хворих на набряково-поліпозний ларингіт стрептококи проявили до антибіотиків значно вищу чутливість, ніж стафілококи. Особливо вони виявились високочутливими до представників групи цефалоспо-

Таблиця 1. Чутливість кокової мікрофлори до антибіотиків, виділених із слизової оболонки гортані у хворих на ларингіт Рейнке

Вид мікроорганізму і кількість штамів	Показник чутливості*	Чутливість штамів до представників різних груп антибіотиків (у %)											
		пеніциліни		аміноглікозиди		фторхінолони		макроліди	цефалоспори́ни (по генераціях)				
		бензил-пеніцилін	амоксикав	стрепто-гентаміцин	офлоксацин	левофлоксацин	еритроміцин	1 цефазолін	2 цефуросин	3 цефтріаксон	4 цефпіром		
Стафілококи (39)	ч	17,9	74,3	38,5	69,2	61,5	97,4	33,3	89,7	100	94,9	100	
	П.с	5,2	2,6	10,2	10,3	12,8	2,6	20,5	10,3	0	5,1	0	
	с	76,9	23,1	51,3	20,5	25,7	0	46,2	0	0	0	0	
Стрептококи (38)	ч	52,6	86,9	76,3	92,1	97,4	94,7	84,2	97,4	100	100	100	
	П.с	42,1	10,5	15,8	5,3	2,6	5,3	10,5	2,6	0	0	0	
	с	5,3	2,6	7,9	2,6	0	0	5,3	0	0	0	0	
Нейсерії (52)	ч	21,1	73,1	38,5	76,9	46,9	82,7	25,0	94,2	96,2	96,2	100	
	П.с	23,1	7,7	19,2	13,5	23,1	15,4	34,6	5,8	3,8	3,8	0	
	с	55,8	19,2	42,3	9,6	30,7	1,9	40,4	0	0	0	0	

Примітки: 1. ч - чутливі; 2. п.с. - помірно стійкі; 3. с - стійкі.

ринів і фторхінолонів. І лише до пеніциліну стрептокок виявився стійким в (5,3±0,7) % і помірно стійким – в (42,1±2,6) % випадків, а також до стрептоміцину, відповідно, в (7,9±0,4) % і (15,8±1,30) % випадків.

Практичний інтерес становить питання визначення чутливості до антибіотиків нейсерій, оскільки вони висіяні у 52 (96,3 %) із 54 пацієнтів. Найбільшу стійкість вони проявили до пеніциліну (55,8±1,2) % стійких і (23,1±0,6) % помірно стійких штамів і стрептоміцину (відповідно (42,3±0,9) % і (19,2±0,2) % штамів). Досить високу чутливість нейсерії проявили до антибіотиків групи цефалоспоринових і дещо меншу до фторхінолонів. Так, до тестових антибіотиків цефалоспоринових всіх чотирьох генерацій не виявилось жодного стійкого штаму нейсерій і лише поодинокі їх штами проявили помірну стійкість до цефазоліну, цефуросину і цефтріаксону.

ВИСНОВОК Визначення виду мікроорганізмів і їх чутливості до антибіотиків є важливим критерієм

при застосуванні того чи іншого препарату для попередження ускладнень, викликаних коковими бактеріями, в процесі лікування хворих на набряково-поліпозний ларингіт. Антибіотиками вибору при цьому можуть бути представники цефалоспоринового (цефуросин, цефтріаксон, цефпіром) і фторхінолонового (левофлоксацин) ряду.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. МВ 9.9.5-143-2007. – Київ – 2007. – 74 с.
2. Определитель бактерий Берджи: в 2-х т; пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. – М. : Мир. 1997.
3. Печуркин Н.С. Популяционная микробиология / Н.С. Печуркин. – Новосибирск, 1978. – 176 с.
4. Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Інформаційний лист № 189. – 2005 від 8.07. 2005 р "Уніфікація методу визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків". – Київ, 2005. – 4 с.

Отримано 4.01.11

УДК 616.65-007.61-08-059

©А.Р. Атаджанов, Г.О. Раззакберганова, Б.Р. Аллакулієв
Ташкентська медична академіяХорезмський філіал Республіканського центру екстреної медичної допомоги,
Республіка Узбекистан**КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ – Проведено дослідження комбінованого медикаментозного лікування альфа-адреноблокаторами й інгібіторами 5-альфа-редуктази у 52 хворих із доброякісною гіпертензією передміхурової залози. Отримані результати виявили високу ефективність поєднаної терапії. Це сприяло покращанню якості життя хворих, швидко й ефективно усувало інфравезикальну обструкцію.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Проведено исследование комбинированного медикаментозного лечения альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы у 52 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Полученные данные выявили высокую эффективность сочетанной терапии, оно привело к улучшению качества жизни больных, быстро и эффективно устраняло инфравезикальную обструкцию.

COMBINED THERAPY IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA – It has been investigated the research of combined treatment in 52 patients with benign hyperplasia. Results of our investigation have shown good effectivity of combined treatment which have furthered the improvement of live quality and also removed quickly an effectively infravesical obstruction.

Ключові слова: доброякісна гіпертензія передміхурової залози, альфа-адреноблокатори, інгібітори 5-альфа-редуктази, симптоми, сечові шляхи.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, симптомы, мочевые пути.

Key words: benign prostate hyperplasia, α -adrenoblocators, inhibitor of 5- α reductase, symptoms, urinary tracts.

ВСТУП Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це захворювання чоловіків похилого віку, що найчастіше зустрічається. В основі його лежить наростаюча інфравезикальна обструкція, викликана гіперплазією передміхурової залози. Захворювання розвивається повільно і прогресує з віком. Останнім часом існує тенденція до помолодшання контингенту пацієнтів, які страждають від ДГПЗ [4].

Клінічні симптоми захворювання включають обструктивні та іритативні симптоми, які об'єднують у симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) [3].

Золотим стандартом лікування ДГПЗ є трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРПЗ), проте не всім пацієнтам з ДГПЗ показане хірургічне лікування [4].

Досягнення у вивченні етіології і патогенезу ДГПЗ сприяли створенню ряду медикаментів, застосування яких виявилось настільки ефективним, що можна з великою впевненістю припустити, що надалі хворі на ДГПЗ лікуватимуться в основному медикаментозно, із забезпеченням високої якості життя, а науково обґрунтована профілактика ДГПЗ стане реальністю.

Консервативна терапія ДГПЗ за останній час зробила помітний прорив і розрахована на тривалий термін – місяці і роки [1].

На даний час консервативна терапія ДГПЗ базується на двох основних групах препаратів – альфа-адреноблокатори та інгібітори 5-альфа-редуктази.

У дослідженнях останніх років доведено провідну роль альфа-1-адренорецепторів в патогенезі захворювання. Стимуляція альфа-1-адренорецепторів підвищує тонус гладком'язових елементів шийки сечового міхура, простатичного відділу уретри і передміхурової залози (ПЗ), підтримуючи значною мірою внутрішньоуретральний тиск. Скоротлива функція ПЖ також знаходиться під контролем альфа-1-адренорецепторів, які локалізуються переважно в стромальних елементах залози, що займають до 60 % її об'єму [2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В урологічному відділенні обласної клінічної Хорезмської лікарні № 1 і в урологічному відділенні ОЦЕМП в період з січня 2008 р. по грудень 2009 р. проведено дослідження, в якому вивчали клінічну ефективність комбінованої терапії альфа-адреноблокаторів (зоксон) та інгібіторів 5-альфа-редуктази (пенестер) у хворих з СНСШ, зумовленими ДГПЗ. Порівнювали дані до і після призначення препаратів "Зоксон" і "Пенестер" в комбінації. У дослідженні взяли участь 52 пацієнти віком від 56 до 75 років, період спостереження – 6-18 місяців. Оцінювали вплив прийому препаратів на вираженість СНСШ за шкалою IPSS, розміри передміхурової залози за даними УЗС, об'єм залишкової сечі, функціональну ємність сечового міхура, артеріальний тиск, а також наявність побічних ефектів.

Критеріями включення в дослідження стали:

- амбулаторні і стаціонарні хворі з СНСШ, зумовленими ДГПЗ;
- вік старше 55 років;
- вираженість симптомів за шкалою IPSS від 8 до 20 балів (у середньому – 16,2);
- об'єм залишкової сечі не більше 100 мл;
- якість життя пацієнта не більше 4 балів (у середньому – 3,4);
- підтвердження діагнозу ДГПЗ при ректальному огляді.

Приймання препаратів здійснено за наступною схемою: пенестер – щоденно (після сніданку) пероральний прийом по 5 мг і зоксон – щоденно (після вечері) пероральний прийом по 4 мг.

Під час дослідження проводили три контрольні огляди: через місяць після початку лікування, 2-й – через 6 місяць, 3-й – через 1 рік.

У ході дослідження вибули 5 пацієнтів: у 2-х виникла гостра затримка сечі, яким було проведено

епіцистостомію, у 3-х у зв'язку з розвитком небажаних ефектів (у 2-х гіпотензія з головним болем, у іншого – діарея і болі в животі).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За час спостереження відбулося значне зниження СНСШ, зумовлене ДГПЗ. Вираженість симптомів за шкалою IPSS зменшилася з 16,2 до 10,1 бала, якість життя пацієнта (QOL) знизилася з 3,4 до 2,0 балів, об'єм залишкової сечі – з 100 мл до 50 мл в середньому.

У результаті дослідження ми отримали достовірне зниження таких чинників ризику прогресування захворювання, як об'єм залишкової сечі, об'єм передміхурової залози, а також відмічено покращання якості життя пацієнтів.

Комбінована терапія хворих на ДГПЗ із застосуванням альфа-адреноблокаторів (зоксон) та інгібіторів 5-альфа-редуктази (пенестер) має ефективнішу дію при ДГПЗ, ніж монотерапія однією з цієї групи препаратів, приводить до покращання якості життя хворого, параметрів сечовипускання, зменшує кількості залишкової сечі, швидко і ефективно усуває інфравезикальну обструкцію.

ВИСНОВКИ 1. Медикаментозне лікування хворих на ДГПЗ із застосуванням альфа-адреноблокаторів (зоксон) і інгібіторів 5-альфа-редуктази (пенестер) сприяє швидкій й тривалій дії для усунення СНМП.

2. Комбінована терапія приводить до покращання якості життя хворих на ДГПЗ, параметрів сечовипускання, зниження кількості залишкової сечі, швидко й ефективно усуває інфравезикальну обструкцію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Савченко Н.Е. Нехирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии простаты / Н.Е. Савченко, А.В. Строцкий, П.П. Жлоба. – М. : Минск, 1998. – 231 с.
2. Donovan J.L. Using the ICSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-'BPH' study. International Continence Society – Benign Prostatic Hyperplasia / J.L. Donovan, H.E. Kay, T.J. Peters // Br. J. Urol. – 1997. – Vol. 80. – P. 712-721.
3. Chapple CR. BPH disease management. / Chapple C. R. // Eur. Urol. – 1999. – Vol. 36 (Suppl 3). – P. 1-6.
4. Arrighi H. M. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging // H.M. Arrighi, E. J. Metter, H.A. Guess // Urology. – 1991. – Vol. 35 (Suppl). – P. 4-8.

Отримано 17.01.11

РЕНТГЕНОМОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПРАЦІВНИЦЬ КОНДИТЕРСЬКОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

РЕНТГЕНОМОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ПРАЦІВНИЦЬ КОНДИТЕРСЬКОГО ВИРОБНИЦТВА, ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ – Вивчено показники рентгеноморфометричних індексів, визначених на ортопантомограмах 80-ти жінок із генералізованим пародонтитом. Було встановлено достовірні відмінності для нижньощелепного кортикального індексу, виявлено достовірне збільшення висоти тіла нижньої щелепи в жінок із генералізованим пародонтитом. Для ментального індексу, панорамного нижньощелепного індексу (верхнього та нижнього), антигоніального індексу й висоти альвеолярного відростка нижньої щелепи відмічено тенденцію до їх зменшення з віком.

РЕНТГЕНОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У РАБОТНИЦ КОНДИТЕРСКОГО ПРОИЗВОДСТВА, БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ – Изучены показатели рентгеноморфометрических индексов, определенных на ортопантомограммах у 80-ти женщин с генерализованным пародонтитом. Были установлены достоверные отличия для нижнечелюстного кортикального индекса, выявлено достоверное увеличение высоты тела нижней челюсти у женщин с генерализованным пародонтитом. Для ментального индекса, панорамного индекса и высоты альвеолярного отростка нижней челюсти отмечена тенденция к уменьшению их с возрастом.

RADIOMORPHOMETRIC CHANGES OF THE MANDIBLE IN WORKING WOMEN OF PASTRY PRODUCTION WITH GENERALIZED PERIODONTITIS – The showings of radiophometric indices were studied in 80 women with generalized periodontitis. Reliable differences were set between the Mandibular Cortical Index (MCI), the reliable increase of body height of the mandible was exposed in women with generalized periodontitis. Tendency to reduction with age is marked for the Mental index, the Panoramic mandibular index (inferior and superior PMI), the Antegonial index (AI) and the height of alveolar process of mandible.

Ключові слова: генералізований пародонтит, рентгеноморфометричні індекси.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, рентгеноморфометрические индексы.

Key words: generalized periodontitis, radiomorphometric indices.

ВСТУП Розповсюдженість захворювань пародонта збільшується з віком. Суттєвий приріст даної патології відзначено у жінок у пре- та постменопаузальному періоді на тлі гормональної перебудови організму, що знаходить відображення у збільшенні частоти виникнення структурно-функціональних порушень кісткової тканини, які ускладнюють перебіг генералізованого пародонтиту.

Сучасна діагностика структурно-функціональних порушень кісткової тканини дозволяє провести ефективні заходи що до їх профілактики та лікування [1]. Багаточисленними дослідженнями встановлено взаємозв'язок між остеопорозом та зменшенням кісткової тканини щелепних кісток [2]. Так як панорамна рентгенографія є частим видом дослідження у стоматології, було запропоновано її використання з метою попередньої діагностики остеопорозу. Для діагностичної оцінки ортопантомограм

було розроблено рентгеноморфометричні індекси: нижньощелепний кортикальний індекс (НКІ) (Klemetti et al., 1994), ментальний індекс (МІ) (Taguchi et al., 1995), індекс резорбції альвеолярного відростка (ІРАВ) (L.F. Ortman et al., 1989), панорамний нижньощелепний індекс (нижній) (ПНІ (н)) (B.W. Venson et al., 1991), панорамний нижньощелепний індекс (верхній) (ПНІ (в)) (Ledgerton et al., 1997), антигоніальний індекс (АІ) (Ledgerton et al., 1999) і геніальний індекс (Врас et al., 1982) [3-6].

Метою дослідження стало вивчення структурних змін нижньої щелепи з використанням рентгеноморфометричних індексів працівників кондитерського виробництва (КВ), хворих на генералізований пародонтит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено клінічні та рентгенологічні методи обстеження 80-ти працівниць кондитерського виробництва, у яких, згідно з класифікацією Н.Ф. Данилевського (1994), діагностовано генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості. Усім пацієнткам було проведено панорамне рентгенографічне обстеження. Отримані зображення були вивчені, виміряні у міліметрах одним дослідником за допомогою штангенциркуля та лінійки.

Орієнтиром для вимірювань став ментальний отвір. Кризь знайдений центр ментального отвору було проведено лінію перпендикулярно до дотичної тіла нижньої щелепи та вздовж цієї лінії були зроблені наступні виміри:

1. Висота кортикальної пластинки;
2. Відстань від нижнього краю ментального отвору до нижньої межі нижньої щелепи;
3. Відстань від центру ментального отвору до нижньої межі нижньої щелепи;
4. Відстань від верхнього краю ментального отвору до нижньої межі нижньої щелепи;
5. Повна висота нижньої щелепи.

Таким чином:

– ментальний індекс (МІ) – висота кортикальної пластинки нижньої щелепи;

– панорамний нижньощелепний індекс (ПНІ) – співвідношення відстані від нижнього краю ментального отвору до нижньої межі нижньої щелепи та висоти кортикальної пластинки;

– індекс ступеня резорбції альвеолярного паростка (ІРАП) – співвідношення повної висоти нижньої щелепи до відстані від середини ментального отвору до нижньої щелепи;

– висота нижньої щелепи (ВНЩ) – відстань від верхівки міжальвеолярної перетинки до дотиковопровоєденої до тіла нижньої щелепи;

– висота альвеолярного паростка (ВАП) – відстань від верхівки міжальвеолярної до верхівкового отвору ікла;

– висота тіла нижньої щелепи (ВТНЩ) – відстань від верхівкового отвору ікла до дотико-впроведеної до тіла нижньої щелепи;

– нижньощелепний кортикальний індекс (НКІ), який класифікує зовнішній вигляд кортикальної пластинки нижньої щелепи, розташований дистальніше ментального отвору та визначається за 3-бальною шкалою:

С1 – нормальна кортикальна пластинка, ендосальний край однорідний та чіткий;

С2 – помірно та середньорозміта кортикальна пластинка, на ендосальному краї якої півмісячні дефекти, кортикальні розшарування;

С3 – яскраво виражені розшарування кортикальної пластинки, внутрішньокісткові порожнини [3-6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для діагностичної оцінки структурно-функціонального стану щелеп у жінок, ми провели аналіз ортопантомограм за допомогою морфометричних індексів (табл. 1).

Таблиця 1. Рентгеноморфометричні індекси у працівниць КВ, хворих не генералізований пародонтит, та осіб групи порівняння

Індекси	Група порівняння, n = 40	Основна група, n = 80			P<0,001
		ГП I, n = 20	ГП II, n = 29	ГП III, n = 31	
НКІ	1,24±0,07	1,32±0,07	1,91±0,08	2,38±0,08	>0,05
МІ	4,55±0,11	4,52±0,11	4,41±0,16	4,37±0,17	>0,05
АНІ	0,42±0,01	0,39±0,02	0,38±0,01	0,36±0,02	>0,05
УРАП	2,37±0,07	2,34±0,05	2,31±0,05	2,28±0,05	>0,05
ВНЩ	32,54±0,52	32,54±0,52	32,52±0,53	33,31±0,51	>0,05
ВАП	14,92±0,31	12,63±0,32	14,57±0,35	13,24±0,21	>0,05
ВТНЩ	18,01±0,31	18,01±0,31	18,21±0,42	19,38±0,41	>0,05

Вивчення показників рентгеноморфометричних індексів у працівниць КВ із різним ступенем генералізованого пародонтиту, виявило достовірні відмінності між деякими показниками індексів, результати яких представлені у таблиці 1.

При проведенні візуальної оцінки стану кортикальної пластинки виявлено відмінності між підгрупами: так у підгрупі жінок із ГП I ступеня кортикальна пластинка була визначена як клас С1 у 16 (80 %) осіб, нормальна кортикальна пластинка реєструвалась у 4 (20 %) обстежених. У підгрупі з ГП II ступеня у 3 (10,3 %) кортикальна пластинка визначена як клас С1; у 18 (62,06 %) осіб – клас С2; у 8 (27,58 %) жінок – сильні розшарування кортикальної пластинки. Класу С1 не було виявлено в жодній із хворих на ГП III. Клас С2 виявлено у 6 хворих на ГП III ступеня (19,35 %) та у 25 жінок (80,64 %) – клас С3. Таким чином, структурні зміни кортикальної пластинки нижньої щелепи, наявність розшарувань та лакун спостерігаються у працівниць кондитерського виробництва, хворих на генералізований пародонтит II-III ступенів, що свідчить про напруження та компенсаторні процеси кісткоутворення, які відбуваються у тілі нижньої щелепи.

Результати рентгеноморфометричних досліджень ортопантомограм у працівниць КВ з різними ступенями генералізованого пародонтиту виявили достовірні відмінності показників висоти тіла нижньої щелепи (ВТНЩ). Так, у хворих на ГП III ступеня (ВТНЩ) збільшилась і склала 19,38±0,41 порівняно з 18,01±0,31 у пацієнтів з ГП I ступеня. При ГП III ступеня відзначили зменшення ВАП (висота альвеолярного гребеня) до 13,24±0,21, тоді як при ГП I ступеня цей показник склав 14,63±0,32. Висота нижньої щелепи (ВНЩ) не мала достовірних змін (p>0,05), однак простежено тенденцію до її збільшення при ГП III ступеня. Отримані результати можуть свідчити про активацію компенсаторних механізмів у жінок із генералізованим пародонти-

том: при зниженні висоти альвеолярного паростка збільшується висота тіла нижньої щелепи, як результат адаптаційної реакції зубощелепного комплексу.

Індекси ІРАП, МІ, ПМІ суттєво не відрізнялися у підгрупах, однак їх показники мали тенденцію до зменшення залежно від ступеня генералізованого пародонтиту.

ВИСНОВКИ Результати проведеного дослідження свідчать, що у працівниць кондитерського виробництва, хворих на ГП, змінюється стан кортикальної пластинки нижньої щелепи: на ортопантомограмах діагностуються періостальні розшарування, дефекти кортикальної пластинки.

Дані зміни свідчать про активізацію процесів фізіологічної перебудови, інтенсифікації кісткоутворення під впливом функціонально-жувального навантаження у жінок [1, 3, 6].

Встановлено збільшення висоти тіла нижньої щелепи у жінок, а також значень ВАП та ВНЩ, що свідчать про компенсаторно-приспосувальну реакцію кісткової тканини у відповідь на зменшення висоти альвеолярного паростка [2, 4, 5].

Таким чином, у працівників КВ змінюється макроструктура нижньої щелепи: зменшується висота альвеолярного паростка та достовірно збільшується тіло нижньої щелепи, що є компенсаторно-приспосувальною реакцією зубощелепної системи.

Простежені зміни можуть спричинятися не тільки віковими, соматичними, гендерними факторами, а і великою часткою ймовірності при тривалому перебуванні в умовах кондитерського виробництва.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисенко А.В. Терапевтична стоматологія / А.В. Борисенко. – К. : Медицина, 2008. – 490 с.
2. Генин І.Д. Особливості вікової динаміки мінерального складу кісткової тканин у осіб зрілого віку Прикарпатського регіону / І.Д. Генин, З.З. Масна, О.О. Адамович // Укр. морфол. альманах. – 2008. – № 3. – С. 86-88.

3. Drozdowska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound / B. Drozdowska, W. Pluskiewicz, B. Tarnawska // Dentomaxillofac. Radiol. – 2002. – № 31. – P. 361-367.
4. Halling A. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurement in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly // Osteoporos. Int. – 2005. – № 16. – P. 999-1003.
5. Klemetti E. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality / E. Klemetti, S. Kolmakov // Dentomaxillofac. Radiol. – 1997. – № 26 – P. 22-25.
6. White S. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density / White S., Taguchi A., Kao D. // Osteoporos. Int. – 2005. – № 16. – P. 339-376.

Отримано 24.01.11

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.15.511/.514:546.4/.5-019

©В.І. Швець, В.Я. Трут'як, В.А. Дорошко, М.В.Швець
Буковинський державний медичний університет

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ ІЗ МІКСТОВОЮ СВИНЦЕВО-КАДМІЄВОЮ СУБХРОНІЧНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ ІЗ МІКСТОВОЮ СВИНЦЕВО-КАДМІЄВОЮ СУБХРОНІЧНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ – Застосування коригуючої суміші усуває порушення екскреторної функції нирок внаслідок розвитку тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку через покращання діяльності проксимальних ниркових канальців, що забезпечує підвищення швидкості клубочкової фільтрації і виведення із організму азотистих метаболітів.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У КРЫС С МИКСТОВОЙ СВИНЦОВО-КАДМИЕВОЙ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ – Применение корегулирующей смеси устраняет нарушение экскреторной функции почек вследствие развития тубулогломерулярной возвратной связи через улучшение деятельности проксимальных почечных канальцев, что обеспечивает повышение скорости клубочковой фильтрации и выведение из организма азотистых метаболитов.

RENAL DYSFUNCTIONS IN RATS WITH MIXED PLUMBUM-CADMIUM SUBCHRONIC INTOXICATION – The use of the a correcting mixture eliminates disturbances of the excretory renal function due to a break of the tubuloglomerular feedback through an improvement of the activity of the renal proximal tubules, ensuring an increase in glomerular filtration and excretion of nitrous metabolates.

Ключові слова: нирки, кадмій, свинець, функція, корекція.
Ключевые слова: почки, кадмий, свинец, функция, корекция.

Key words: kidneys, cadmium, plumbum, function, correction.

ВСТУП Регуляція водно-сольової рівноваги відбувається за участі нирок – основного ефекторного органа, що реалізує інтегративний гормонально-месенджерний регуляторний потенціал на судинно-клубочковому і канальцевому рівні організації ниркових функцій [6]. Водно-сольовий гомеостаз нирки підтримують через складні, взаємозв'язані механізми, регуляцію котрих здійснюють гормональні системи, що забезпечує високу ефективність збереження сталого балансу іонів натрію і води в організмі, порушення якого розвиваються при зривах в системах регуляції, і можуть бути зумовлені як екстраренальними чинниками, так й ураженням нирок.

Інтенсивне використання природних ресурсів призвело до прогресуючого забруднення навколишнього середовища, що в цілому ряді регіонів досягає масштабу екологічних катастроф. Навколо промислових підприємств утворюються біогемохімічні провінції з підвищеним вмістом в біосфері свинцю, фтору, ртуті, кадмію, марганцю, нікелю та інших мікроелементів, котрі постійно розширюються за рахунок трансгресії полутантів повітряними і водними шляхами [2]. Погіршення екологічного становища призвело до зростання кількості важких металів, які потрапляють в організм людини з про-

дуктами харчування та питною водою [3]. Забруднення навколишнього середовища, що виникає внаслідок науково-технічної революції, вимагає вивчення механізмів його впливу на організм людини і тварин та потребує розробки нових способів захисту від токсичної дії ксенобіотиків. Зокрема дослідженнями вмісту свинцю та кадмію у волоссі доведено збільшення рівня даних металів в організмі людини в районах виробничого забруднення навколишнього середовища [1]. Свинець і кадмій мають високу біологічну активність і кумулятивні властивості. Вміст свинцю і кадмію в біологічних середовищах людини корелює із забрудненістю ними продуктів харчування. Нефротоксична дія кожного окремого із зазначених металів досить добре вивчена, однак особливості поєднання їх токсичного впливу на нирки залишаються не з'ясованими.

Метою дослідження стало з'ясування особливостей нефротоксичної дії хлористих сполук свинцю і кадмію при субхронічній мікстовій інтоксикації білих щурів та визначити можливості комплексної корекції встановлених порушень ниркової діяльності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для досягнення мети експерименти проведено на 50 самцях білих щурів масою тіла (0,193±0,018) кг. Досліджували через 6 тижнів після введення хлористих сполук кадмію і свинцю (1 раз на добу впродовж двох тижнів по 0,01 мг на кг і 0,05 мг на кг відповідно) в період розвитку поліорганних та системних порушень [5]. Відразу після останнього введення солей важких металів щурам дослідної групи внутрішньошлунково протягом 14 діб вводили суспензію, що містила корегувальний комплекс лікарських засобів (лінолева кислота – 2 мг, ліноленова кислота – 2 мг, β-каротин – 4 мг, вітамін Е – 60 мг, лецитин – 5 мг, 28-стеарат – 5 мг).

У всіх серіях досліди проводили за умов водного навантаження – під час напруги функцій нирок, спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища організму, що створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок визначали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та роздільної функції проксимального і дистального канальцевих відділів нефронів. Водне навантаження проводили за 2 год до евтаназії: через металевий зонд вводили у шлунок підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварин. Після закінчення даного етапу досліджу, під ефірним наркозом здійснювали декапітацію щурів. Кров збирали в охолоджені центрифужні пробірки з ге-

парином, центрифугували 30 хв при 3000 об./хв та відбирали плазму для визначення вмісту електролітів і креатиніну.

Концентрації іонів натрію і калію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою із реєстрацією показників екстинції за допомогою фотоколориметра "КФК-2" і спектрофотометра "СФ-46". Вміст білка в сечі досліджували сульфасаліциловим методом. Аналіз і розрахунок функцій нирок проводили за відомими методами. Для оцінки канальцевого транспорту іонів натрію розраховували абсолютну і відносну його реабсорбцію: $R_{Na^+} = FF_{Na^+} - ENa^+$ та $R_{Na^+} = [(FF_{Na^+} - ENa^+) : FF_{Na^+}] \times 100\%$, де ENa^+ – екскреція, FF_{Na^+} – фільтраційний заряд натрію.

Швидкість клубочкової фільтрації визначали за кліренсом ендogenous креатиніну: $GFR = (V \times U_{Cr}) : P_{Cr}$, де GFR – швидкість клубочкової фільтрації, V – об'єм сечі, U_{Cr} – концентрація креатиніну в сечі, P_{Cr} – концентрація креатиніну в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту натрію в нирках використовували показники екскреції ($ENa^+ = UNa^+ \times V$) іонів натрію. Реабсорбцію води визначали за формулою: $R_{H_2O} = [(GFR - V) : GFR] \times 100\%$. Стандартизацію показників функцій нирок проводили перерахунком їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження наведено у таблиці. Через шість тижнів після комбінованого введення хлористих сполук свинцю і кадмію діурез у дослідних щурів не відрізнявся від контролю. Водночас швидкість клубочкової фільтрації зменшувалась у 2,1 раза, що призводило до накопичення креатиніну в плазмі крові, вміст якого перевищував такий у тварин контрольної групи на 78,2 %. Реабсорбція води знижувалась на 7,7 %, що і забезпечувало стабільний рівень сечовиділення. Про суттєве пошкодження ниркових канальців свідчило, перш за все, значне збільшення стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції білка – даний показник був у 15,7 раза вищим за контрольні величини. Крім того, в 6,4 раза зростала стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція іонів натрію, що призводило до суттєвого зменшення концентрації останніх у плазмі крові. Пошкодження систем транспорту іонів натрію було локалізованим на рівні проксимальних канальців, оскільки проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась на 15,8 %, тоді як їх дистальний транспорт, навпаки, підвищувався на 70,5 %.

Застосування корегувального комплексу практично не впливало на показники індукованого водного діурезу у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією, проте швидкість клубочкової фільтрації зростала у 2,8 раза, що призводило до зменшення концентрації креатиніну в плазмі крові

Таблиця. Вплив корегувального комплексу на функціональний стан нирок у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=15	Інтоксикація, n=15	Інтоксикація+ корегувальний комплекс, n=20
Діурез, мл/2 год	3,92±0,11	3,80±0,17 p>0,5	3,99±0,15 p>0,7 p ₁ >0,4
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	458,43±21,05	213,74±17,63 p<0,001	588,42±25,09 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	58,31±2,06	103,88±4,79 p<0,001	67,11±2,12 p<0,01 p ₁ <0,001
Реабсорбція води, %	92,87±1,16	85,18±2,51 p<0,02	94,35±2,88 p>0,6 p ₁ <0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,017±0,001	0,267±0,011 p<0,001	0,023±0,002 p<0,05 p ₁ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,21±0,02	1,34±0,09 p<0,001	0,41±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	137,50±0,87	130,88±0,71 p<0,001	136,25±0,79 p>0,2 p ₁ <0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	13,00±0,17	10,95±0,23 p<0,001	12,98±0,15 p>0,9 p ₁ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	1,12±0,06	1,91±0,18 p<0,001	0,77±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітки: 1. p – ступінь достовірності різниць показників порівняно з контролем; 2. p₁ – ступінь достовірності різниць показників порівняно з даними у дослідних групах; 3. n – число спостережень.

на 35,4 %. Варто зазначити, що у тварин, які отримували корегувальний комплекс, швидкість клубочкової фільтрації на 28,4 % перевищувала контрольний рівень, однак плазмовий вміст креатиніну теж був децю вищим за контроль – на 15,1 %. Відсутність змін з боку діурезу у щурів даної групи пояснюється підвищенням реабсорбції води на 9,2 %, внаслідок чого показники канальцевого транспорту води не відрізнялись від контрольних величин. Під впливом корегувального комплексу в 11,6 раза зменшувалась стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка. Через такі зміни втрати білка з сечею були лише на 35,3 % більшими, ніж у тварин контрольної групи (для здорових білих щурів невисокий рівень протеїнурії є нормальним явищем).

Отже, застосування корегувального комплексу суттєво покращує діяльність судинно-гломерулярного апарату нирок у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією – різке збільшення швидкості клубочкової фільтрації поєднується зі зменшенням вмісту креатиніну в плазмі крові майже до контрольних показників. Підвищення реабсорбції води є адекватним зростанню фільтраційного завантаження нефронів, що забезпечує нормальний рівень діурезу та разом зі значним зменшенням ступеня протеїнурії свідчить про прискорення процесів відновлення функції канальцевого ниркового епітелію.

Стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція іонів натрію за дії корегувального комплексу зменшувалась в 3,3 раза, однак залишалася вдвічі більшою за контроль. Проте такого обмеження втрат іонів натрію з сечею виявилось достатньо для нормалізації основного параметру натрієвого гомеостазу – концентрація іонів натрію в плазмі крові підвищувалась на 4,1 % і не відрізнялась від контрольних величин. Підвищення плазмового вмісту іонів натрію було асоційованим зі збільшенням їх проксимальної реабсорбції на 18,5 %, внаслідок чого проксимальний транспорт іонів натрію відповідав такому у тварин контрольної групи. Дистальний транспорт іонів натрію, навпаки, зменшувався у 2,5 раза і був на 31,3 % меншим за контроль.

Таким чином, корегувальний комплекс позитивно впливає на діяльність канальцевого відділу нефронів у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією, про що свідчить практично повне відновлення реабсорбції іонів натрію в проксимальних канальцях та нормалізація вмісту іонів натрію в плазмі крові. Зниження дистального транспорту іонів натрію у тварин даної групи є, скоріше за все, вторинним, тобто пов'язаним зі збільшенням інтенсивності транспорту іонів натрію в проксимальних відділах нефронів.

Відомо, що нирки належать до органів, котрі першими реагують на токсичний вплив металів, що пов'язано з їх детоксикаційною функцією. Морфологічно при тривалому впливі свинцю в нирках виявляються ознаки дистрофії різного ступеня вираженості, що зумовлено безпосередньою дією металу на нефроцити. Кадмій концентрується в

основному в кірковій речовині нирок. За дії кадмію в нирках виявляються поодинокі колабовані і "лапчасті" клубочки з потовщенням зовнішнього шару капсули Шумлянського-Боумена, зерниста дистрофія і десквамація епітеліоцитів звивистих канальців, поодинокі гіалінові циліндри. Навіть через 2 місяці після відміни кадмію на ультраструктурному рівні виявляється поліморфізм педикул, вакуолізація цитоплазми подоцитів за рахунок розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулулу і накопичення в них дрібнозернистого електронно-щільного матеріалу. В епітеліоїдних клітинах юктагломерулярного апарату виявляється помірна гіперплазія, в епітелії проксимальних і дистальних канальців – виражена зерниста дистрофія та некробіоз, у просвіті канальців накопичуються гіалінові циліндри. Однією з перших лабораторних ознак хронічної кадмієвої інтоксикації є поява в сечі бета-2-мікроглобуліну, екскреція котрого збільшується в 100 разів. У проксимальних відділах нефрону кадмій пригнічує реабсорбцію низькомолекулярних білків, які вільно фільтруються в клубочках. Механізм гальмування реабсорбції пов'язаний з пригніченням натрій-калієвої АТФазної транспортної системи. Підвищення рівня кадмію в крові тісно корелює з підвищенням екскреції бета-2-мікроглобуліну. Надалі, в результаті пригнічення канальцевої реабсорбції, розвиваються глюкозурія, генералізована аміноацидурія і ензимурія. Пізніше формується змішана протеїнурія, що супроводжується зниженням кліренсу ендogenous креатиніну [7].

Показано, що більшість важких металів мають властивості викликати деструкцію мембран, що виникає або внаслідок прямого первинного пошкодження її структурних елементів, або внаслідок порушень клітинного метаболізму. Важкі метали, що потрапили в нефроцити, зруйнують клітинні ультраструктури та порушують метаболічні процеси. Підвищення активності лізосомальних гідролаз сприяє розвитку вторинного токсичного ефекту, що в поєднанні зі змінами активності інших ферментів і призводить до порушення функції нирок [4].

За нашими даними, субхронічна свинцево-кадмієва інтоксикація нагадує прояви нефротоксичної гострої ниркової недостатності, яка виникає під впливом великих доз хлористих сполук кадмію або свинцю. Характерними ознаками такої токсичної нефропатії є різке зниження швидкості клубочкової фільтрації з накопиченням креатиніну в плазмі крові до ступеня уремії. Механізм порушення екскреторної функції нирок у даному випадку пов'язаний з ураженням проксимальних канальців, що призводить до збільшення трафіку іонів натрію і хлору в ділянку *macula densa* і активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Надалі в клітинах юктагломерулярного апарату зростає генерація ангіотензину II, який викликає тоничну констрикцію приносящих артеріол кортикальних клубочків, через що і відбувається різке зниження швидкості клубочкової фільтрації [5].

При гострому пошкодженні нирок важкими металами спочатку активуються гормональні регуля-

торні системи. Надалі канальцевий рівень регуляції функції нирок змінюється на еволюційно більш ранній – клубочковий, що зумовлено активацією ренін-ангіотензинової системи з наступним зменшенням ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Ступінь зниження кровотоку визначається співвідношенням ангіотензину II і простагландинів, котре модулюється системним впливом, зокрема взаємодією вазопресину і ангіотензину II на рівні циклооксигеназної системи окислювального метаболізму арахідонової кислоти [5].

Меншою мірою виражені, але подібні зміни діяльності судинно-клубочкового і канальцевого відділів нефронів ми спостерігали при субхронічній свинцево-кадмієвій інтоксикації. Отже, кадмій і свинець потенціюють нефротоксичну дію один одного, що призводить до суттєвого погіршення функціонального стану нирок навіть за дії невеликих доз зазначених металів. Серед компонентів корегувального комплексу, який пропонується нами для прискорення процесів відновлення функціонального стану нирок при свинцево-кадмієвій інтоксикації, нефропротекторною дією володіють вітамін Е, лінолева і ліноленова кислоти, тоді як такі біологічно активні речовини як β -каротин, лецитин і 28-стеарат здатні прискорювати процеси компенсаторної гіпертрофії за рахунок стимуляції внутрішньоклітинних механізмів репаративної регенерації.

ВИСНОВКИ При субхронічній мікстовій свинцево-кадмієвій інтоксикації у білих щурів впродовж 42 діб формується ниркова недостатність, яка характеризується порушенням діяльності судинно-клубочкового апарату (різке зниження швидкості клубочкової фільтрації) і канальцевого відділу (при-

гнічення проксимального транспорту іонів натрію) нефронів, що призводить до розвитку помірної ретенційної гіперазотемії і гіпонатріємії. Застосування корегувальної суміші усуває порушення екскреторної функції нирок внаслідок розриву тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку через покращання діяльності проксимальних ниркових канальців, що забезпечує підвищення швидкості клубочкової фільтрації і виведення з організму азотистих метаболітів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков А.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России / А.А. Быков, Б.А. Ревич // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 6-10.
2. Додина Л.Г. Эффективность антиоксидантов и адаптогенов в повышении защитных реакций организма при воздействии факторов производственной и окружающей среды /Л.Г. Додина, Е.Е. Агамова // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 2. – С. 28-30.
3. Токсичність і мутагенна активність важких металів – забруднювачів ґрунту / Іутинська Г.О., Петруша З.В., Іваниця В.А. [та ін.] // Соврем. пробл. токсикол. – 2000. – № 2. – С. 53-56.
4. Свинец и его действия на организм / А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 29-33.
5. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок : автореф. дис. на здобуття вчен. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" // О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.
6. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани / Ю.В. Наточин // Российский физиологический журнал им. И.П. Сеченова. – 2002. – Том 88, № 2. – С. 129-143.
7. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка / О.Ф. Рослый, С.Г. Домнин, Т.И. Герасименко, А.А. Федорук // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 10. – С. 28-30.

Отримано 17.12.10

ХАРАКТЕР РЕГЕНЕРАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАННЬОЇ НЕКРЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТІВ ВТОРИННОГО ЗРІЗУ

ХАРАКТЕР РЕГЕНЕРАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКОВИХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАННЬОЇ НЕКРЕКТОМІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТІВ ВТОРИННОГО ЗРІЗУ – Проведено морфологічні дослідження експериментальних опікових ран у щурів після раннього хірургічного видалення опікового струпа з наступною ксенопластикою ран епідермальними ліофілізованими ксенодермотрансплантатами та ліофілізованими ксенодермотрансплантатами вторинного зрізу. Визначено, що використання даних біологічних покриттів при ранньому хірургічному лікуванні опікової травми позитивно впливає на процеси регенерації ран.

ХАРАКТЕР РЕГЕНЕРАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОЖОГОВЫХ РАН ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАННЕЙ НЕКРЕКТОМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТОВ ВТОРИЧНОГО СРЕЗА – Проведены морфологические исследования экспериментальных ожоговых ран у крыс после раннего хирургического удаления ожогового струпа со следующей ксенопластикой ран эпидермальными лиофилизированными ксенодермотрансплантатами и лиофилизированными ксенодермотрансплантатами вторичного среза. Определено, что использование данных биологических покрытий при раннем хирургическом лечении ожоговой травмы оказывает позитивное влияние на процессы регенерации ран.

CHARACTER OF EXPERIMENTAL REGENERATION OF BURNT WOUNDS AFTER EARLY NECRECTOMY USING LIOPHYLISATED XENODERMOIMPLANTS OF SECONDARY CUTTING – Were done morphological investigations of experimental burnt wounds in rats after early surgical removing necrotical tissue with next xenoplastic of wounds with epidermal liophylisated xenodermoimplants and liophylisated xenodermoimplants secondary cuts were researched. It is determined that the using of the biological cover during early surgical treatment of burnt trauma positively influences on the processes of wounds regeneration.

Ключові слова: опіки, ксенодермотрансплантати, регенерація.

Ключевые слова: ожоги, ксенодермотрансплантаты, регенерация.

Key words: burns, xenodermoimplants, regeneration.

ВСТУП Проблема лікування опечених, особливо при значних за площею глибоких опіках, залишається складною медичною та соціальною проблемою. В останні роки хоч і зменшилась загальна кількість хворих з опіками, які потребують стаціонарного лікування, проте збільшилась частка опечених із глибокими ураженнями. Цю проблему в останні роки було відображено у низці монографій, праць вітчизняних і зарубіжних дослідників [1 – 6].

Опікова рана відрізняється за морфологічними ознаками і клінічним перебігом низкою особливостей від ран іншої етіології: значний за площею некроз тканин, пролонгований перебіг альтеративно-ексудативної фази запалення, вторинне поглиблення ран, мікробна контамінація, затримка в часі регенераторно-репаративних процесів, порушення процесів контракції і епітелізації [7, 8, 9].

В останні роки досить широко використовують для лікування опікової травми ліофілізовані ксенотрансплантати шкіри свині. Доступність та клінічна ефективність даних замінників шкіри дозволили оптимізувати перебіг опікової хвороби у пацієнтів із глибокими опіками великої площі [10,11,12,13].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 200–220 г. У тварин викликали термічний опік III Б ступеня згідно з методикою експериментальної моделі опікової травми [14,15]. Піддослідних тварин було поділено на 3 групи по 18 штук: I – (контрольна) опечені тварини без лікування; II – опечені тварини, яким проводили ранню некректомію з наступною ксенопластикою епідермальними ліофілізованими ксенодермотрансплантатами; III – опечені тварини, яким проводили ранню некректомію опікового струпа з наступною пластикою ран ліофілізованими ксенотрансплантатами вторинного зрізу [16].

Для дослідження морфофункціональних змін в ділянці пошкодження у динаміці опікової хвороби проводили забір біоптатів у терміни, які згідно з сучасними уявленнями [17, 18, 19] відповідають стадіям опікової хвороби, а саме на 7, 14 і 21 доби.

Для світлооптичних досліджень матеріал відбирали з опікової рани і обробляли його за загальноприйнятими методиками [20,21]. Забарвлені гематоксиліном та еозином мікропрепарати досліджували в полі зору світлооптичного мікроскопа МБД-6.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На 7 добу експерименту в контрольній піддослідній групі тварин, опечені ділянки некротизованої шкіри візуально представлені струпом сіро-чорного кольору, щільно спаяного з підлеглими тканинами. На фоні вираженого набряку та гіперемії прилеглих тканин відмічалась різниця між периферичними і центральними ділянками рани.

Гістологічно опікові рани характеризувалися коагуляційним некрозом епідермісу, дерми та додатків шкіри і відповідали опіку III А-Б ступеня. Значно розширені і кровонаповнені просвіти багатьох судин. Набряк дерми та підшкірної клітковини супроводжується дезорганізацією колагенових і еластичних волокон, їх руйнуванням. Наявна лейкоцитарна інфільтрація та тромбоз кровоносних гемокapілярів.

На 14 добу після термічної травми під некротизованим струпом в опіковій рані відмічаються ділянки з ознаками гнійного запалення із вираженими ексудативними явищами. На фоні невідмінної мобілізації судин мікроциркуляторного ложа мала місце млява проліферація грануляційної тка-

нини. Міжклітинна речовина була вивінена пошкодженими фібробластами, макрофагами і нейтрофілами. Центральна і парацентральна частини опікової рани містили набряклу, багату на фібрин молоду сполучну тканину, в якій містилися розсіяні клітини гематогенного походження.

На 21 добу після травми відбувалося відшарування струпа, під яким знаходилася покрита лейкоцитарно-некротичним шаром молоді грануляційна тканина. Мікроциркуляторні розлади з наступною гіпоксією тканин суттєво гальмували дозрівання грануляційної тканини та проліферацію клітин епітеліального регенерату у вигляді сповільненої крайової епітелізації.

Отже, проведені морфологічні дослідження уражених термічною травмою ділянок шкіри вказують на те, що в ранах контрольної групи тварин переважають запальні та некробіотичні процеси, що, власне, й спричиняє уповільнений розвиток грануляційної тканини і понижену активність репаративних процесів у вигляді затримки крайової епітелізації ран.

Для експериментального дослідження ефективності раннього хірургічного лікування опіків з використанням клаптів ксеношкіри першого зрізу на другу добу після травми у тварин проводили некротомію глибоких опікових ран з наступним закриттям їх клаптями вторинного зрізу.

Починаючи з 7 доби після травми, проводили об'єктивну оцінку закритих ксенодермотрансплантатами ранових поверхонь з контрольною біопсією тканин, для цього біоматеріал від тварин брали з центральної ділянки післяопераційної рани.

Поверхня фіксованих на ранах ксеноклаптів була просякнута серозним ексудатом, виділення зосереджувалися як у центрі, так і по периферії ран. У місцях неповного висічення некротичних тканин накопичувалися серозні та гнійні виділення, в результаті чого клапті ксеношкіри відшаровувалися. Під лейкоцитарним валом спостерігали формування грануляційної тканини. Порівняно з контролем у дослідних тварин мав місце виражений набряк міжклітинної речовини сполучнотканинної дерми, натомість дезорганізація колагенових волокон була менш вираженою. Вже в цей термін відмічено розширення просвітів кровонесних судин, проте їх кровонаповнення та периваскулярний набряк були не такі значні, як у тварин контрольної групи.

На 14 добу після травми під відшарованими ксеноклаптями активно формується грануляційна тканина рожевого кольору, яка при знятті пов'язок кровоточить. Має місце виділення серозного ексудату. В місцях залишкових некрозів тривають гнійні виділення. Периферія ран супроводжується вираженою крайовою епітелізацією.

При мікроскопічному дослідженні опікових ран прояви запалення стихають, візуалізується чітко виражений демаркаційний вал. Відбувається відновлення мікроциркуляторного русла, формуються нові гемокапіляри у вигляді вузьких, оточених ендотеліоцитами щілин у грануляційній тканині. Остання містить значну кількість фібробластів, які

інтенсивно продукують компоненти міжклітинної речовини, про що свідчить значна кількість молодих колагенових волокон.

На цьому етапі дослідження на крайових ділянках рани з'являється тонкий шар епітеліоцитів, розташованих у прошарку пухкої сполучної тканини з фібробластами, волокнистими структурами та гемокапілярами, що є типовими ознаками сосочкового шару дерми.

На 21 добу опікової травми епідермальні ксеноклапті в більшості випадків відшаровуються самостійно, а в місцях надмірного приживлення залишкові ксеноклапті видалялися. При цьому привертало особливу увагу суттєве зменшення розмірів ран на $(27 \pm 5,0)$ % за рахунок крайової епітелізації внаслідок розростання грануляцій рожевого кольору.

Гістологічні дослідження показали, що в опікових ранах у тварин на 21 добу в результаті лікувального застосування кріоліофілізованих ксенодермотрансплантатів формується чіткий демаркаційний вал. При цьому прояви запалення стають менш вираженими, судини кровонаповнені помірно, вторинний некроз тканин не розвивається. Кровонесні капіляри добре контуровані ендотеліоцитами, характеризуються неширокими просвітами.

Отже, покращання васкуляризації рани та інтенсивне формування сполучної тканини поліпшують перебіг репаративних процесів, тому молодий епітеліальний регенерат зриває значну поверхню грануляцій. Отримані результати свідчать про те, що проведення ранньої некротомії і закриття ран ліофілізованими ксенодермотрансплантатами позитивно впливає на перебіг ранового процесу, як головної патогенетичної ланки опікової хвороби.

Експериментальне дослідження ефективності раннього хірургічного лікування опіків з використанням кріоліофілізованих ксенодермотрансплантатів вторинного зрізу проведено з аналогічною послідовністю етапів операції дермопластики.

На другу добу після термічного опіку в піддослідних тварин видаляли некротичні тканини і відразу здійснювали пластику ран ксеноклаптями вторинного зрізу.

При візуальному спостереженні за ранами на 7 добу після травми, ксенодермотрансплантати були фіксовані на відповідно підготовленій рановій поверхні. Результати гістологічних досліджень опікової рани вказували на активне формування грануляційної тканини, до розвитку якої були залучені малодиференційовані клітини гістогенного походження. Саме вони проникають у пошкоджену сполучну тканину з гемокапілярами, що проростали.

При механічному видаленні ксеноклаптів вторинного зрізу на 14 добу грануляційна тканина була рожевого кольору із серозно-геморагічною ексудацією. Острівці некрозів зменшувалися в розмірах майже вдвічі і не супроводжувалися гнійними виділеннями.

Гістологічно відмічали інтенсивне утворення гемокапілярів по центру та периферії рани. Озна-

ки запалення та вторинні некротичні явища відсутні. Звертає увагу утворення волокнистих структур фібробластами.

По периферії рани на 14 добу після травми відмічено виражену крайову епітелізацію. Широкий демаркаційний вал містить значну кількість нейтрофілів і макрофагів як результат позитивного впливу ранньої некротомії і закриття рани деєпідермізованою ксеношкірою. На поверхні грануляцій відсутні ознаки ексудативного і гнійного запалення. У різних ділянках тканинного регенерату має місце проростання епітеліальних тяжів із збережених додатків шкіри в напрямку до поверхні опікової рани з утворенням епітеліальних островців.

Видалення ксенодермотрансплантата вторинного зрізу з ранової поверхні на 21 добу супроводжувалось серозно-геморагічними виділеннями із грануляційної тканини. Внаслідок вираженої крайової епітелізації мало місце помітне зменшення геометричних розмірів рани в середніх межах на $(34 \pm 5,3)$ % включно. Важливо особливо відзначити відсутність проявів запалення та залишкових некрозів.

Грануляційна тканина опікової рани піддослідних тварин, порівняно з тваринами першої контрольної групи, відрізнялася вмістом значної кількості фібробластів, макрофагів і тканинних базофілів. У різних ділянках рани в сформованій дермі спостерігаються розвинуті капіляри. Поновлення васкуляризації покращує перебіг репаративних процесів розвитку і дозрівання грануляцій не тільки в крайовій зоні, але й у парацентральної ділянці пікової рани.

ВИСНОВКИ Експериментально встановлено, що регенерація опікових ран закритих деєпідермізованими ксенодермотрансплантатами супроводжується менше вираженими морфологічними проявами альтеративних та ексудативних реакцій і зменшенням геометричних розмірів рани на $(34 \pm 5,3)$ % порівняно із застосуванням епідермальних ксенодермотрансплантатів, ранова площа при використанні яких зменшувалася на $(27 \pm 5,0)$ %.

Проведення ранньої некротомії і покриття ран кріоліофілізованими ксенодермотрансплантатами вторинного зрізу позитивно впливає на формування грануляційної тканини і перебіг регенераційного процесу, на що вказує виражена крайова та островцева епітелізація.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимова Л. И. Проблема ожогов на пороге XXI века [Электронный ресурс] / Л. И. Герасимова // Комбустиология. – 2002. – № 2. – Режим доступа : <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=3481>
2. История, проблемы и современные методы хирургического лечения ожоженных [Электронный ресурс] / В. Д. Фёдоров, А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, О. А. Кудзоев // Комбустиология. – 1999. – № 2. – Режим доступа : <http://www.burn.ru/library/n01/original/hirlech/index.html>

3. Литовченко А. Н. Комплексная ранняя профилактика сепсиса и полиорганной недостаточности у тяжелообожженных / А. Н. Литовченко, А. Е. Грязин // XXI з'їзд хірургів України, 5-7 жовтня, 2005 р. : м-ли з'їзду. – Запоріжжя, 2005. – Т. 2. – С. 36–37.

4. Шаповал О. В. Профілактика ранових ускладнень при ранньому хірургічному лікуванні хворих з глибокими опіками / О. В. Шаповал // Український медичний альманах. – 2004. – №5. – С. 180–183.

5. Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2006. – 2270 с.

6. Клиническая оценка эффективности применения влагосберегающей повязки Брейтмана-Мензула для лечения ожогов и ран / А. С. Ковалев, В. А. Мензул, А. Б. Шехтер [и др.] // Мед. вестн. МВД. – 2008. – № 4. – С. 11–13.

7. Диагностика и лечение ожоговой травмы : монография / С. А. Усик, А. В. Толстов, У. С. Беслекоев [и др.]. – Самара : СамГМУ, 2008. – 106 с.

8. Экспериментальное обоснование применения клеточных культур кожи при раннем хирургическом лечении ожоговых ран / А. Е. Грязин, Е. Б. Сигаев, Е. В. Маркелова, Е. К. Тимченко // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології. – 2004. – Вып. 9, № 62. – С. 339–347.

9. Алексеев А. А. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов силиконосодержащими повязками мепиформ / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, А. Б. Акименко // Комбустиология. – 2008. – №34. – С. 1–2.

10. Подурець Д. П. Хірургічне лікування великих субфасціальних опіків з оголенням кісток гомілки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03. "Хірургія" / Дмитро Петрович Подурець ; Ін-т невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України. – Донецьк, 2008. – 20 с.

11. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 9–15.

12. Коваленко О.М. Вплив раннього хірургічного лікування на перебіг і наслідки опікової хвороби у дорослих : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03. "Хірургія" / Ольга Миколаївна Коваленко ; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця – Київ, 2002. – 28 с.

13. Герич І. Д. Аналіз якості раннього хірургічного лікування опечених: реконструктивний аспект / І. Д. Герич, В. С. Савин, Р. В. Яремкевич // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 88–89.

14. Боярська Г. М. Особливості розвитку реакцій неспецифічної резистентності при опіковій травмі / Г. М. Боярська, О. А. Жернов, О. І. Осадча // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – № 2. – С. 39–43.

15. Алейник Д. Я. Продукция медиаторов воспаления у пострадавших с ожоговой травмой и постожоговыми рубцами / Д. Я. Алейник, Н. А. Гординская, И. Н. Чарыкова // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 4. – С. 234–235.

16. Барінов О. Е. Динаміка вмісту ІЛ-1бета та ІЛ-4 при термічних ураженнях шкіри / О. Е. Барінов // Львівський медичний часопис. – 2003. – №1. – С. 20–25.

17. Патоморфологические изменения наружных тканей и внутренних органов при термической травме / З. К. Хушкadamов, Ю. И. Пиголкин, С. С. Курбонов, Х. М. Мирзоев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2008. – № 4. – С.78–83.

18. Ноздрин В. И. Гистофармакологические исследования кожи (наш опыт) : монография / В. И. Ноздрин, Т. А. Белоусова, В. И. Альбанова, О. И. Лаврик. – М.: Изд. ЗАО "Ретиноиды", 2006. – 376 с.

19. Клячкин Л. М. Ожоговая болезнь / Л. М. Клячкин, В. М. Пинчук. – Л. : Медицина, 1969. – 478 с.

20. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина. – 1969. – 423 с.

21. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – М. : Мир, 1975. – 324 с.

Отримано 21.01.11

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ – Морфометричними методами вивчено вікові особливості ремоделювання артерій піднижньощелепної залози. Встановлено, що з віком потовщується стінка досліджуваних судин, зужується просвіт, знижується їх пропускна здатність, погіршується кровопостачання органа. Більш виражені вікові структурні зміни виявлено в артеріях дрібного калібру.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Морфометрическими методами изучены возрастные особенности ремоделирования артерий поднижнечелюстной железы. Выявлено, что с возрастом утолщается стенка исследуемых сосудов, сужается просвет, снижается их пропускная способность, ухудшается кровоснабжение органа. Более выраженные возрастные структурные изменения выявлены в артериях мелкого калибра.

MORPHOMETRIC VALUE OF AGE PECULIARITIES OF REMODELLING THE ARTERIES OF THE SUBMANDIBULAR GLAND – The age peculiarities of remodelling the arteries of the submandibular gland have been studied by means of morphometric methods. It has been established that in submandibular gland in old animals are these changes: of increase thickness arterial wall, space contraction, blood supply worsening of organ. Small-sized arteries get more expressed structural rearrangement.

Ключові слова: піднижньощелепна залоза, артерії, ремоделювання.

Ключевые слова: поднижнечелюстная железа, артерии, ремоделирование.

Key word: submandibular gland, arteries, remodelling.

ВСТУП Відомо, що піднижньощелепна залоза належить до великих слинних залоз, патологічні ураження яких нерідко важко діагностувати. Розроблено чисельні методи дослідження (сіалографію, сіалометрію, сіалосонографію, комп'ютерну топографію, сіалоскопію та ін.), які дозволяють виявити ту чи іншу форму патології, але особливу увагу надають методам, які дають можливість детально вивчити структуру, топографію та функціональні можливості вказаних органів [1, 2].

В останні роки дослідники все частіше цікавляться ремоделюванням судинного русла органів. Під ремоделюванням судин розуміють зміну їх структури та функції в різних фізіологічних та патологічних умовах, тобто це відповідь всіх компонентів судинної стінки (ендотеліоцитів, гладком'язових клітин, сполучнотканинних елементів) на різні негативні ендогенні та екзогенні фактори [3, 4, 5]. В патогенезі уражень піднижньощелепної залози важливу роль відіграє стан кровоносного русла, особливо її артерій. При моделюванні патологічних процесів в останні роки використовують свиней в'єтнамської породи. В доступній медико-біологічній літературі зустрічаються поодинокі дослідження, присвячені віковій структурній перебудові артерій піднижньощелепної залози, де підняте питання повністю не розкрито.

Метою дослідження стало морфометричне вивчення вікових особливостей ремоделювання артерій піднижньощелепної залози.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комплексом гістологічних та морфометричних методів досліджені артерії середнього (51-125) мкм та дрібного (26-50) мкм калібрів (6) піднижньощелепної слинної залози 15 свиней в'єтнамської породи, яких було поділено на дві групи. I включала 8 тварин віком 3,5-4 міс., II – 7 свиней у віці 6,5-7 міс. Тварини знаходилися у звичайних умовах та раціоні віварію.

Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Вирізали шматочки з піднижньощелепної залози, які фіксували в 10,0 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікротомні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом. Морфометрично визначали зовнішній та внутрішній діаметри артерій піднижньощелепної залози, товщину медії, індекс Вогенворта (відношення площі артерії до її просвіту), висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, відносний об'єм уражених ендотеліоцитів [7]. Кількісні показники обробляли статистично. Різницю між порівнювальними величинами визначали за коефіцієнтом Стьюдента [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Отримані морфометричні параметри досліджуваних артерій піднижньощелепної слинної залози представлено в таблиці 1. Всестороннім аналізом даних вказаної таблиці встановлено, що з віком проходила виражена структурна перебудова досліджуваних судин. Так, зовнішній діаметр артерій середнього калібру досліджуваного органа молодих тварин дорівнював (74,30±1,80) мкм, а у старих – (76,40±1,92) мкм, тобто з віком він зріс на 2,8 %. Між наведеними цифровими величинами не виявлено статистично достовірної (p>0,05) різниці. В даних умовах експерименту збільшувалася також товщина медії досліджуваних судин, яка зросла з (13,50±0,30) до (14,10±0,30) мкм, тобто на 4,4 %. Внутрішній діаметр артерій середнього калібру піднижньощелепної залози при цьому зменшився з (29,60±0,75) до (28,20±0,60) мкм. Між наведеними цифровими величинами не знайдено статистично достовірної різниці (p>0,05). При цьому останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 4,7 %. Індекс Вогенворта при цьому зріс з достовірною різницею (p<0,01) з (625,10±15,30) до (733,90±18,30) %. Дане збільшення склало 108,8 %.

Висота ендотеліоцитів досліджуваних судин з віком зменшилася на 3,3 %, а діаметр їх ядер – на 4,1 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в ен-

Таблиця 1. Морфометрична характеристика артерій піднижньощелепної залози (M±m)

Показник	Група спостереження	
	молоді тварини	старі тварини
Артерії середнього калібру		
Зовнішній діаметр, мкм	74,30±1,80	76,40±1,92
Внутрішній діаметр, мкм	29,60±0,75	28,20±0,60
Товщина медії, мкм	13,50±0,30	14,10±0,30
Індекс Вогенворта, %	625,10±15,30	733,90±18,30**
Висота ендотеліоцитів, мкм	6,10±0,15	5,90±0,15
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,15±0,07	3,02±0,06
Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах	0,266±0,005	0,262±0,006
Відносний об'єм уражених ендотеліоцитів, %	2,20±0,05	2,60±0,06**
Артерії дрібного калібру		
Зовнішній діаметр, мкм	31,20±0,81	32,60±0,90
Внутрішній діаметр, мкм	15,50±0,36	13,70±0,33**
Товщина медії, мкм	6,30±0,15	6,90±0,18*
Індекс Вогенворта, %	405,20±9,30	566,30±11,40***
Висота ендотеліоцитів, мкм	6,20±0,18	5,65±0,12*
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,20±0,07	2,90±0,06**
Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах	0,265±0,006	0,263±0,005
Відносний об'єм уражених ендотеліоцитів, %	2,30±0,06	4,10±0,12

Примітка. Зірочкою позначені величини старих тварин, що статистично достовірно відрізняються від аналогічних у молодих (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

дотеліоцитах досліджуваних груп спостережень між собою суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$), тобто з віком істотно не змінювався структурний клітинний гомеостаз [10].

Відносний об'єм уражених ендотеліоцитів в артеріях середнього калібру піднижньощелепної залози з віком зріс з (2,20±0,05) до (2,60±0,06) %. Між наведеними цифровими величинами виявлено статистично достовірну різницю ($p < 0,01$). При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній на 18,2 %.

Варто зазначити, що вікова структурна перебудова артерій дрібного калібру піднижньощелепної залози була більш вираженою порівняно з аналогічними судинами середнього калібру досліджуваного органа. Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру піднижньощелепної залози у старих тварин збільшився з (31,20±0,81) до (32,60±0,90) мкм, тобто на 4,48 %. Зростала також в даних експериментальних умовах товщина медії досліджуваних судин. Виявлено, що вказаний морфометричний параметр збільшився статистично достовірно з (6,30±0,15) до (6,90±0,18) мкм ($p < 0,05$). Знайдене збільшення склало 9,5 %. Внутрішній діаметр досліджуваних судин зменшився з (15,50±0,36) до (13,70±0,33) мкм, тобто на 11,6 %. Варто вказати, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$). Індекс Вогенворта артерій дрібного калібру піднижньощелепної залози з віком з високою достовірністю збільшився у 1,4 раза, тобто з (405,20±9,30) до (566,30±11,40) ($p < 0,001$) %. При цьому необхідно вказати, що потовщення стінки досліджуваних артерій, звуження їх просвіту, продемонстроване зростанням індексу Вогенворта свідчили, що з віком виникає зниження пропускної здатності цих судин, що призводить до погіршення кровопостачання органів [6, 11].

Висота ендотеліоцитів артерій дрібного калібру піднижньощелепної залози молодих тварин

дорівнювала (6,20±0,18) мкм, а у старих – (5,65±0,12) мкм. Між наведеними цифровими величинами виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). При цьому останній морфометричний параметр зменшився на 8,9 % порівняно з попереднім. Діаметр ядер досліджуваних клітин в даних умовах експерименту зменшився на 9,4 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах досліджуваних судин обох груп спостережень істотно не відрізнялися між собою і відповідно склали (0,265±0,006) і (0,263±0,005). Встановлене та наведене свідчило, що не дивлячись на виявлену вікову просторову перебудову ендотеліоцитів та їх ядер, клітинний структурний гомеостаз в них був стабільним, що забезпечувало повноцінне функціонування цих структур [9]. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів в артеріях дрібного калібру піднижньощелепної залози з віком збільшився з (2,30±0,06) до (4,10±0,12) %, тобто у 1,8 раза. Варто вказати, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,001$). Зростання кількості структурно змінених ендотеліоцитів у артеріях середнього і дрібного калібрів піднижньощелепної залози свідчить, що з віком процеси апоптозу дещо посилюються. Аналогічної думки притримуються також інші дослідники [12, 13].

Проведені дослідження та отримані результати свідчать, що більш вираженої структурної вікової перебудови зазнають артерії дрібного калібру досліджуваного органа порівняно з артеріями середнього калібру. Виявлене можна пояснити тим, що артеріям дрібного калібру належить основна роль у кровопостачанні органів. У звичайних фізіологічних умовах функціонування органів артерії дрібного калібру більш навантажені порівняно з судинами більшого калібру і при різних впливах на них ендогенних та екзогенних факторів вони перші втягуються в патологічний процес і зазнають більш вираженої структурної перебудови [6].

Необхідно відмітити, що вікове збільшення кількості пошкоджених ендотеліоцитів у артеріях органів негативно впливає на стан судинної стінки. Сьогодні ендотелію відводиться роль органа внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, стан системи гомеостазу, процеси запалення [4, 14]. Відомо, що ендотелій судин відіграє важливу роль у стабілізації тонусу судин, дії лікарських засобів, інтегруючи різні механізми: рефлекторні, гуморальні, а також місцеві фактори. Ендотеліоцити синтезують речовини, які безпосередньо впливають на гладенькі міоцити судин, викликають або вазодилатацію (оксид азоту, простагліцилін), або вазоконстрикцію (простагліцилін H_2 , ендотеліні). В умовах нормального фізіологічного функціонування ці фактори перебувають у стані динамічної рівноваги. При патологічних станах ця рівновага порушується частіше в бік вазоконстрикторних факторів. Основним гуморальним чинником, що відіграє провідну роль у регуляції тонусу судин, є оксид азоту (NO). Останній також впливає на ремоделювання судинної стінки, може призводити до ендотеліальної дисфункції, блокади NO-синтази, зниження синтезу NO і активації процесів його деградації. Ці явища супроводжуються спазмом та звуженням просвіту артерій, що не тільки підтримує, але й посилює гіпоксію, набряк, дистрофічні та некробіотичні зміни в клітинах та тканинах [3, 4].

Проведене дослідження та отримані результати свідчать, що з віком проходить виражена структурна перебудова артеріального русла піднижньощелепної залози. Незважаючи на ці зміни, досліджувані структури, завдяки пристосувально-компенсаторним процесам, виконують свою функцію, що підтверджується відсутністю суттєвих патологічних та функціональних змін в досліджуваному органі. В той же час деякі дослідники стверджують, що при аналогічній віковій структурній перебудові артерій знижуються адаптаційні резерви та можливості органів і вони при дії негативних екзогенних та ендогенних чинників частіше та швидше пошкоджуються [4, 10, 11].

ВИСНОВОК Вікові особливості ремоделювання артерій піднижньощелепної залози характеризуються потовщенням їх стінки, звуженням просвіту, зниженням пропускної здатності судин, погіршенням кровопостачання органа. Вираженість вікової структурної перебудови артерій піднижньощелеп-

ної залози залежить від калібру судин. Вікові морфологічні зміни артерій піднижньощелепної залози варто враховувати клініцистам при діагностиці, корекції та профілактиці уражень даного органа.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Амештаева З.З. Апоптоз и регуляция его внешними и внутренними факторами / З.З. Амештаева, М.Л. Бабак // Вест. физиотерапии и курортологии. – 2006. – № 4. – С. 56-58.
3. Афанасьев В.В. Аномалия развития протоков околоушной и поднижнечелюстной слюнных желез / В.В. Афанасьев, Д.А. Леги́нев, Н.П. Оби́ня // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 43-47.
4. Ахтемійчук Ю.Т. Клінічно-морфологічні аспекти дослідження великих слинних залоз / Ю.Т. Ахтемійчук, І.Ю. Олійник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 76-80.
5. Гнатюк М.С. Морфометрична оцінка вікових особливостей ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки / М.С. Гнатюк, Л.В. Татарчук, М.В. Данів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т.8, № 4(30). – С. 54-57.
6. Гнатюк М.С. Особливості ремоделювання артерій міокарда при токсичному ураженні дослідних тварин з різною стійкістю до гіпоксії / М.С. Гнатюк // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2007. – № 9. – С. 187-190.
7. Калінкіна Н.В. Ремодельовання артерій при серцево-судинних захворюваннях / Н.В. Калінкіна, О.К. Казанська, Е.В. Кетінг // Серце і судини. – 2004. – № 4 (8). – С. 87-91.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell // С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 410 с.
9. Мармоза А.Т. Практикум з математичної статистики / А.Т. Мармоза. – К. : Кондор, 2004. – 264 с.
10. Непомнящих Л.М. Апоптоз кардиомиоцитов как крайнее проявление дегенераторно-пластической недостаточности миокарда / Л.М. Непомнящих, Д.Е. Семенов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 336-341.
11. Остроумова О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 2. – С. 59-62.
12. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
13. Шорманов С.В. Морфологические изменения коронарных артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения / С.В. Шорманов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1992. – Т. 82, № 1. – С. 98-102.
14. Barry O. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles / O. Barry, D. Practic, J. Lawson // J. Clin. invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 2118-2127.

Отримано 21.12.10

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ І ПОРУШЕННЯМИ КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ І ПОРУШЕННЯМИ КАЛЬЦІЄВОГО МЕТАБОЛІЗМУ – Оперовано 305 пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ). У дослідження включено 138 (45,2 %) осіб. Гіпокальціємію діагностовано у 32 (10,5 %) хворих, гіперкальціємію – у 24 (7,9 %) пацієнтів. Контрольну групу утворили 82 (26,9 %) особи із нормокальціємією. Перебіг ЖКХ у хворих на гіпокальціємію був тяжчим: за ургентними показаннями госпіталізовано 19 (59,4 %) пацієнтів, гострий холецистит стверджено у 18 (56,3 %) осіб, гангрену жовчного міхура – у 9-ти (28,1 %) хворих ($p < 0,001$). Встановлено негативну кореляцію між концентрацією кальцію крові і тяжкістю запалення жовчного міхура ($r = -0,497$, $p < 0,001$). У пацієнтів із гіпокальціємією частіше, ніж в осіб контрольної групи виконували відкриті операції (37,5 % проти 9,8 %; $p = 0,001$), холецистектомія тривала довше (Me=90 хв проти Me=60 хв; $p < 0,001$) і частіше виникали післяопераційні ускладнення (18,8 % проти 2,4 %; $p = 0,002$). Це призвело до більших термінів лікування хворих на гіпокальціємію (Me=10,0 діб проти Me=8,0 діб; $p = 0,023$). У пацієнтів із ЖКХ і гіперкальціємією частіше, ніж в осіб із нормокальціємією констатовано ожиріння (45,8 % проти 22,0 %; $p = 0,018$) та абдоминальне ожиріння (95,8 % проти 65,9 %; $p = 0,011$). У хворих цієї групи встановлено вищі рівні холестерину ($5,69 \pm 1,07$) ммоль/л проти ($4,93 \pm 1,02$) ммоль/л; $p < 0,001$. У пацієнтів із ЖКХ і хірургічними захворюваннями ендокринних органів доцільно проводити симультанні операції. Такі втручання здійснено у 2-х (8,3 %) осіб із гіперкальціємією.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА – Оперировано 305 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В исследование включено 138 (45,2 %) больных. Гипокальциемию диагностировано у 32 (10,5 %) пациентов, гиперкальциемию – у 24 (7,9 %) больных. Контрольную группу образовали 82 (26,9 %) пациента с нормокальциемией. Течение ЖКБ у больных с гипокальциемией было тяжелее: по ургентным показаниям госпитализировано 19 (59,4 %) больных, острый холецистит выявлено у 18 (56,3 %) пациентов, гангрену желчного пузыря – у 9-ти (28,1 %) больных ($p < 0,001$). Установлено негативную корреляцию между концентрацией кальция крови и тяжестью воспаления желчного пузыря ($r = -0,497$, $p < 0,001$). У пациентов с гипокальциемией чаще, чем у лиц контрольной группы выполняли открытые операции (37,5 % против 9,8 %; $p = 0,001$), холецистэктомия длилась дольше (Me=90 мин против Me=60 мин; $p < 0,001$) и чаще возникали послеоперационные осложнения (18,8 % против 2,4 %; $p = 0,002$). Это привело к более длительным срокам лечения больных с гипокальциемией (Me=10,0 сут против Me=8,0 сут; $p = 0,023$). У пациентов с ЖКБ и гиперкальциемией чаще, чем у лиц с нормокальциемией констатировано ожирение (45,8 % против 22,0 %; $p = 0,018$) и абдоминальное ожирение (95,8 % против 65,9 %; $p = 0,011$). У больных этой группы установлено более высокие уровни холестерина ($5,69 \pm 1,07$) ммоль/л против ($4,93 \pm 1,02$) ммоль/л; $p < 0,001$. У пациентов с ЖКБ и хирургическими заболеваниями эндокринных органов целесообразно проводить симультанные операции. Такие вмешательства произведено у 2-х (8,3 %) больных с гиперкальциемией.

THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AND DISORDERS OF CALCIUM METABOLISM – 305 patients with cholelithiasis (ChL) were operated in our clinic. 138 (45,2 %) patients were included in this study. Hypocalcaemia was diagnosed at 32 (10,5 %) patients, hypercalcaemia – at 24 (7,9 %) patients. 82 (26,9 %) patients with normocalcaemia were formed control group. The clinical signs of ChL were more severe at patients with

hypocalcaemia: 19 (59,4 %) patients were hospitalized for urgent indications, 18 (56,3 %) patients had acute cholecystitis, 9 (28,1 %) patients – gangrene of gall bladder ($p < 0,001$). There was negative correlation between level of calcium and destructive cholecystitis ($r = -0,497$; $p < 0,001$). The open operations were performed at patients with hypocalcaemia more often than at patients of control group (37,5 % vs 9,8 %; $p = 0,001$). At patients with hypocalcaemia the time of cholecystectomy was longer (Me=90 min vs Me=60 min; $p < 0,001$), postoperative complications were occurred more often (18,8 % vs 2,4 %; $p = 0,002$), the hospital stay was lengthy (Me=10,0 days vs Me=8,0 days; $p = 0,023$). The obesity (45,8 % vs 22,0 %; $p = 0,018$) and abdominal obesity (95,8 % vs 65,9 %; $p = 0,011$) was diagnosed at patients with hypercalcaemia more often than at patients with normocalcaemia. Levels of cholesterol were higher at this patients ($5,69 \pm 1,07$ mmol/l vs ($4,93 \pm 1,02$) mmol/l; $p < 0,001$). The simultaneous operations perform rationally at patients with ChL and surgical endocrine diseases. This operations were performed at 2 (8,3 %) patients with hypercalcaemia.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, гіпокальціємія, гіперкальціємія.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гипокальциемия, гиперкальциемия.

Key words: cholelithiasis, hypocalcaemia, hypercalcaemia.

ВСТУП У пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) стверджують різноманітні зміни кальцієвого гомеостазу, які можуть бути причиною камінеутворення або наслідком порушень метаболізму кальцію при біліарній патології [1, 5, 7, 8]. Утворюючи сполуки із білірубіном, кальцій входить до складу пігментних каменів, а його солі (карбонати, фосфати) є осередками нуклеації холестеринових конкрементів. Сполуки кальцію також виконують своєрідну "цементуючу" роль у процесі літогенезу [2]. В осіб із холелітазом змінюються властивості жовчі, моторика жовчновивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту, порушуються процеси травлення, що у подальшому призводить до гіпокальціємії [1, 5].

Хірургічному методу належить провідна роль у лікуванні хворих на ЖКХ [2]. Проте порушення метаболізму кальцію у пацієнтів із холелітазом, їх вплив на клінічний перебіг захворювання і на результати операційного лікування вивчено недостатньо [1, 5, 7].

Метою дослідження стало вивчення особливостей хірургічного лікування осіб із ЖКХ на фоні порушень кальцієвого обміну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ За період з 1 січня 2007 року до 1 листопада 2010 року у клініці торакоабдомінальної хірургії оперовано 305 хворих на холелітаз. ЖКХ діагностували на підставі результатів фізикального, лабораторного і ультрасонографічного досліджень. Крім цього здійснювали скринінг для виявлення ендокринних розладів: метаболічного синдрому (МС), тиреоїдної патології, порушень кальцієвого метаболізму і захворювань надниркових залоз.

Пацієнтам проводили антропометрію, вимірювали величину обводу талії (ОТ), визначали індекс маси тіла (ІМТ). МС стверджували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation 2005 року [4]. Біохімічні показники і рівень кальцію у сироватці крові встановлювали апаратом Humastar 300 ("Human", Німеччина), концентрацію ліпідів – апаратом Cobas Integra ("Roche", Швейцарія). Концентрацію тиротропного гормону (ТТГ), вільного тироксину і паратироїдного гормону вивчали імунолюмінометричним методом з допомогою аналізатора Cobas 6000 ("Roche", Швейцарія). Ультрасонографію органів черевної порожнини та ендокринної системи виконували апаратами Logiq 500 MD ("Sony", Японія), MyLab 50 Vision (Італія) і Fukuda denshi (Японія), застосовуючи трансдюсери із частотою 3,5-10,0 МГц.

У дослідження включено 138 (45,2 %) осіб із нормальними показниками білка сироватки крові. І групу утворило 32 (10,5%) хворих із гіпокальціємією (рівень загального кальцію менше від 2,10 ммоль/л), II – 24 (7,9 %) пацієнти із гіперкальціємією (концентрація загального кальцію понад 2,55 ммоль/л). У контрольну групу увійшло 82 (26,9 %) хворих без ендокринної патології зі значеннями кальцію від 2,10 ммоль/л до 2,55 ммоль/л.

Статистичне обчислення отриманих результатів виконували з допомогою програми SPSS 11,0 for Windows. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл величин застосовували тест Колмогорова-Смірнова. У випадку нормального розподілу варіаційного ряду визначали середньоарифметичне (M) і стандартне відхилення середньоарифметичного (SD), якщо дані не підпорядковувалися нормальному розподілу, вираховували медіану (Me). Для порівняння параметричних показників використовували простий дисперсійний аналіз, непараметричних – Н-тест Крускала та Уолліса, відносних – χ^2 -тест. Взаємозв'язок між величинами вивчали з допомогою рангової кореляції за Спірменом із визначенням коефіцієнта кореляції (r). Критичний рівень значимості (p) для перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Субклінічну гіпокальціємію (рівень кальцію 1,90-2,09 ммоль/л) стверджено у 29 (90,6 %) пацієнтів, клінічно виражену (концентрація кальцію менше 1,90 ммоль/л) – у 3-х (9,4 %) осіб I групи. Гіперкальціємію легкого ступеня (значення кальцію – 2,56-2,90 ммоль/л) констатовано у 23 (95,8 %) хворих, середньої тяжкості (рівень кальцію – 2,91-3,38 ммоль/л) – в одного пацієнта (4,2 %) II групи.

У плановому порядку госпіталізовано 13 (40,6 %) осіб I, 22 (91,7 %) хворих II й 62 (75,6 %) пацієнтів контрольної групи ($\chi^2=19,848$; $p<0,001$). Термін від виявлення каменів у жовчному міхурі (ЖМ) до операції статистично значимо не відрізнявся в осіб різних груп: медіана існування ЖКХ сягала 30,0 міс; 36,0 міс. і 24,0 міс. відповідно ($p=0,275$).

Вік хворих на гіпокальціємію становив 26-84 (57,4 \pm 15,1) років, пацієнтів із гіперкальціємією – 22-85 (52,9 \pm 14,4) років, осіб із нормокальціємією – 24-94 (50,5 \pm 14,7) років ($p=0,086$). У II і контрольній групі переважали жінки: 17 (70,8 %) і 57 (69,5 %) хворих відповідно. Натомість у I групі було більше чоловіків: 21 (65,6 %) із 32 пацієнтів ($\chi^2=13,062$; $p=0,001$). Концентрація кальцію у жінок дорівнювала 1,93-3,0 (2,35 \pm 0,26) ммоль/л, у чоловіків – 1,8-2,8 (2,23 \pm 0,27) ммоль/л ($p=0,027$).

Ожиріння (ІМТ понад 30 кг/м²) і абдомінальне ожиріння (величина ОТ понад 94 см у чоловіків і понад 80 см у жінок) істотно частіше діагностували в осіб із порушеннями кальцієвого метаболізму. Антропометричні показники хворих наведено у таблиці 1.

Хронічний калькульозний холецистит стверджено у 14 (43,8 %) осіб I, у 23 (95,8 %) хворих II й у 67 (81,7 %) пацієнтів контрольної групи; гострий калькульозний холецистит – у 18 (56,3 %), одного (4,2 %) і 15 (18,3 %) осіб відповідно ($\chi^2=24,418$; $p<0,001$). Холедохолітиаз констатовано у 6-ти (18,8 %) хворих із гіпокальціємією, в одного (4,2 %) – із гіперкальціємією і 6-ти (7,3 %) пацієнтів із нормокальціємією ($\chi^2=4,466$; $p=0,107$).

Основні біохімічні показники сироватки крові в осіб різних груп представлено у таблиці 2.

Таблиця 1. Антропометричні показники пацієнтів

Показники	Групи пацієнтів			p
	I група, n=32	II група, n=24	Контрольна група, n=82	
ІМТ, M \pm SD (кг/м ²)	29,4 \pm 5,7	29,7 \pm 5,5	27,5 \pm 5,0	0,106
Ожиріння (ІМТ>30 кг/м ²)	14 (43,8 %)	11 (45,8 %)	18 (22,0 %)	0,018
Величина ОТ, M \pm SD (см)	97,9 \pm 13,2	98,1 \pm 8,8	89,4 \pm 11,0	<0,001
Абдомінальне ожиріння	25 (78,1 %)	23 (95,8 %)	54 (65,9 %)	0,011

Таблиця 2. Біохімічні показники сироватки крові

Показники	Групи пацієнтів			p
	I група, n=32	II група, n=24	Контрольна група, n=82	
Кальцій, M \pm SD (ммоль/л)	1,99 \pm 0,07	2,68 \pm 0,11	2,30 \pm 0,11	<0,001
Загальний білок, M \pm SD (г/л)	71,3 \pm 6,0	75,5 \pm 6,2	74,7 \pm 5,6	0,128
Лужна фосфатаза, Me (Од/л)	190	196,5	170	0,130
Глюкоза, Me (ммоль/л)	5,95	5,55	5,0	<0,001
Холестерин, M \pm SD (ммоль/л)	4,40 \pm 1,08	5,69 \pm 1,07	4,93 \pm 1,02	<0,001
Тригліцериди, M \pm SD (ммоль/л)	1,47 \pm 0,41	1,54 \pm 0,68	1,30 \pm 0,40	0,132
Фібриноген, Me (г/л)	4,1	3,3	3,3	0,019
ТТГ, Me (мкМО/мл)	1,99	1,45	1,49	0,311

Порушення коагулограми діагностовано у 16 (50,0 %) хворих I, у 5-ти (20,8 %) пацієнтів II й у 14 (17,1%) осіб контрольної групи ($\chi^2=13,498$; $p=0,001$). Ішемічну хворобу серця стверджено у 21 (65,6 %) хворого на гіпокальціємію, у 18 (75,0 %) пацієнтів із гіперкальціємією й у 43 (52,4 %) осіб без ендокринних розладів ($\chi^2=4,584$; $p=0,101$); артеріальну гіпертензію (рівень систолічного тиску понад 130 мм рт. ст. і/або діастолічного тиску понад 85 мм рт. ст.) констатовано у 21 (65,6 %), 16 (66,7 %) і 31 (37,8 %) хворого відповідно ($\chi^2=10,643$; $p=0,005$).

Порушення функції прищитоподібних і щитоподібної залози діагностовано у 18 осіб, включених у дослідження: гіпопаратиреоз – у 2-х (6,3 %) хворих I групи, первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) – у 9-ти (37,5 %) пацієнтів II групи, гіпотиреоз – у 5-ти (15,6 %) осіб I групи, тиротоксикоз – у 2-х (6,3 %) хворих I й одного (4,2 %) II групи.

Усі операції проведено зі застосуванням багатокомпонентного комбінованого ендотрахеального наркозу. Лапароскопічну холецистектомію (ХЕ) виконано у 20 (62,5 %) пацієнтів, у 21 (87,5 %) II й у 74 (90,2 %) хворих контрольної групи. Відкриту (у т.ч. конверсійну) ХЕ здійснено у 12 (37,5 %), 3-х (12,5 %) і 8-ми (9,8 %) пацієнтів відповідно ($\chi^2=13,120$; $p=0,001$). Симультанні операції (паратироїдектомія+лапароскопічна ХЕ) проведено у 2-х (8,3 %) осіб II групи. Тривалість ХЕ у хворих на гіпокальціємію становила 40-240 (Me=90) хв, у пацієнтів із гіперкальціємією – 45-120 (Me=60) хв, в осіб із нормокальціємією – 40-140 (Me=60) хв ($p<0,001$).

При гістологічному дослідженні хронічний холецистит стверджено у 14 (43,8 %) осіб I, у 23 (95,8 %) хворих II й у 67 (81,7 %) пацієнтів контрольної групи. Катаральний холецистит констатовано у 4-х (4,9 %) осіб із нормокальціємією. Флегмонозний холецистит виявлено у 9-ти (28,1 %), одного (4,2 %) і 9-ти (11,0 %) хворих відповідно. Гангрену жовчного міхура встановлено у 9-ти (28,1 %) пацієнтів із гіпокальціємією й у 2-х (2,4 %) із нормокальціємією ($\chi^2=36,977$; $p<0,001$). Визначено негативну кореляцію між значенням кальцію крові і тяжкістю запалення ЖМ ($r=-0,497$, $p<0,001$).

Післяопераційні ускладнення (ПОУ) виникли у 6-ти (18,8 %) осіб I й у II (2,4 %) хворих контрольної групи ($\chi^2=13,001$; $p=0,002$). Летальних наслідків не було. Термін стаціонарного лікування пацієнтів із холелітазом і гіпокальціємією знаходився у межах від 3-х до 42 (Me=10,0) днів, осіб із гіперкальціємією – 3-24 (Me=8,5) днів, хворих із нормокальціємією – 3-32 (Me=8,0) днів ($p=0,023$).

Таким чином, порушення кальцієвого обміну діагностовано у 56 (18,4 %) пацієнтів, оперованих з приводу ЖКХ. Гіпокальціємію виявлено у 32 (10,5 %) осіб, гіперкальціємію – у 24 (7,9 %) хворих. У переважній більшості пацієнтів стверджено мінімальні зміни у метаболізмі кальцію. Зокрема субклінічну гіпокальціємію констатовано у 29 (90,6 %) із 32 осіб, легку гіперкальціємію – у 23 (95,8 %) із 24 хворих.

Перебіг холелітазу у пацієнтів із пониженим рівнем кальцію був тяжким: за ургентними показаннями у стаціонар надішло 19 (59,4 %) осіб, гострий холецистит стверджено у 18 (56,3 %) хворих,

гангрену жовчного міхура – у 9-ти (28,1 %) пацієнтів ($p<0,001$). Також встановлено негативну кореляцію між концентрацією кальцію крові і тяжкістю запалення ЖМ ($r=-0,497$, $p<0,001$). Крім цього гіпокальціємію частіше стверджували у чоловіків ($p=0,001$). Значення кальцію у чоловіків були істотно меншими, ніж у жінок ($2,23\pm 0,27$) ммоль/л проти ($2,35\pm 0,26$) ммоль/л; $p=0,027$. Отримані результати узгоджуються із нашими попередніми даними про тяжкий перебіг холелітазу у чоловіків [6].

Згідно з повідомленнями літератури, гіпокальціємію констатують у 18 % стаціонарних хворих і у 85 % пацієнтів відділень інтенсивної терапії [8]. Отже, можна припустити, що зниження рівня кальцію у сироватці крові – це реакція організму на тяжке захворювання. Основними причинами гіпокальціємії в осіб із ЖКХ є мальабсорбція, дефіцит вітаміну D і порушення функції нирок, які наростають при тривалому існуванні білярної патології [1, 5]. Тому низьку концентрацію кальцію слід розглядати як показник ускладненого перебігу холелітазу.

Загалом у хворих на ЖКХ із гіпокальціємією частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи здійснювали відкриті операції (37,5 % проти 9,8 %; $p=0,001$), ХЕ тривала довше (Me=90 хв проти Me=60 хв; $p<0,001$) і частіше виникали ПОУ (18,8 % проти 2,4 %; $p=0,002$). Це призвело до більших термінів стаціонарного лікування осіб I групи (Me=10,0 днів проти Me=8,0 днів; $p=0,023$). У хворих на гіпокальціємію встановлено низьку передумов тяжкого перебігу холелітазу і розвитку ПОУ. Пацієнти із пониженим рівнем кальцію були старшими від осіб контрольної групи ($57,4\pm 15,1$) років проти ($50,5\pm 14,7$) років; $p=0,086$. У них визначено вищі концентрації глюкози (Me=5,95 ммоль/л проти Me=5,0 ммоль/л; $p<0,001$) і фібриногену (Me=4,1 г/л проти Me=3,3 г/л; $p=0,019$); частіше виявлено порушення коагулограми (50,0 % проти 17,1 %; $p=0,001$) і артеріальну гіпертензію (65,6 % проти 37,8 %; $p=0,005$).

Гіперкальціємію діагностовано у 24 (7,9 %) хворих на ЖКХ, що істотно вище, ніж у загальній популяції [3, 9]. Підвищення рівня кальцію спричинюють різноманітні ендокринні розлади: ПГПТ, тиротоксикоз, патологія надниркових залоз тощо [3, 7, 9]. ПГПТ стверджено у 9 (37,5 %), тиротоксикоз – в одного (4,2 %) пацієнта із гіперкальціємією. В осіб із холелітазом і хірургічними захворюваннями ендокринних органів доцільно проводити симультанні операції. Такі втручання здійснено у двох (8,3 %) хворих II групи.

Слід вказати на більшу величину ОТ у пацієнтів із гіперкальціємією, ніж в осіб із нормокальціємією ($98,1\pm 8,8$) см проти ($89,4\pm 11,0$) см; $p<0,001$ і частіше визначення у цих хворих ожиріння (45,8 % проти 22,0 %; $p=0,018$) та абдомінального ожиріння (95,8 % проти 65,9 %; $p=0,011$). В абдомінальній жировій тканині утворюється низка цитокінів, які стимулюють синтез паратироїдного гормону, призводять зростання значення кальцію крові [4]. У пацієнтів II групи також встановлено вищі рівні холестерину ($5,69\pm 1,07$) ммоль/л проти ($4,93\pm 1,02$) ммоль/л; $p<0,001$.

Отже, в осіб із ЖКХ і гіперкальціємією частіше констатовано й інші чинники літогенезу (ожиріння,

абдомінальне ожиріння, гіперхолестеринемію). Хворі на холелітіаз із підвищеною концентрацією кальцію потребують додаткових обстежень для виявлення супровідної ендокринної патології [3, 9].

ВИСНОВКИ 1. Порушення метаболізму кальцію діагностовано у 18,4 % пацієнтів, оперованих з приводу ЖКХ.

2. В осіб із гіпокальціємією холелітіаз перебігає тяжче, що призводить до частішого виконання у цих хворих відкритих/конверсійних операцій (37,5 % проти 9,8 %; $p=0,001$), збільшення тривалості операції (Me=90 хв проти Me=60 хв; $p<0,001$), виникнення ПОУ (18,8 % проти 2,4 %; $p=0,002$) і збільшення термінів стаціонарного лікування (Me=10,0 діб проти Me=8,0 діб; $p=0,023$).

3. У пацієнтів із ЖКХ і хірургічними захворюваннями ендокринних органів доцільно проводити симультанні операції з приводу поєднаної біліарної й ендокринної патології.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення порушень кальцієвого обміну після операцій з приводу холелітіазу і встановлення їх ролі у виникненні післяхолецистектомічного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білоокій В.В. Кореляційні зв'язки між показниками біохімічного дослідження крові за умов I-II ступенів тяжкості перебігу

гострого флегмонозного холециститу, ускладненого місцевим перитонітом / В.В. Білоокій // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 7-10.

2. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит / П.С. Ветшев // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 1. – С. 16-24.

3. Ларін О.С. Досягнення і проблеми у діагностиці та лікуванні первинного гіперпаратиреозу в Україні / О.С. Ларін, С.М. Черненко // Клини. ендокринолог. ендокрин. хірургія. – 2007. – № 1. – С. 12-13.

4. Маммаев С.Н. Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2008. – № 1. – С. 29-34.

5. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерол. – 2008. – № 6. – С. 6-9.

6. Сироїд О.М. Особливості хірургічного лікування чоловіків зі симптомним холелітіазом / О.М. Сироїд // Прак. мед. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 46-49.

7. Broulik P.D. Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis / P.D. Broulik, T. Haas, S. Adamek // Intern. Med. – 2005. – Vol. 44, № 9. – P. 917-921.

8. Cooper M.S. Diagnosis and management of hypocalcaemia / M.S. Cooper, N.J.L. Gittoes // B.M.J. – 2008. – Vol. 336. – P. 1298-1302.

9. Shepard M.M. Hypercalcemia / M.M. Shepard, J.W.3rd. Smith // Amer. J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 334, № 5. – P. 381-385.

Отримано 13.12.10

СТАН ПАРЕНХИМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ТА ПОЄДНАНІЙ СКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

СТАН ПАРЕНХИМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ТА ПОЄДНАНІЙ СКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) – У статті наведено результати гістологічних досліджень тканин паренхіматозних органів при моделюванні моно- та політравми. Наявність значних та тривалих структурних змін в паренхіматозних органах необхідно враховувати при визначенні тактики лікування хворих із переломами гомілки при політравмі.

СТРУКТУРА ПАРЕНХИМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ПРИ ІЗОЛІРОВАНОЇ ТА СОЧЕТАНОЇ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) – В статті представлені результати гістологічних досліджень тканин паренхіматозних органів при моделюванні моно- та політравми. Наявність значних та тривалих структурних змін в паренхіматозних органах необхідно враховувати при виборі тактики лікування хворих із переломами гомілки при політравмі.

STRUCTURE OF PARENCHYMAL ORGANS IN ISOLATED AND COMBINED SKELETAL INJURY (EXPERIMENTAL STUDY) – The article presents results of histological investigation of tissue of parenchymatous organs in the modeling of mono- and polytrauma. The presence of significant and long-term structural changes in the parenchymatous organs should be considered when choosing a treatment strategy in patients with fractures of the tibia in polytrauma.

Ключові слова: паренхіматозні органи, політравма, переломи гомілки.

Ключевые слова: паренхиматозные органы, политравма, переломи голени.

Key words: parenchymal organs, polytrauma, tibia fracture.

ВСТУП Політравма є надзвичайно тяжкою травмою, закономірним наслідком якої є розвиток травматичної хвороби [4, 5]. В її патогенезі важливе місце займають первинні ушкодження, пов'язані безпосередньо з дією механічної сили в місці ушкодження, та вторинні ушкоджуючі фактори, до яких відносять гіпотензію, гіпоксію, анемію та інші розлади, що виникають у відповідь на первинну травму. Ці фактори є універсальними для різноманітних критичних станів та впливають на перебіг післятравматичного періоду [1, 2]. Заслужує на увагу стан основних життєзабезпечуючих органів при різних ушкодженнях, зокрема при ізольованій та поєднаній скелетній травмі.

Метою дослідження стало з'ясування особливостей структурних змін в паренхімі основних паренхіматозних органів при ізольованій та поєднаній скелетній травмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для створення уніфікованої моделі політравми в щурів використано наступний спосіб [3]. Наркотизованій тварині (внутрішньом'язовий наркоз із введенням кетаміну в дозі 12,5 мг/100 г маси) через розріз шкіри на внутрішній поверхні лівого стегна тварини, виділяли стегнову кістку і ламали її на рівні середньої третини, після чого відразу здійснювали поперечне розсічення стегнової вени. Кров із рани швидко збирали шприцом і вводили в паранефральний простір з боку спини тварини у завчасно виз-

наченій кількості (виходячи з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура). Потім на рівні середньої третини ламали ліву гомілку. На 1, 3, 7, 14 та 21 доби після модельованої політравми та монотравми (тварини з ізольованим переломом гомілки) проводили забій тварин для взяття матеріалу (легені, серце, печінка, нирки). Експеримент виконано на щурах лінії Вістар (30 тварин з моделлю ізольованої травми та 30 тварин з моделлю поєднаної травми). Всі експерименти виконано відповідно до міжнародних принципів, законів України та вимог комісії з біоетики ТДМУ імені І.Я. Горбачевського.

Тканини органів виділяли, фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. Готували гістологічні зрізи товщиною 8-10 мкм та забарвлювали їх гематоксиліном та еозинном.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш поширеними і ранніми змінами у паренхіматозних органах як при ізольованій травмі, так і політравмі були гемодинамічні порушення, які проявлялися спазмом судин мікроциркуляторного русла. Структура легеневої тканини при цьому, міжальвеолярні перегородки змінювались мало: окремі інфільтрувались клітинними інфільтратами, інші – частково стоншувались. Просвіт ацинусів був вільним від ексудату, у просвіті бронхів зустрічався серозний ексудат. При політравмі структурні зміни були більш значними. Через 1 добу після моделювання політравми структура легеневої тканини характеризувалась переважанням ділянок емфізематозного розширення, в яких подекуди накопичувався серозний інфільтрат. Міжальвеолярні перегородки стоншувались, розривались. Бронхіоли частково спазмувались, що свідчило про наявність змін поверхневого епітелію, у просвіті бронхів зустрічався незначний серозний ексудат.

На 3-ю добу експерименту переважаними морфологічними змінами були гострі розлади кровообігу. При політравмі у цей термін ми виявили різке повнокров'я судинного русла, в більшості альвеол містився серозний або серозно-лейкоцитарний ексудат (рис. 1). Потовщення міжальвеолярних перегородок відбувалось за рахунок розширення та повнокров'я судин, периваскулярного набряку та круглоклітинної інфільтрації. В окремих ділянках проникливість судинної стінки різко збільшувалась аж до дрібних діapedезних крововиливів. Тобто, на відміну від монотравми, при політравмі спостерігалось значне підвищення проникливості судинної стінки з розвитком діapedезних крововиливів.

На 7-му добу експерименту при політравмі в легеневій тканині спостерігалось різке потовщення міжальвеолярних перетинок круглоклітинними

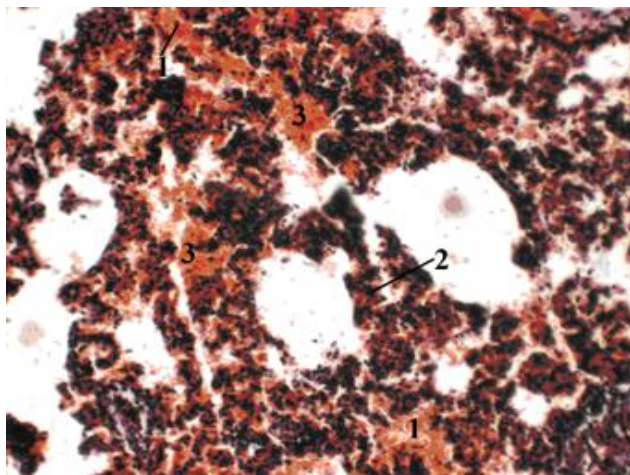


Рис. 1. Структура легеневої тканини через 3 доби після моделювання політравми: 1 – повнокров'я судинного русла; 2 – потовщення міжальвеолярних перегородок; 3 – діapedезні крововиливи. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 160.

інфільтратами, просвіт альвеол був звужений, окремі ацинуси кістозно розширені. Судини строми були частково розширені, вивовнені еритроцитами, зустрічались дрібні периваскулярні крововиливи, що нагадує картину проміжного запалення. Ознаки набряку та гострого порушення кровообігу, які проявлялись розширенням і повнокров'ям судин дрібного калібру із проявами дрібних периваскулярних діapedезних крововиливів при політравмі спостерігались й на 14-ту та на 21-ту добу. При ізолюваній травмі в ці терміни морфологічна картина наближається до норми.

Морфологічні зміни у тканинах серця були менш виразні. Структура міокарда була звичайною. Проте строма була значно розрихлена набряком. Серед кардіоміоцитів зустрічались волокна кардіоміоцитів, цитоплазма яких була забарвленою нерівномірно, що свідчить про утилізацію глікогену із волокон. Зміни тканин міокарда при моделюванні політравми були аналогічними. На 3-ю добу ек-

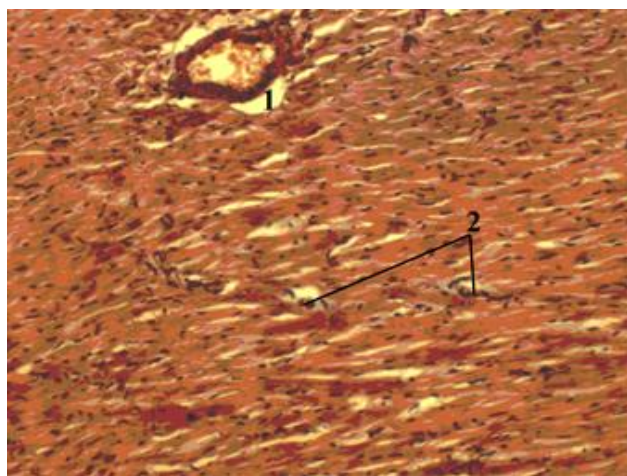


Рис. 2. Структура тканини серця тварини на 7 добу після моделювання політравми: 1 – просікання інтими артеріол; 2 – клітинні інфільтрати. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 160

перименту ці явища зберігалися. На відміну від монотравми, на 7-му добу після моделювання політравми капіляри та дрібні вени міокарда були паретично розширені, повнокровні, спостерігались стази, крайове стояння лейкоцитів, плазматичне просякання інтими артеріол. Строма розрихлена набряком та частково клітинними інфільтратами. Більш чітко особливості морфологічних змін простежувались на 14-ту добу після травми (рис. 2).

При монотравмі на 14-ту добу структура міокарда наближалася до норми. При політравмі структура кардіоміоцитів наближалася до норми, проте мали місце гострі розлади кровообігу, які проявлялись розширенням та повнокров'ям судин, незначним периваскулярним набряком та дрібним еритродіapedезом в ділянках перимізію й ці явища спостерігались до 21-ї доби.

При дослідженні структури печінки ми спостерігали, що при політравмі основною відмінністю в структурі печінки порівняно із змінами при ізолюваній травмі було значне розширення судин портальних трактів із помірним периваскулярним набряком та незначною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. На 3-ю добу після політравми більшість вен були малокровними, синусоїдні капіляри нерівномірно кровонаповнені, простори Діссе різко розширені і містили достатню кількість макрофагів. Центролобулярні гепатоцити здавлені із ознаками помірної білкової дистрофії. Цитоплазма клітин інтенсивного забарвлення, ядра незмінні, проте зустрічались ознаки апоптозу. Ці зміни свідчать про розвиток дистрофічно-некротичних змін (рис. 3).

На 7-му добу експерименту клітини мали чіткі контури, центральні вени та синусоїди були частково розширеними та повнокровними. Портальні тракти потовщувались за рахунок розширення та повнокров'я судин та помірної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. На 14-ту та 21-шу доби після моделювання політравми зберігалося розширення та повнокров'я судин портальних трактів та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, у той час як при монотравмі

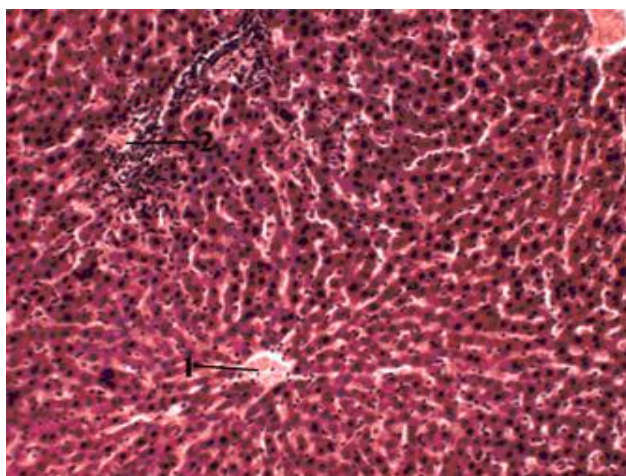


Рис. 3. Структура печінки тварин через 3 доби після моделювання політравми: 1 – просвіт вен; 2 – макрофаги. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 160.

в цей термін гістологічна картина була нормальною.

Значні морфологічні зміни спостерігалися також у тканинах нирок. В кірковій речовині нирки на 1-шу добу після політравми ми спостерігали гострі розлади кровообігу, які супроводжувались підвищенням проникності судинної стінки, набряком, серозним випотом в просвіт капсул. В мозковій частині нирки спостерігалось розширення просвіту судин, повнокров'я. Просвіт проксимальних та дистальних канальців розширювався, помірні дистрофічні зміни епітелію вивідних канальців у вигляді гідропічної дистрофії, проте ядра епітелію були збереженими. На 3-ю добу після політравми в кірковій речовині нирки клубочки збільшені, повнокровні, серед них зустрічається багато колабованих (рис. 4).

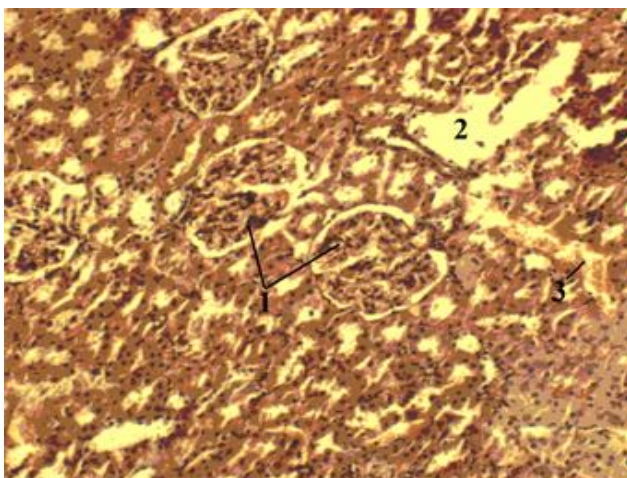


Рис. 4. Структура нирки тварин через 3 доби після моделювання політравми: 1 – клубочки; 2 – просвіт канальців; 3 – судини строми. Забарвлення гематоксилином та еозиним. X 160.

Судини строми кіркового і мозкового шарів нерівномірно кровонаповнені, їх інтерстицій розрихлений, просвіти звивистих та прямих канальців розширені, епітелій звиваний, цитоплазма глибока або вакуолізована, ядра пікнотично зміннені. Ці явища свідчили про появу дистрофічних змін на тлі розвитку гострих розладів кровообігу. На 7-му добу експерименту в кірковій і мозковій речовині нирки зберігаються гострі розлади кровообігу, які проявляються розширенням і повнокров'ям судин, дрібними периваскулярними крововиливами. Клубочки частково зморщені, колабовані. Просвіти вивідних канальців різко розширені, епітелій сплюснений, із явищами білкової дистрофії. На 14-ту добу після політравми спостерігається збільшення розмірів ниркових клубочків за рахунок серозно-геморагічного ексудату та підвищеної проникності судин дрібного калібру з появою екстравазатів у мозковій частині органа. Поряд із цим виявлялось розширення просвіту ниркових канальців та слабкі дистрофічно-некротичні зміни епітелію. На 21-шу

добу експерименту виявлялися дрібні периваскулярні крововиливи, переважно у мозковій частині органа. Клубочки були зморщені, частково колабовані. Просвіт дистальних канальців був дещо розширений. При монотравмі в цей термін гістологічна картина тканини нирок була нормальною.

Таким чином, можна стверджувати, що після-травматичний перебіг у експериментальних тварин з політравмою має значні особливості порівняно з тваринами, що мали експериментальну ізольовану скелетну травму. В паренхіматозних органах при політравмі розвиваються розлади мікроциркуляції, запальні та дистрофічні явища, які зберігаються до кінця експерименту. Ці дані свідчать про високий ризик небезпечних ускладнень з боку різноманітних органів, у тому числі первиннонеушкоджених дією травмуючого агента, що повинно враховуватися при визначенні тактики лікування. В комплексі лікувальних заходів потрібно враховувати обов'язкову необхідність профілактики порушень дисфункції паренхіматозних органів.

ВИСНОВКИ 1. При експериментальній травмі спостерігаються різноманітні морфологічні зміни паренхіматозних органів, які первинно не страждали від нанесення травми. Найбільш характерними з першої доби експерименту були гострі розлади кровообігу з дистрофічними змінами епітеліальної тканини. Особливо ці зміни були виразними при політравмі в легеневій та печінковій тканині.

2. На 3-ю добу при монотравмі спостерігалися явища серозного ексудативного запалення, у той час як при політравмі переважали прояви геморагічного ексудативного запалення в легенях, в нирках та в печінці.

3. В більш пізній термін при монотравмі спостерігалися явища клітинної проліферації та слабкі дистрофічні зміни, у той час як при політравмі на 7-му та 14-ту добу спостерігалися явища гострої запальної реакції, до 21-ї доби спостерігалися дистрофічні зміни епітелію та строми.

4. Значна виразність морфологічних змін при політравмі та їх збереження до кінця експерименту (до 21-ї доби) свідчить про їх клінічну значимість.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Залежність тяжкості перебігу контузії легенів від поєднаної скелетної травми / Ю.Л. Кучин, Ф.С. Глумчер, А.В. Макаров, В.М. Алексеев // Травма. – 2004. – Т. 5, № 2. – С.153-157.
2. Климовицкий В.Г., Калинин О.Г. Травматическая болезнь с позиций современных представлений о системном ответе на травму // Травма. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 123-130.
3. Патент на корисну модель №30028, Україна МПК 2006G09B23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я.Секе-ла, А.А.Гудима (Україна); Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471; Заявл 21.09.2007; Опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. -4 с.
4. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи / В.В. Бойко, В.Г. Рынденко, А.Е. Зайцев [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 68-74.
5. Травматическая болезнь и ее осложнения; под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапошникова, А.А. Курыгина. – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.

Отримано 24.01.11

ДИНАМІКА ЗМІН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЩЕЛЕП ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ДИНАМІКА ЗМІН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЩЕЛЕП ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – У статті представлено результати дослідження мінеральної щільності кісток щелеп у хворих (24) на цукровий діабет за результатами ехоостеометрії та за даними спектрофотометричних досліджень кісток щелеп щурів (36). Було проведено вивчення вмісту п'яти макроелементів – кальцію (Ca), фосфору (P), магнію (Mg), натрію (Na), калію (K) та двох мікроелементів – міді (Cu), марганцю (Mn) з паралельним гістологічним дослідженням структурно-функціональних змін кісткової тканини в динаміці експериментального стрептозотозинідукованого цукрового діабету. В результаті проведених досліджень було встановлено характерну динаміку змін мінерального складу щелеп щодо тривалості впливу гіперглікемії. Експериментальні дані співставлені з клінічними.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ – В статье представлены результаты исследования минеральной плотности костей челюстей у больных (24) сахарным диабетом за результатами эхоостеометрии и по данным спектрофотометрических исследований костей челюстей крыс (36). Было проведено изучение содержания пяти макроэлементов – кальция (Ca), фосфора (P), магния (Mg), натрия (Na), калия (K) и двух микроэлементов – меди (Cu), марганца (Mn) с параллельным гистологическим исследованием структурно-функциональных изменений костной ткани в динамике экспериментального стрептозотозинидукованого сахарного диабета. В результате проведенных исследований была установлена характерная динамика изменений минерального состава челюстей относительно длительности влияния гипергликемии. Экспериментальные данные сопоставлены с клиническими.

EVOLUTION OF JAW BONE MINERAL DENSITY IN DIABETES MELLITUS ON THE RESULTS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH – The article presents the results of bone mineral density of the jaws in patients (24) with diabetes as a result of echoosteometric. According to the spectrophotometric study of jaw bones of rats (36) were studied five macro elements – calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), sodium (Na), potassium (K) and two trace elements – copper (Cu), manganese (Mn) with parallel histological study of structural and functional changes in the dynamics of bone fabric experimental diabetes. As a result of conducted studies it was found a characteristic dynamic changes of mineral composition of the jaws on the duration of influence hyperglycemia. The experimental research compared with clinical.

Ключові слова: цукровий діабет, мінеральна щільність кісткової тканини, мікро- та макроелементи.

Ключевые слова: сахарный диабет, минеральная плотность костной ткани, микро- и макроэлементы.

Key words: diabetes mellitus, bone mineral density, micro- and macroelements.

ВСТУП На сьогодні вивчення впливу цукрового діабету на розвиток пародонтиту стало об'єктом багатьох досліджень. Частота захворювань пародонта при цукровому діабеті, як відомо, коливається від 51 % до 98 %, разом з тим у 10 % пацієнтів із пародонтитом виявляють цукровий діабет. Тому, нерідко, власне стоматолог при діагностиці запальних процесів в тканинах пародонта виявляє цук-

ровий діабет [1]. Патогенез пародонтиту при цукровому (ЦД) багатовекторний. Одним із патогенічних чинників, особливо пародонтиту, так і інших ускладнень діабету вважають властиві для останнього гормонально-метаболічні порушення. За дослідженнями Г.М. Барер (2006), Л.М. Цепов (2002), власне гормональний дисбаланс є початковою ланкою патогенезу пародонтиту, що перебігає на тлі ЦД і який призводить до порушення тонусу судин, проникності мембран, синтезу, секреції і дії нейротрансмітерів, гормонів і ферментів [4, 7, 13].

Вищевказані патогенетичні ланка впливу цукрового діабету на тканини пародонта клінічно проявляються запально-дистрофічними змінами його тканин, однак одним із основних діагностичних критеріїв пародонтиту є резорбція кістки альвеолярного відростка щелеп [5], яка найчастіше зумовлена явищами остеопорозу. Як відомо, основними мінералами кісткової тканини є кальцій і фосфор. У кістках міститься 99 % всього кальцію, 87 % фосфору і 58 % магнію, наявних в організмі. Кальцій і фосфор входять до складу гідроксиапатитів. Крім того, в кістковій тканині містяться також натрій, калій, магній, залізо, свинець. У кістковій тканині постійно відбувається процес ремоделювання, тобто резорбція (розсмоктування) кісткової тканини і заміщення її новою тканиною (нове кісткоутворення). Через це будь-який дисбаланс гомеостазу в організмі призводить до порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Тому остеопороз якраз і характеризується зміною кісткової маси та мікроструктурними ушкодженнями кісткової тканини [6]. Виходячи з цього, дослідження змін мінерального обміну в тканинах пародонта у динаміці цукрового діабету залишається актуальним питанням сьогодення, враховуючи недостатність наукових спостережень даного плану.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Мінеральний склад кісткової тканини щелеп пацієнтів вивчали методом ехоостеометрії. Було обстежено 12 хворих на цукровий діабет 2 типу, 6 здорових осіб, які склали контрольну групу. Ехоостеометрію проводили за допомогою ехоостеометра ЕОМ-01ц, який призначений для прижиттєвої кількісної оцінки стану кісткової тканини шляхом вимірювання часу проходження ультразвукових коливань через досліджувальну ділянку скелета, в нашому випадку – через кістки нижньої щелепи. Показники цифрового табло апарату реєстрували кількісні дані про стан кісткової тканини. Швидкість поширення ультразвуку в кістці, яка розташована між датчиками, розраховували за методикою Т.Д. Заболотного за формулою:

$$C = L / t \cdot 104,$$

де С – швидкість поширення ультразвуку в кістці,

L – товщина досліджуваної кістки, t – час проходження ультразвуку через кістку [15].

Вивчення хімічного складу кісток щелеп щура проводили методом спектрофотометрії. Експериментальну частину дослідження виконано на 36 білих щурах з масою тіла 180-200 г. З них 18 тварин склали інтактну контрольну групу відповідного віку. 18 щурів моделювали стрептозототинний цукровий діабет [14]. Розвиток цукрового діабету протягом 90 днів контролювали за зростанням рівня глюкози в крові (з хвостової вени), яку визначали глюкометром "One Touch Ultra Easy" (Life Scan, Deutschland). Терміни експериментальної моделі стрептозототинного інсулінзалежного цукрового діабету становили 1, 2 і 3 місяці.

Забій тварин здійснювали введенням великих доз концентрованого тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/1кг) через 1, 2 і 3 місяці від початку експерименту, після чого проводили забір біологічного матеріалу. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

На полум'яному атомному абсорбційному спектрофотометрі С-115 (модернізований фірмою SEO) за загальноприйнятою методикою визначали вміст в сухому залишку неорганічних речовин, в тому числі кількість калію, натрію, кальцію, міді, магнію, марганцю. Вміст фосфору визначали на ФЕК-2 за методикою Брігса.

Враховуючи, що визначення хімічного складу щелеп за допомогою спектрофотометрії передбачає її повне руйнування, що унеможлиблює визначення особливості розподілу мікро- та макроелементів у різних ділянках кістки, а накопичення чи втрата окремих елементів може відбуватися не дифузно, а локально, змінюючи структурно-функціональний стан кісткової тканини у її різних відділах, ми проводили також гістологічне дослідження кісткової тканини. Після забарвлення гематоксилином і еозином препарати заключали у канадський бальзам (розведений на толуолі чи ксилолі) і висували у витяжній шафі.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel". Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (δ) та похибку середнього (m). Достовірність оцінювали коефіцієнтом Стьюдента (t) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щільність кісткової тканини у практично здорових пацієнтів із нормальним стоматологічним статусом, за даними ехоостеометрії, рівномірна і практично однакова над усіма зубами як правої, так і лівої сторони нижньої щелепи, як видно із таблиці 1. В нормі показник часу проходження ультразвукової хвилі через кістки нижньої щелепи при ехоостеометрії в середньому складав $(12,58 \pm 0,41)$ мкс з відповідним $C = (800,41 \pm 24,42)$.

При обстеженні хворих на цукровий діабет 2 типу спостерігалось досить відчутне і водночас відносно рівномірне збільшення часу проходження ультразвуку через кістки нижньої щелепи. Приріст часу при цьому складав до 15-17 % (при середньому значенні в $(14,67 \pm 0,27)$ мкс) з відповідним зниженням до 15-17 % C (при його середньому значенні в $(687,43 \pm 12,64)$).

Отримані показники свідчать про розвиток явищ остеопорозу в кістках нижніх щелеп у хворих на цукровий діабет 2 типу, який якраз і є характерним для генералізованого пародонтиту.

Водночас відомо, що збільшення часу проходження ультразвуку через кістки при ехоостеометрії закономірно відмічається при їх демінералізації. Тобто, при цукровому діабеті характерним ускладненням можна вважати пародонтит. У результаті прогресування пародонтиту відбувається демінералізація кісткової тканини з наступним розвитком остеопорозу. Тому дані ехоостеометричних досліджень можуть використовуватися як додатковий критерій при епідеміологічній діагностиці пародонтиту і визначенні ступеня його тяжкості у хворих на цукровий діабет.

Мінеральний склад мікро- та макроелементів, отриманих при спектрофотометричних дослідженнях в динаміці розвитку експериментального стрептозототинного цукрового діабету, показав (табл. 2), що кісткова тканина щелеп білих щурів частково втрачала неорганічні речовини із збереженням рівня органічних речовин та з одночасним підвищенням ступеня її гідратації. Причому, якщо ступінь гідратації достовірно зростав вже на 2-му місяці спостереження, а його приріст до кінця 3-го місяця сягав 18 % ($p < 0,01$), то статистично достовірне зниження кількості неорганічних речовин виникало лише в кінці терміну експерименту і не перевищувало 2 % ($p < 0,05$). Проте щодо мікроелементного складу, то тут спостерігалось чітке

Таблиця 1. Стан щільності кісткової тканини нижньої щелепи пацієнтів за даними ультразвукової ехоостеометрії (M±m)

Групи спостереження	Нижня щелепа											
	моляри				премоляри				різці			
	права, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$	ліва, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$	права, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$	ліва, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$	права, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$	ліва, мкс	$C=1/t \cdot 10^4$
Контрольна (норма)	$12,42 \pm 0,37^*$	$808,18 \pm 29,70$	$13,97 \pm 0,45$	$717,88 \pm 23,39$	$11,98 \pm 0,40$	$836,81 \pm 27,74$	$12,15 \pm 0,41$	$825,29 \pm 26,39$	$12,43 \pm 0,49$	$811,62 \pm 29,95$	$12,56 \pm 0,76$	$802,65 \pm 45,77$
ЦД II тип	$14,64 \pm 0,63^*$	$687,98 \pm 39,29$	$14,77 \pm 1,06$	$686,14 \pm 49,92$	$13,87 \pm 0,53^*$	$724,72 \pm 22,43^*$	$15,16 \pm 0,50^{**}$	$661,58 \pm 21,60^{**}$	$15,08 \pm 1,04$	$670,28 \pm 32,16^*$	$14,53 \pm 0,82$	$693,91 \pm 38,82$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 2. Результати спектрофотометричного дослідження кісток щелеп білих щурів в нормі та в різні терміни моделювання стрептозотоцинового цукрового діабету ($M \pm m$)

Тривалість спостереження	Параметри									
	Вода, %	орг. р-ни, %	неорг. р-ни, %	K+, % на сух. залишок	Na+, % на сух. залишок	Ca++, % на сух. залишок	P+, % на сух. залишок	Cu++, % на сух. залишок	Mg+, % на сух. залишок	Mn+, % на сух. залишок
Контроль, 1 місяць	22,30±0,07	35,07±0,03	64,80±0,03	0,88±0,01	1,20±0,01	37,60±0,03	17,03±0,03	21,30±0,02	4,11±0,02	12,71±0,03
Контроль, 2 місяці	22,29±0,04	35,00±0,02	64,87±0,02	0,88±0,02	1,19±0,01	37,60±0,01	17,03±0,02	21,31±0,02	4,10±0,03	12,70±0,01
Контроль, 3 місяці	21,98±0,10	34,78±0,04	65,15±0,10	0,87±0,01	1,21±0,03	37,89±0,01	17,45±0,01	21,31±0,01	4,11±0,02	12,72±0,03
Експеримент, 1 місяць	21,99±0,13	34,88±0,02*	65,03±0,11	0,89±0,01**	1,25±0,03	36,89±0,01**	15,45±0,01**	21,01±0,01**	4,31±0,01**	12,60±0,02*
Експеримент, 2 місяці	23,57±0,09**	34,95±0,12	64,88±0,12	0,92±0,01**	1,29±0,02*	34,41±0,20**	15,07±0,10**	19,63±0,02**	4,50±0,02**	12,54±0,01**
Експеримент, 3 місяці	25,97±0,13**	35,93±0,14**	64,08±0,32*	0,96±0,01**	1,32±0,02**	31,71±0,11**	14,77±0,18**	19,93±0,01**	4,65±0,01**	12,34±0,01**

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

зниження рівня одних мікроелементів з одночасним підвищенням рівня інших. Прогресивно і статистично достовірно знижувався вміст кальцію, а також фосфору, міді і марганцю, що може бути свідченням демінералізації кістки з розвитком її остеопорозу, особливо це стосується втрати кальцію, вміст якого знижувався на 15 % ($p < 0,01$). Підвищення при цьому вмісту калію, натрію і магнію може мати замінне значення.

Підтвердженням процесів демінералізації кісток щелеп з втратою мікроелементів при моделюванні цукрового діабету в експерименті були дані їх гістологічного дослідження. В нормі кістки щелеп білих щурів мають типову для кісткової тканини будову. При світлооптичному дослідженні їх тканина складається, переважно, з пластинчастої речовини. Кісткові пластинки, накладаючись одна на одну, утворюють ряд концентричних кісткових циліндрів, вставлених один в одного. Таке послідовне нашарування пластинок довкола розміщених всередині судин утворює так звану остеон-структурну одиницю кістки (рис. 1). Самі кісткові пластинки представляють собою сукупність остеоцитів та основної речовини, утвореної колагеновими волокнами і осейном. В каналах остеонів розташовані судини і нерви. Проміжки між остеонами заповнені вставними (інтерстиціальними) кістковими пластинками

Порушення обмінних процесів і кровопостачання кісток щелеп при цукровому діабеті на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії приводить до їх структурної реорганізації. Виявлені при цьому зміни можна охарактеризувати як деструктивні відповідно до встановлених морфологічних особливостей. Останні полягали в гомогенізації інтерстиціальної речовини з деструкцією і лізисом ядерних компонентів клітин. Щодо остеонів, то вони втрачали свою концентричність, просвіт їх був дещо звуженим і облітерувався за рахунок розростання сполучної тканини (рис. 2). Особливо помітними деструктивні зміни були в ділянці альвеолярних відростків щелеп, що супроводжувалося частковим лізисом верхніх країв зубних альвеол і міжальвеолярних перегородок.

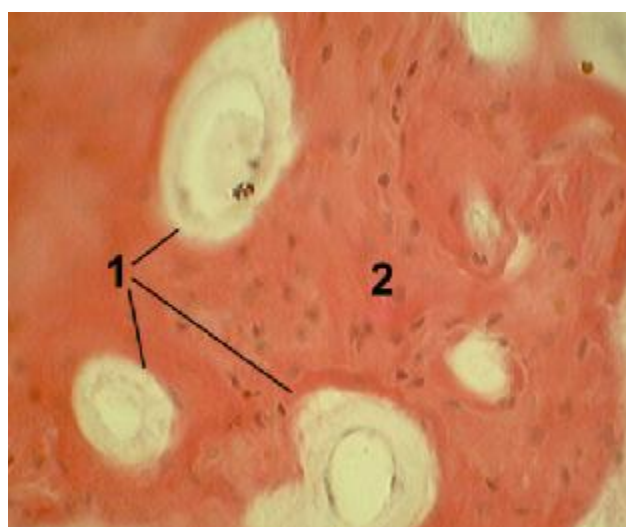


Рис. 1. Структура кістки щелепи білого щура в нормі. 1 – остеон-структурна одиниця кістки; 2 – вставні (інтерстиціальні) кісткові пластинки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. X 240.

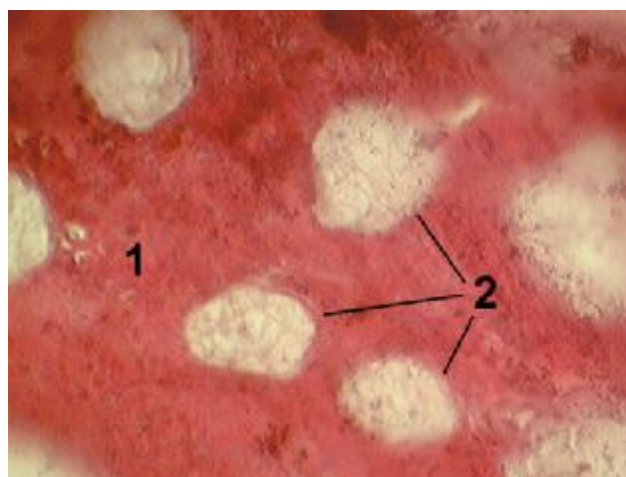


Рис. 2. Структура кістки щелепи білого щура через 3 місяці після моделювання стрептозоточиніндукованого цукрового діабету. 1 – гомогенізована інтерстиціальна речовина; 2 – зменшені в розмірах остеони з облітерацією просвіту сполучною тканиною. Забарвлення гематоксиліном і еозином. X 240.

Як відомо, цукровий діабет впливає на системні фактори, які беруть безпосередню участь у гомеостазі мінерального обміну. До них відносять:

- збільшення рівня ПТГ, що відповідає рівню метаболізму кісткової тканини, реалізація його кісковорезорбційної дії;

- дефіцит інсуліну знижує вироблення остеобластного колагену та лужної фосфатази, внаслідок чого не відбувається перетворення органічного фосфору в неорганічний, а також порушується глікозаміноглікановий склад кістки – порушення мінералізації кістки;

- порушення клітинної, гуморальної ланок імунітету, що характеризується підвищення синтезу інтерлейкіну-6 та інших цитокінів, спричиняючи імунозапальні реакції, які посилюють кісткову резорбцію;

- вплив глюкозотоксичності, яка має пряму пошкоджуючу дію надлишку глюкози на клітини кісткової тканини;

- змінами реологічних властивостей ротової рідини, що не забезпечує повноцінного іонного обміну, достатньої мінералізації [3, 8, 11].

Із-за того, що кістки скелета вміщують до 99 % кальцію і виступають як депо цього іона, у разі дефіциту кальцію гомеостатичні механізми почнуть працювати на руйнування кісткової тканини, щоб нормалізувати рівень кальцію в крові, який має абсолютний пріоритет [6]. Це в кінцевому результаті приводить до остеопорозу та його характерного прояву при ЦД – пародонтиту.

Таким чином, проведені клінічні ехоостеометричні і підтверджені експериментально спектродометричним методом дослідження кісткової тканини щелеп підтверджують положення про демінералізацію кісток щелеп в динаміці розвитку цукрового діабету з розвитком деструктивних явищ в альвеолярних відростках, що може бути віднесене до симптомокомплексу проявів пародонтиту при цьому захворюванні і в подальшому створити підґрунтя для втрати зубів [9, 10].

ВИСНОВКИ 1. Пародонтит належить до типових ускладнень цукрового діабету, так як він був виявлений у всіх обстежених хворих і проявив себе характерним збільшенням швидкості проходження ультразвуку через кістки щелеп.

2. Одним із проявів пародонтиту при цукровому діабеті є демінералізація кісткової тканини щелеп із розвитком остеопорозу і деструктивними змінами в альвеолярних відростках, що гістологічно підтверджується гомонізацією інтерстеціальної речовини і зменшенням розмірів остеонів з облітерацією їх просвіту в кістках щелеп експериментальних тварин.

3. В основі остеопорозу і деструктивних змін у кістках щелеп лежать зміни мінерального складу

кістки, які проявляються прогресивною втратою кальцію, а також фосфору, міді і марганцю, що відображається при спектродометричному дослідженні на фоні порушення кровопостачання і обмінних процесів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева О.А. Роль коррекции общего и местного иммунного статуса и биохимических показателей ротовой жидкости в комплексной терапии пародонта при сахарном диабете : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.22. "Стоматология" / О. А. Алексеева. – М, 2001. – 26 с.
2. Барер Г.М. Пародонтит у больных сахарным диабетом 1 типа [обзор литературы] / Г.М. Барер, К. Р. Григорян // Пародонтология. – 2006. – № 2. – С. 6 - 10.
3. Бутенко Г.М. Остеопороз и иммунная система // Проблемы остеологии. – 1999. – Т.2, № 3. – С. 23-28.
4. Волкова А.К. Функциональная активность тромбоцитов при сахарном диабете 2 типа в процессе лечения препаратами сульфаниламочевины / А.К. Волкова // Сахарный диабет. – 2000. – № 3. – С. 23 - 28.
5. Данилевський Н.Ф. Дифференциальная диагностика заболеваний тканей пародонта: Метод. Рекомендации. – К., 1989. – С. 20.
6. Дмитриева Л.А., минеральная плотность костной ткани и состояние минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Л.А. Дмитриева, А.М. Мкртумян, В.Г. Атрушкевич // Стоматология. – № 6. – 2009. – С. 24-28.
7. Ежов А.Н. Изменения в составе крови у больных с заболеваниями пародонта, протекающими на фоне сахарного диабета / А.Н. Ежов [и др.] // Стоматология. – М., 1999. – С. 43 - 44.
8. Косарева О.В. Минеральная плотность костной ткани и кальций-фосфорный обмен у больных сахарным диабетом 1 типа // Клиническая эндокринология. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 3-5.
9. Кучеренко А.К. Поражение структур пародонта при гиперпаратирозе (клинико-морфологическая характеристика) / А.К. Кучеренко, В.Ю. Лебединский, В.Г. Изатулин // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 39-42.
10. Мандра Ю.В. Современные диагностические подходы в изучении микроэлементного состава твердых тканей зубов при повышенной стираемости / Г.И. Ронь, С.Л. Вотяков, Д.В. Киселева // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 10 (50). – С. 85-89.
11. Рожинская Л. Остеопороз – медленно развивающееся заболевание с длительным латентным периодом // Диабетик. – 2001. – № 5(79). – С. 24-29.
12. Цепов Л.М. Особенности патогенеза воспалительных заболеваний пародонта и врачебной тактики при сахарном диабете / Л. М. Цепов [и др.] // Пародонтология. – 2002. – № 3. – С. 15-22.
13. Gonzalez M. Immune response against modified low-density lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Gonzalez [et al.] // Rev. Med. Clin. – 1997. – Vol. 125, № 8. – P. 879-885.
14. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов [та ін.] – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
15. Заболотний Т.Д. Определение плотности костной ткани челюстей методом ультразвуковой эхоостеометрии : информ. письмо. – Львов: Мед. ин. – Л., 1988. – 3 с.

Отримано 28.12.10

ПОВІДОМЛЕННЯ ТА РЕЦЕНЗІЇ

УДК 615.835.5+539.378.6

©М.О. Кашуба, О.Є. Федорів

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ В АЕРОЗОЛЯХ ЧАСТИНОК ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ДИСПЕРСНОСТІ

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ В АЕРОЗОЛЯХ ЧАСТИНОК ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ДИСПЕРСНОСТІ – Запропоновано нові методологічні підходи до відбору наночастинок з досліджуваних аерозолів. В основу запропонованого рішення покладено здатність аерозолів при їх змішуванні з парами рідини та наступному охолодженні створювати ядра конденсації, що призводить до утворення колоїдного розчину. Сепарація наночастинок на фракції шляхом центрифугування у пробовідбірній пробірці ґрунтується на законі Стокса. Дані рішення дозволяють визначати у відібраних пробах концентрації наночастинок різних розмірів.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ В АЭРОЗОЛЯХ ЧАСТИЦ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ДИСПЕРСНОСТИ – Предложены новые методологические подходы к отбору наночастиц из исследуемых аэрозолей. В основу предложенного решения положена способность аэрозолей, при их смешивании с парами жидкости и последующем охлаждении, создавать ядра конденсации, приводящие к образованию коллоидного раствора. Сепарация наночастиц на фракции путем центрифугирования в пробоботборной пробирке основана на законе Стокса. Данные решения позволяют определять в отобранных пробах концентрации наночастиц разных размеров.

METHODOLOGICAL APPROACHES OF HIGH DEGREE DISPERSION PARTICLES ESTIMATION IN AEROSOLS – New methodological approaches to nanoparticles separation from the investigated aerosols are set. The set decision is based on the ability of aerosols to create condensation centers when they are mixed with vapours and followed by cooling, that leads to the creation of the colloid solution. The separation of nanoparticles to fractions by centrifugation in sampling tube is based on the Stokes' law. These decision allow to determine the nanoparticles concentrations of various types in the collected samples.

Ключові слова: наночастинки, аерозолі, колоїдні розчини.

Ключевые слова: наночастицы, аэрозоли, коллоидные растворы.

Key words: nanoparticles, aerosols, colloid solutions.

ВСТУП Сьогодні економіка розвинених країн перш за все зорієнтована на зростання і розвиток промисловості, яка, в свою чергу, опирається на впровадження новітніх технологій. Енергозберігаючі та матеріалозберігаючі технології – основний тренд в побудові ефективної економіки. Саме тому сьогодні нанотехнології отримали значний поштовх до нових розробок та впровадження їх в практику.

В свою чергу широке застосування нанотехнологій привело до того, що наночастинки тепер наявні в косметиці, ліках, одязі і навіть харчових продуктах, звідки без зусиль здатні проникати в організм людини. Не дивлячись на те, що в певних галузях застосування вони, безперечно, корисні, наночастинки можуть завдати серйозної шкоди здоров'ю людини. Доведено, що властивості наночастинок, які так привертають вироб-

ників, можуть негативно впливати на здоров'я людей і навколишнє середовище.

Проникнення наночастинок в біосферу небезпечно багатьма наслідками, прогнозувати які поки що не є можливим через нестачу інформації. Застосовуючи нанотехнології, слід пам'ятати, що еволюція просто не створила механізмів захисту від речовин з властивостями, що майже не зустрічаються в природних умовах, і не "розраховувала", що людство коли-небудь навчиться виробляти їх в промислових масштабах [2, 6, 13, 15].

Сучасними дослідженнями встановлено, що в живих організмах наночастинок мігрують зовсім іншими маршрутами, ніж частинки тієї ж речовини розміром понад 100 нм. Вони здатні проходити крізь звичайні захисні бар'єри організму (шлунковий, плацентарний, гемато-енцефалітичний), можуть потрапляти прямо в мозок з кровоносної системи.

Розширення виробництва і застосування матеріалів, що містять наночастинок, призвело до виникнення у гігієні нового напрямку наукових досліджень – нанотоксикології, завдання якої відповісти на питання: як і в яких кількостях наночастинок з "нанопродуктів" потрапляють в навколишнє середовище; як вони впливають на організм людини [7, 9].

На жаль, поки в світі проведено дуже мало досліджень, присвячених вивченню впливу наночастинок на здоров'я і оцінці ризику їх використання для людини. Особливо це стосується нашої країни. Однією з причин такої ситуації є те, що існуючі методи гігієнічного контролю за наночастинками у навколишньому середовищі ще досить складні, мають низький рівень інформативності та призначені для досить вузького діапазону досліджень. Значною мірою це пов'язано з тим, що малі розміри наночастинок не дозволяють проводити їх відбір з навколишнього середовища за допомогою традиційних методів [1, 3].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Поставили завдання удосконалити існуючі методи досліджень наночастинок. При цьому важливе значення приділялось створенню єдиного методичного ланцюжка, який дозволив би об'єднати в одне ціле дослідження від моменту відбору проби до встановлення дисперсного складу наночастинок. Цим передбачалось підвищити точність досліджень, уніфікувати їх проведення, спростити процес досліджень.

Існує ряд методів дослідження наночастинок. Okремі з них є близькими до запропонованого

нами способу [10, 11]. В основу нашої розробки було покладено існуючий метод [12].

Зазначений експрес-метод визначення наявності і концентрації наночастинок в робочій зоні передбачає забір проби, приготування суміші проби і рідини, спостереження й оцінку ступеня оптичного розсіяння пучка когерентного світла наночастинами в рідині шляхом вимірювання інтенсивності конуса Тіндалля і подальший аналіз шляхом порівняння отриманих даних з аналогічними даними, отриманими на колоїдних розчинах з відомими концентраціями й відомими розмірами наночастинок.

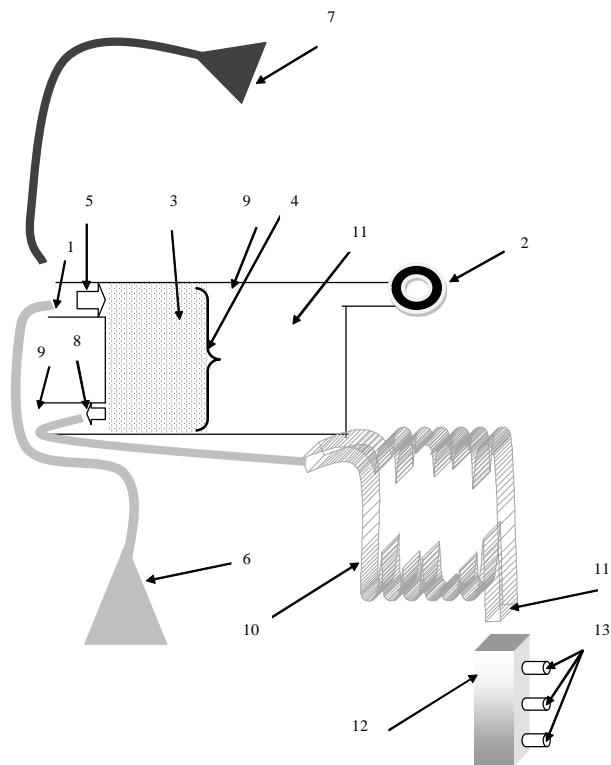
Цей спосіб має ряд недоліків при його застосуванні. Зокрема, одним із його недоліків є недостатня точність та інформативність, оскільки запропонований спосіб створення суміші відібраної проби наночастинок з рідиною не забезпечують повного переходу останніх з газу в рідину.

В основу запропонованого нами методу покладено завдання вдосконалити існуючий спосіб. Для цього запропоновано принципово нове рішення, яке передбачає застосування нового методу змішування відібраних проб наночастинок з рідиною, що в кінцевому результаті призводить до підвищення інформативності і точності дослідження.

При вирішенні технічного завдання були враховані фізичні особливості взаємодії аерозолів з газами, насиченими парами рідини. Запропонований нами спосіб ґрунтується на здатності паро-газової суміші при охолодженні конденсуватись і створювати при цьому з нерозчинними частками, які у ній знаходились, колоїдний розчин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Запропоноване нами рішення привабливе перш за все простотою виконання при досягненні високої точності вимірювання. Ключовим моментом рішення є те, що відібрані проби аерозолу наночастинок потрапляють у камеру з нагрітою парою, з'єднану послідовно з системою охолодження. Після змішування їх з парою утворюється пило-паро-газова суміш, яка потрапляє у холодильну камеру. Під час її охолодження створюються окремі ядра конденсації, які сприяють інтенсивному перетворенню парів у рідину. Таким чином, відбувається практично повне поглинання наночастинок рідиною.

Існує декілька технічних рішень цього завдання. Запропонований нами спосіб здійснюється таким чином. Через вхідний патрубок 1 (фіг. 1) під дією вакуумно-нагнітального пристрою 2, що працює в режимі всмоктування, в змішувальну камеру 3, відділену від вакуумно-нагнітального пристрою еластичною діафрагмою 4, через клапан 5, який відкривається в режимі всмоктування з джерела пароутворення 6, потрапляє пара. Одночасно в камеру з досліджуваного середовища через фільтр 7, який здатний затримувати крупнодисперсні частинки, також потрапляють наночастинок. В камері аерозоль наночастинок змішується з парою і утворює пило-паро-газову суміш, яка вакуумно-нагнітальним пристроєм, що працює уже в режимі нагнітання, через клапан 8, який в цей час відкривається, по патрубку 9 подається в систему охолодження 10, де



Фіг.1

вона конденсується і перетворюється у рідину із завислими в ній наночастинами. З холодильної камери суспензія по вихідному патрубку 11 потрапляє у скляну кювету 12, яка на різних рівнях має бокові зливні отвори 13, закриті герметично.

Подальший етап дослідження наночастинок ґрунтується на здатності частинок різних розмірів та маси осідати з різною швидкістю під дією гравітаційного поля або відцентрової сили [4, 5].

Для розподілу наночастинок на різні за розміром фракції кювету поміщають у центрифугу, яка обертається із заданими частотою та часом обертаннями. Ці параметри розрахунковим методом підбираються таким чином, щоб потрібні для дослідження відсепаровані фракції розташувались біля зливних отворів кювети. Розрахунки проводяться за такою формулою:

$$ds = \sqrt{18 \cdot 10^7 n H / (P_m - P_g) \cdot g t},$$

де: ds – седиментаційний діаметр частинки;

n – динамічна в'язкість рідини;

H – висота осідання частинки;

P_m – питома вага частинки;

P_g – питома вага рідини;

g – прискорення сили тяжіння.

t – час.

У нашому випадку "g" (гравітаційне прискорення) замінюється на "a" (відцентрове прискорення), яке обчислюється з величини відцентрової сили F, що обчислюється за формулою: $M \cdot W^2 \cdot R$, де M – маса тіла; W – кутове прискорення; R – радіус.

Для зручності вимірів параметрів обчислювати відцентрову силу можна і за лінійною швидкістю за формулою:

$$F=MV^2/R=M4\pi^2Rn^2/t^2,$$

де: M – маса тіла;
 V – лінійна швидкість;
 R – радіус;
 n – частота обертання;
 t – час обертання.

Відповідно прискорення вираховується за формулою: $a=W^{2*}R$ або $a=4\pi^2Rn^2/t^2$.

Знаючи висоту розташування отворів кювети, в'язкість рідини, питому вагу матеріалу частинок та рідини, нескладно, підбираючи радіус, частоту та час обертання, задати седиментаційний діаметр частинок для фракції, яку планується дослідити.

Після центрифугування через зливні отвори відбираються досліджувані фракції. Зрозуміло, що залежно від часу та частоти обертання дисперсність цих фракцій буде різною.

Мікроскопічні дослідження цих фракцій дозволяють встановити кількісний склад наночастинок, визначити їх коефіцієнт форми і встановити розрахунковим методом вагову концентрацію кожної фракції.

У нашому випадку запропоновано у якості рідини для конденсації та утворення суспензії наночастинок застосовувати ацетон. Його використання дозволяє в подальшому приготувати препарат для електронної мікроскопії наночастинок. Для цього отриману суспензію змішують з компонентами епоксидної смоли. Після переходу суміші при відповідній експозиції у твердий стан, мікромомом нарізають з неї препарати для електронної мікроскопії, яка проводиться за відомим способом.

ВИСНОВКИ 1. Вперше запропоновано сукупність методів, які дозволяють без значних фінансових затрат та громістких досліджень відбрати наночастинок з повітря робочої зони та проводити їх електронну мікроскопію.

2. Запропонований метод відбору наночастинок з атмосферного повітря та повітря робочої зони дозволяє з високою точністю проводити сепарацію наночастинок із загальної маси аерозолів та накопичувати їх для подальших досліджень.

3. Запропонований розрахунковий метод дозволяє у поєднанні із центрифугуванням відібраних проб проводити сепарацію наночастинок на окремі фракції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання медицини: наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 17-30.
2. Валлерстайн И. Конец знакомого мира. Социология XXI века / И. Валлерстайн. – М. : Логос, 2004. – 368 с.
3. Ермолаєва Ю. Одержання та дослідження оптичних властивостей гетеронаночастинок "ядро-оболонка" SiO_2/PbS_1 / Ю. Ермолаєва, Н. Матвєєвська, О. Толмачов // Вісник Львівського університету. Серія фізична. – 2008. – Вип. 41. – С. 158-164.
4. Коузов П.А. Методы определения физико-химических свойств промышленных пылей / П. А. Коузов, Л. Я. Скрябина. – Ленинград : Химия, 1983. – 286 с.
5. Коузов П.А. Основы анализа дисперсного состава промышленных пылей и измельченных материалов / П.А. Коузов. – 3-е изд. – Л., 1987. – 246 с.
6. Лук'янець В.С. Філософія науки перед світоглядними викликами часу / В.С. Лук'янець // Світоглядні імплікації науки. – К., 2004. – С. 23-28.
7. Нанонаука: стан, перспективи досліджень / В.Ф. Москаленко, Л.Г. Розенфельд, І.С. Чекман, Б.О. Мовчан // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2008. – № 4. – С. 19-25.
8. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований; под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямса, П. Али-висатоса; пер. с англ. – М. : Мир, 2002. – 292 с.
9. Нанотоксикология: напрямки досліджень (огляд) / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю. І. Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1 (48). – С. 3-7.
10. Патент России № 2096758, МПК7 G 01 N 15/02. Способ определения количества субмикронных частиц в газах / В.П. Ковалев, В.И. Рябинкин, А.С. Филатов. – № 95121916/25; заявл. 27.12.1995; опубл. 20.11.1997; заявитель и патентообладатель : Государственный научный центр РФ – Физико-энергетический институт.
11. Патент Российской Федерации № 2183826, МКИ G 01 N 15/02. Способ определения размера частиц в жидкой среде / Д.П.Уфимкин, Д.Н. Коваленко. – № 2000129878/28; заявл. 30.11.2000; опубл. 20.06.2002; заявитель и патентообладатель : Открытое акционерное общество "Лианозовский молочный комбинат".
12. Підходи до оцінки вмісту частинок нанодіапазону в повітрі робочої зони / Т.К. Кучерук, В.Ф. Демченко, І.М. Андрусішина [та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці. – 2010. – № 1 (21). – С. 36-41.
13. Фармакологічний, токсикологічний і клінічний аспекти наномедицини / І.С. Чекман, С. Каплинський, Т.Ю. Небесна, А.О. Терентьев // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 4 (5). – С. 3-9.
14. Фостер Л. Нанотехнологии. Наука, инновации и возможности / Л. Фостер; пер. с англ. – М. : Техносфера, 2008. – 352 с.
15. Fukuyama F. Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution / F. Fukuyama. – New York : Farrar, Straus & Giroux, 2003. – 256 p.

Отримано 11.01.11

УДК 616.36-02:616.379-008.64]085-092.9

©В.С. Данилишина, Н.Я. Крайничин, П.М. Ляшук, І.Й. Сидорчук, Н.І. Станькова,
О.В. Грабовецький, А.В. Серпенінова, О.М. Надійко, С.П. Козодаєв, А.А. Кротова
Північно-західний науковий центр корпорації Santegra, (м. Санкт-Петербург)

Тернопільська міська лікарня № 3
Буковинський державний медичний університет
Чернівецький обласний ендокринологічний диспансер
Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк
Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького
Ужгородський національний університет
Клінічна лікарня Львівської залізниці

НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАБЕТОЛОГІЇ

НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ДІАБЕТОЛОГІЇ – У зв'язку з накопиченням знань із імунології і генетики цукрового діабету 1 типу визріла необхідність застосовувати ці знання на практиці. Пропонують чіткий алгоритм обстеження і допомоги особам групи ризику із цукрового діабету 1 типу, а також окреслено план заходів при маніфестації діабету. Стаття містить ремарки щодо реалій явного цукрового діабету – інсулінотерапії зокрема.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАБЕТОЛОГИИ – В связи с накоплением знаний по иммунологии и генетике сахарного диабета 1 типа назрела необходимость применения этих знаний на практике. Предлагается четкий алгоритм обследования и помощи лицам группы риска по сахарному диабету 1 типа, а также очерчен план мероприятий при манифестации диабета. Статья содержит ремарки по реалиям явного сахарного диабета – инсулинотерапии в частности.

NEW TRENDS IN DIABETOLOGY – In connection with the accumulation of a knowledge base on immunology and genetics aspects of Type 1 diabetes mellitus, there has been a long-felt need to apply that knowledge in practice. We are offering a distinct algorithm for examination and help to persons who are in the Type 1 diabetes mellitus risk group, and have also outlined a plan of action for manifestations of diabetes. This article contains observations on the realities of established diabetes mellitus, including insulin therapy.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типу, рання діагностика, маніфестація діабету, імункорекція, алгоритм обстеження хворих, інсулінотерапія.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типа, ранняя диагностика, манифестация диабета, иммунокоррекция, алгоритм обследования больных, инсулинотерапия.

Key words: type 1 and 2 diabetes mellitus, early diagnostics, manifestations of diabetes, immune correction, patient examination algorithm, insulinotherapy.

У кожній галузі настає час, коли необхідно переглянути усталені погляди, змінити чи розсунути рамки діючих догм під дещо іншим кутом зору, подивитись на давно існуючі проблеми і по-новому почати рухатися до їх вирішення. Такий момент настав у діабетології. Він зумовлений накопиченим досвідом, більшим об'ємом знань і переосмисленням, здавалось би, незаперечних істин.

Панорамний погляд на проблему цукрового діабету (ЦД) дозволяє зауважити дефіцит уваги щодо питань профілактики захворювання, яке буквально "косить" людство [6].

Якщо з профілактикою ЦД 2 типу в основному розібрались (позбавлення зайвої маси, дієтичні обмеження [5, 7, 37], то суттєві положення стосовно профілактики ЦД 1 типу часто не витримують крити-

ки і практично в цьому напрямку нічого не робиться, в основному маємо підсумок досягнень західних колег із цього питання. Не пропонують нічого до активного виконання, не впроваджують у реєстри обов'язкових дій, які дали б можливість попередити це грізне захворювання. Натомість теоретизування з приводу домінуючої ролі автоімунного компонента в генезі захворювання – чи не в кожній науковій праці, з теоретичним обґрунтуванням необхідності поглиблених обстежень людей групи ризику з наступною корекцією імунних порушень.

Ось і маємо таке: не стоять на обліку люди груп ризику, не проводять комплекс обов'язкових обстежень особам із генетично успадкованим ЦД [34]. І генетичні обстеження не проводять, а генетика ж бо давно перестала вже бути "продажною девкою імперіалізма"!

Але позитивом є те, що хоча б говориться про необхідність цих кроків!

Ідемо далі. У визначенні ЦД маємо: окрім того, що захворювання генетично зумовлене, воно – поліетиологічне з автоімунним компонентом. При цьому незаперечним є той факт, що в більшості випадків ЦД 1 типу причиною є захворювання не первинні автоімунні порушення, а імунна система грає вторинну, так ніби "сануючу" роль (підтип В). Чи не означає це, що бета-клітини можна регенерувати [31]? То допоки дочекаємось ефективних результатів у лікуванні генетичного полому, може скористаємось надбанням науки імунології, вирішуючи питання профілактики діабету [2, 3]?

Тим часом, ми бачимо спроби імунологічної корекції маніфестного ЦД, судинних ускладнень [36, 40]. Взагалі останнім часом прослідковується тенденція "вкидання" діабету в "котел" імунопатології, аж до визнання домінуючої ролі імунних порушень у генезі судинних проявів діабету. Але ж вираженість судинних мікроуражень теж зумовлена генетично! Саме полігенією успадкування діабету можна пояснити добре відомі на практиці випадки тяжких судинних уражень за легкого ЦД і мінімальну вираженість при тяжкому діабеті [18].

Ще, на наш погляд, дуже важливий момент: коли йдеться про імункорекцію проявів діабету, то не слід забувати і про те, що поділ імунотропів на імуностимулятори та імуносупресори доволі умовний і за певних умов імуносупресанти можуть стимулювати, а імун-

ностимулятори – пригнічувати імунні реакції організму! Показання до призначення імунотропів, вибір конкретного препарату до сьогодні чітко не визначені [29-33], і кожне їх призначення – це, на жаль, певною мірою клінічний експеримент, в основному, на жаль, безуспішний, хоч і обнадіючий (целюлярна терапія – введення антилімфоцитарного глобуліну, інтерлейкіну-1 [27], антигенспецифічна "вакцинація" проінсулінпептидами, інсуліном – парентерально дробними дозами або перорально [9, 14, 15, 16, 39], GAD-65 [23], HSP60, вакцинація вірусами – захисниками бета-клітин (коксаки В-3) або навіть ослабленою вакциною BCG! І тому – може і добре те, що поки ні у нас, ні у наших західних колег немає на 100 % доказових результатів щодо застосування особам групи ризику клітинної терапії [10, 12, 17, 19, 43], а також ефективної допомоги левамизолом, циклоспоринами, стрептозотоцином, рітуксимабом (антигеннеспецифічна терапія [31]. Окрім того, системні імуномодулюючі втручання супроводжуються і певним ризиком, притаманним імуносупресивним методам: послаблення імунного захисту, розвиток інфекційних інфекцій, провокація виникнення онкопатології [11, 30]. Ось і маємо наступний висновок за 15 років від початку вивчення імунології цукрового діабету: "Імуноterapia 1 типу діабету: ДЕ МИ І КУДИ НАМ ІТИ?" [24].

Треба визначитись, коли і як – в імунному аспекті треба допомагати: чи це буде первинна (до появи антитіл) профілактика (в осіб з певним діабетичним генотипом), чи вторинна, коли антитіла вже виробляються і потрібно зберегти ті острівці, що ще є.

Позитивом є те, що діагноз цукрового діабету на доклінічному етапі поставити вже можна, а рання діагностика дозволяє ефективно контролювати хворобу з тим, щоб не допустити гострих метаболічних порушень. І поки не існує чіткості в призначенні імунокоректорів, потрібно послуговуватись природними засобами і дотримуватись певних правил харчування (див. далі).

Перед накресленням алгоритму нашої поведінки у вищезазначеному аспекті ще раз пригадаємо вже діючі постулати [32, 44].

Цукровий діабет 1 типу

Людина випадково має набір генів, який сприяє розвитку діабету [21, 41]. Поєднання генетичних [8, 28] та ще не до кінця вивчених факторів зовнішньосередовищних – віруси, хімічні сполуки, одноклітинні, навіть гельмінти – це вже доведено, патент № 32979, Україна [4], сприяє прискореному розвитку захворювання. Запускається запальний процес в бета-клітинах. Острівці активовані Т-лімфоцитами – CD 8 (Т-супресори) та CD 4 (Т-хелпери). Вони починають виробляти цитокіни (інтерферон-гамма, фактор некрозу пухлин-бета, інтерлейкін-6), які безпосередньо пошкоджують бета-клітини острівців. Запускається запальний процес в бета-клітинах – виникає інсуліт [13]. Триває процес від кількох тижнів до 10 років. Коли 80-90 % клітин зруйновано, настає маніфестація ЦД. Логічно – якщо вчасно виявити процес руйнування бета-клітин на ранній стадії або навіть в кінці – його можна зупи-

нити. А в ідеалі – допомогти особам групи ризику ще до появи антитіл [20, 24, 33, 42, 45].

Пропонуємо такий алгоритм обстеження та допомоги при ЦД 1 типу

I. До маніфестації ЦД. Визначення антитіл (до бета-клітин, глутаматдекарбоксилази (GAD-65), тирозинфосфатази (IA-2 та IA-2P), а при високому їх титрі – С-пептид (відбувається вже зниження секреції інсуліну, але немає ще клініки [25, 26, 35]. Обидва ці дослідження дозволяють передбачити маніфестацію діабету впродовж найближчих 3-4 років з вірогідністю до 90 %. Звідси, необхідність проведення превентивної терапії.

Перш за все, це – *заходи* (як і в будь-якій іншій групі людей, схильних до виникнення в їх організмі автоімунних реакцій), *направлені на зменшення виробки автоантигенів – автоантитіл*. Оскільки, як уже було сказано, антигенспецифічні та антигеннеспецифічні підходи до вирішення цієї проблеми ще далекі від досконалості, то хотілося б зауважити наступне.

1. Особам групи ризику дотримуватись певних дієтичних рекомендацій – не переїдати (особливо це стосується дітей і вагітних жінок), споживати продукти з високим вмістом омега-3 жирних кислот та віт. D, доведено, що автоімунність острівців залежить від дефіциту цих чинників.

2. Жінка мусить годувати дитину груддю (принаймні до 6-7 місяців). Доведено, що використання штучної суміші, яка містить коров'яче молоко, для годування новонародженого із схильністю до діабету, сприяє частішому виникненню діабету порівняно з дітьми, які отримують материнське молоко. Це пояснюють тим, що один з фрагментів альбуміну коров'ячого молока має таку ж молекулярну масу, що і клітинно-поверхневий білок бета-клітини. Утворення антитіл до цього фрагменту в організмі новонародженого з певним генетичним підґрунтям, який отримує коров'яче молоко замість материнського, шляхом перехресної реакції з білком бета-клітини приводить до деструкції, зменшення їх кількості і розвитку цукрового діабету.

3. У період епідемічних спалахів вірусної інфекції – дієта, багата на білок і всі існуючі засоби для посилення опірності організму – комплекси імуноглобулінів, цинк, противірусні засоби природного походження, омега-3 жирні кислоти, лецитин, які зміцнюють клітинну мембрану і зменшують пенетрантну активність вірусу [1]. В цій групі не проводити щеплень проти грипу (про недоцільність їх проведення і в згальній популяції все більше тепер говориться – у зв'язку з мутацією вірусу грипу). Крім того, доведено, що реакція на щеплення (від краснухи, епідемічного паротиту) може сама стимулювати розвиток діабету. Тим більше, не експериментувати з вакцинацією цих осіб проти так званих вірусів-протекторів бета-клітин – не той це шлях допомоги бета-клітинам! А ось проведення дегельмінтизації – практикою підтверджена її доцільність при ЦД [4].

II. При маніфестації ЦД. Як вже було зауважено, до 20 % клітин є незруйнованими і вони мають тенденцію самовідновлюватись! Найяскравішим

свідченням цього, підтвердженим клінікою (!), є розвиток невдовзі після маніфестації діабету так званого "медового місяця". Стихають явища запалення острівцевої частини підшлункової залози. Організм бореться – то ж допомагати треба! Визначати все: антитіла, інсулін, С-пептид. І зменшувати під контролем дозу інсуліну (на початку захворювання високі дози інсуліну відіграють деяку охоронну роль – вступають в силу саногенетичні механізми посилення регенерації бета-клітин). Корекція (з метою зменшення виробки антитіл) стрептозоточином, азатиоприном, кортикостероїдами – логічно, але більше шкоди, ніж користі. Під контролем вищезазначених лабораторних показників дозу інсуліну поступово зменшувати, а на тлі дієти з обмеженням вуглеводів застосувати активно екстракти з рослин, що мають цукрознижувальний ефект, омега-3 жирні кислоти, препарати, що містять цинк, аналоги глюкокортикоїдів рослинного походження, що містять гліцеризинову кислоту [1].

Алгоритм обстеження і допомоги при ЦД 2 типу.

I. До маніфестації діабету. Визначення антитіл до рецепторів інсуліну на клітинах, антитіл до інсуліну, спонтанного протеолізу. Чому діагностуємо цей тип діабету так пізно, вже на стадії "інфаркту, а не в доінфарктний період" (виражаючись образно, із застосуванням запозиченої в колеґ-кардіолоґів аналогії)? Тільки тому, що "ще немає болю" (декомпенсації діабету)? Маємо ж 90 % діабету цього типу в популяції. А чи не звідси тенденція, яка пахне безвихіддю, до врешті-решт обов'язкового переведення на інсулін цих хворих? Велике щастя, що тут простіше проводити і первинну, і вторинну профілактику – в основному обмежити харчування, на всяк випадок всім повним – не переїдати. І цілком можна обійтись без важких синтетичних аноректиків – пропозицій до похудання в аптеках доволі, навіть без найбільш популярних: гуарани, сібутраміну, ефедри!

А тепер – після всього вищезазначеного: що маємо на практиці?

1. Типування за системою HLA, що дало б можливість детальніше конкретизувати коло осіб групи ризику, не проводять.

2. Медико-генетичного консультування осіб, що вступають у шлюб, практично не існує. Однак це дало б можливість у випадках неблагоприємної стосовно діабету комбінації генів двом особам, які вступають в шлюб, бути особливою насторожі щодо можливості виникнення захворювання у нащадків та своєчасно прийняти активні міри щодо попередження хвороби.

3. В існуючій на сьогодні групі ризику із ЦД 1 типу (вона ж чітко визначена навіть без типування за системою HLA) не проводять необхідних обстежень, цілком реальних по вартості (наприклад С-пептид). І на вартісний аналіз щодо визначення антитіл більшість батьків згодилась би ... але ж немає такої тенденції у лікаря це запропонувати! Поглянемо на дані статистики – вона вражає: коли титр антитіл знаходять в межах від 4 до 14 ОД, то цукровий діабет через 5 років може маніфестува-

ти у 5 % осіб, а якщо вище 20 ОД – у 35 % через 5 років і у 60-70 % – через 10 років!

II. При маніфестації цукрового діабету лікарі подекуди просто забувають про необхідність попередити батьків про вірогідність появи "медового місяця" діабету, описати симптоматику і скласти разом з ними відповідний план дій (див. вище).

З вищенаведеного можна зробити два висновки:

1. На даному етапі вивчення проблеми ЦД за-буто тому, що основний напрямок медицини – профілактичний.

2. Імунологічне втручання має сенс тоді, коли ще можна попередити маніфестацію хвороби (доклінічний діабет) і її прогресування після виникнення.

3. Враховуючи полігенність, багатофакторність успадкування діабету, брак знань щодо комплексу факторів зовнішнього середовища, що можуть спровокувати виникнення захворювання, ЦД не віддавати на поталу лікарям-коректорам якоїсь однієї, хай суттєвої, ланки патогенезу. Питаннями імунологічної корекції діабету мусять займатись тільки ендокринологи при консультативній допомозі імунолога, а ще краще – ендокринологи, професійно підготовлені із імунології.

Тепер – про реалії щодо діабету, що вже існує, коли хворого взято на облік.

Ще 10 років тому ми не мали змоги визначити ні рівень власного інсуліну пацієнта, ні рівень С-пептиду. Зараз ми цю дорогоцінну можливість маємо, та ці дослідження чомусь не введені в ранг обов'язкових. Чому лікарі рідко їх призначають? Бо ж отримані результати не завжди вкладаються в наші усталені поняття. Наприклад, у хворого молодого віку діабет маніфестував кетоацидозом, а рівень власного інсуліну – в нормі, чи у пацієнта з ЦД 2 типу компенсації досягнуто лише за допомогою дієти, а рівень власного інсуліну дещо нижче нижньої межі норми і значно нижче, ніж у пацієнта з кетоацидозом. Крім того, рівень інсуліну чи С-пептиду при ЦД не завжди має тенденцію зменшуватись – буває, хоч і рідко, він збільшується. Тож потрібно вивчати, що веде до покращання даного показника, а не ігнорувати те, чого не можемо на даному етапі знань пояснити.

Цукровий діабет у дітей. Та чи у всіх, кому виставлено цей діагноз, він дійсно є? Причиною кетоацидозу може бути інше захворювання, діти бурно реагують на інтоксикацію і т.д. Знову ж таки – без визначення інсуліну і С-пептиду як який грізний діагноз можна виставляти?! Встановивши діагноз ЦД 1 типу дитині із симптоматичною гіперглікемією, скажімо, або ж коли маємо справу з ЦД 2 типу (все більше з'являється інформації про ЦД 2 типу у підлітків), призначивши інсулінотерапію, ми гальмуємо розвиток інкреторної частини підшлункової залози на рівні того віку дитини, коли був виставлений діагноз і пригнічуємо екзогенним інсуліном продукцію інсуліну власного.

III. Інсулінотерапія ЦД 2 типу. В останні 15 років відмічають тенденцію до швидшого і частішого призначення інсуліну при ЦД 2 типу. Статистика (наприклад по західному регіону України) просто вражає: в середньому в 3-4 рази частіше перево-

дили на інсулін хворих з 2 типом в 2009 році порівняно з 2003! Якщо раніше говорилося про те, що хворий на ЦД 2 типу може до кінця життя залишатись на таблетованих цуркознижувальних препаратах, виключаючи ті випадки, коли бета-клітини виснажились і виникла потреба в інсулінотерапії, то тепер почастишали випадки призначення інсулінотерапії з самого початку захворювання. Так, буває в цьому необхідність – у хворого маніфестував діабет кетоацидозом – пізня діагностика, хвороба запущена. Але ж потім треба інсулін знімати, бо ми пригнічуємо функцію бета-клітин – за тривалості інсулінотерапії більше 3-х місяців відновити функцію бета-клітин буде неможливо. Коли рівень С-пептиду нормальний чи вище норми, то інсулінотерапію виправдано при цьому типі на короткий період часу (від 1 до 2,5 місяців). Вона дає змогу бета-клітинам відпочити і деякою мірою відновитись, після чого повинна бути відмінена.

Потрібно врахувати і те, що ЦД 2 типу є захворюванням людей середньої і старшої вікової категорії, а інсулін, як анаболічний гормон, сприяє швидшому росту пухлин (кількість статей про взаємозв'язок діабету з канцерогенезом лавиноподібно збільшується [38]).

Є хворі, які впродовж 20-30 років приймають манініл через його дешевизну і він має мати цуркознижувальний ефект.

Так що тенденція до швидшого і частішого призначення інсуліну існує, та чи на 100 % вона виправдана і чи не ховається за нею інтереси фірмовиробників інсуліну?

IV. Панкреатопротектори. Лікуючи різні захворювання, ми використовуємо препарати, які покращують обмінні процеси в клітинах і допомагають їм відновитися. Такі панкреатопротектори існують і для бета-клітин – це інкретини. Шалена дорожнеча не дозволяє використовувати їх в широкій практиці (а про найбільш ефективний серед них – ліраглутид – у нас взагалі і не говориться). В основному іде використання їх з метою збереження пересаджених бета-клітин після трансплантації останніх.

З метою захисту оболонки клітин від пошкодження можна активніше впроваджувати в практику антиоксиданти (в тому числі один із самих потужних серед них – ресвератрол), ширше застосовувати омега-3 жирні кислоти та лецитин, що покращують структуру клітинної оболонки. Потрібно шукати нові, доступні препарати і цей перелік розширювати.

V. Порада лікарів-діабетологові. У наш час високорозвинутих медіа-технологій не завжди слід ігнорувати зауваження пацієнта щодо свого лікування і його корекції згідно з якимиось нових даних, взятих з Інтернету. По-перше, тому що хворий, на відміну від свого здорового лікуючого лікаря, *безпосередньо* зацікавлений в оптимальному розв'язанні своєї проблеми. По-друге, діабетом уражена, згідно з статистикою, елітна частина людства і вже "на себе" цей інтелект однозначно спрацює. І погодимось – не позбавлено сенсу рішення керівництва деяких зарубіжних діабетологічних клінік

про зачислення в штат лікарів, хворих на цукровий діабет!

Дуже тишить те, що в даний час є високоякісні види інсуліну, прекрасні шприц-ручки, великий перелік пероральних цуркознижувальних препаратів. І хочеться надіятись, що в недалекому майбутньому ми навчимося не лише лікувати хворих на цукровий діабет, а виліковувати їх.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилишина В.С. Эндокринология. Сахарный диабет // В.С. Данилишина – Справочник врача: Katowice. – 2010. – С. 61-64.
2. Драннік Г.М. Набутий специфічний імунітет // Клінічна імунологія та алергологія : за ред. проф. Г.М. Дранніка. – Київ: Здоров'я, 2006. – С. 46-77.
3. Драннік Г.М. Імунотропні препарати // Клінічна імунологія та алергологія; за ред. проф. Г.М. Дранніка. – Київ: Здоров'я, 2006. – С. 615-680.
4. Крайныч Н.Я. Взаимосвязь между сахарным диабетом и инфекционными заболеваниями / Крайныч Н.Я. // Всемирная Академия наук, искусств, культуры : академический сборник. – Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2010. – № 2 (26). – С. 61-65.
5. Новицкий А.А. Метаболический синдром (синдром X) – "болезнь цивилизации" / А.А. Новицкий // Донозолия. – 2008. – № 2(3). – С. 13-17.
6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations //Diabetes Care. – 2001. – № 24, – P. 1-133.
7. Anderson J.W.,Kendall C.W.,Jenkins D.J.Importance of weight management in type 2 diabetes. Review with meta-analysis of clinical studies // J.Am.Cell Nutr. – 2003. – № 1. – P. 2331-2339.
8. Apamus V., D.Penn P.R., Lev S et al. The nature of selection on the major histocompatibility complex // Critical Review in immunology. – 2003. – № 17(2). – P. 179-224.
9. Ekberg K., Brismar T., Johnson B-L. et al. C-peptide replacement therapy and sensory nervs function in type I diabetic neuropathy // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 71-76.
10. Brusko T., Bluestone J. Clinical application of regulatory T-cells for treatment of type 1 diabetes and transplanted // Eur.J.Immunol. – 2008. – Vol. 38. – P. 931-934.
11. Gianani R., Campbell-Thompson M., Sarkar S.A. et al. Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes // Diabetologia. – 2010. – № 53. – P. 690-698.
12. Giannoukakis N., Phillips B., Trucco M. Toward a cure for type 1 diabetes mellitus: diabetes-suppressive dendritic cells and beyond // Pediatr.Diabetes. – 2008. – № 9. – P. 4-13.
13. Greenbaum C.J., Mandrup-Poulsen T., McGee P.F. Type 1 Diabetes Trial Net Research Group. European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagons stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2008. – Vol.31. – P. 1966-1971.
14. Grunberger G., Giang X., Li Z. et al. Molecular basis for the insulinometric effects of C-peptide // Diabetologia. – 2001. – Vol.44. – № 10. – P. 1247-1257.
15. Henriksson M., Johansson J., Moede T. et al. Proinsulin, C-peptide and insulin: limited pattern similarities of interest in interpeptide interaction but no C-peptide effect on insulin and IGF-1 receptor signaling // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2006. – Vol.63. – № 24. – P. 3055-3060.
16. Henriksson M., Nording E., Melies S. et al. Separate functional features of proinsulin and C-peptide // Cellular and Molecular Life sciences. – 2005. – Vol.62. – № 15. – P. 1772-1776.
17. Herold K.S., Hagopian W., Auger J.A. et al. Anti-CD-3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. N.Engl.J.Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1692-1698.
18. Jeshua J.G., Zharg Q., Falcom J.C. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type I diabetes mellitus:

- role of insulin and C-peptide // *J. of Cell. Biochemistry.* – 2005. – Vol.96. – № 6. – P. 1149-1156.
19. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A.G. Insulin needs after CD-3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes // *N.Engl.J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P. 2598-2608.
20. Knazek R.A. The Human pancreatic islet cell resource consortium // *Diabetes Technol. Ther.* – 2002. – № 4. – P. 551-552.
21. Knip M., Korhonen S., Kulmala P. Prediction of type 1 diabetes in the general population // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1206-1212.
22. Leslie R.D. Type I diabetes mellitus: C- peptide, proinsulin // *Diabetologia, Nutrition and Metabolism.* – 1996. – Vol.9. – № 6. – P. 319-324.
23. Ludvigsson J., Faresio M., Hiorth M. et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes // *N.Engl. J. Med.* – 2008. – № 359. – P. 1909-1920.
24. Luo X., Herold K.C., Miller S.D. Immunotherapy of type 1 diabetes: where are we and where should we be going? // *Immunity.* – 2010. – Vol. 32. – № 4. – P. 488-499.
25. Luzi L., Zebirni G., Caumo A. C-peptide: a redundant relative of insulin. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – № 3. – P. 500-502.
26. Maestroni A., Ruggieri D., Dell'antonio G. Et al. C-peptide increases the suppression of vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor gene through a G-protein-dependent pathway // *European Journal of Endocrinology.* – 2005. – Vol. 152. – № 1. – P. 135-141.
27. Mandrup-Poulsen T., Pickersgill L., Donath M.Y., Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus // *Nat.Rev. Endocrinol.* – 2010. – № 6. – P. 158-166.
28. Marsh S.G.E., Albert E.D., Bodmer W.F. et al. Nomenclature for factors of the HLA system // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65. – P. 301-369.
29. Matthews J.B., Staeva T.P., Bernstein P.L. et al. ITN-IDRF Type 1 Diabetes Combination Therapy Assessment Group. Developing combination immunotherapies for type 1 diabetes^a recommendations from the ITN-JDRF Type 1 Diabetes Combination Therapy Assessment Group // *Clin. Exp.Immunol.* – 2010. – Vol. 160. – P. 170-184.
30. Orban T., Sosenko J.M., Cuthbertson D. et al. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 2269-2274.
31. Pescovitz M.D., Greenbaum C.J., Krause-Steinrauf H. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-Lymphocyte depletion and preservation of beta-cell function // *N.Engl.J.Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2143-2152.
32. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* – 2003. – № 5. – P. 5-20.
33. Rewers M., Gottie B.P. Immunotherapy for the prevention and treatment of type I diabetes: human trials and look into the future. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol.32. – № 10. – P. 1769-1782.
34. Rich S.S., Akolkar B., Concannon P. et al. Overview Of the Type I Diabetes Genetic Consortium // *Genes Immun.* – 2009. – № 10 – P. 1-4.
35. Roll U., Zieger A.G. Insulinometric effect of C-peptide // *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes.* – 1997. – Vol. 105. – P. 1-14.
36. Rotrosen D., Mathews J.B., Bluestone J.A. The immune tolerance network: a new paradigm for developing tolerance-inducing therapies // *J.Allergy Clin.Immunol.* – 2002 – Vol. 110 – P. 17-23.
37. Scopinaro N. Prospective controlled study of the effect of BPD in type 2 Diabetes and Metabolic syndrome in patients with 25-35 BMI // 14-th World Congress of the IFSO. – 2009. – August 26-29. – Paris.France.
38. Shu X., Ji J., Li X et al. Cancer risk among patients hospitalized for Type I diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // *Diabet.Med.* – 2010. – Vol. 27. – № 7. – P. 791-797.
39. Skyler J.S., Krischer J.P., Wolfsdorf J. et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1068-1076.
40. Skyler J.S. Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 2008. – Vol. 1150. – P. 190-196.
41. Skyler J.S., Greenbaum C.J., Lacin J.M. et al. Type I Diabetes Trial Study Group -an international collaborative clinical trials network // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 2008 – Vol. 1150. – P. 14-24.
42. Sosenko J.M., Palmer J.P., Rafkin-Mervis L. et al. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression of type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1603-1607.
43. Turianski A.G., Vague J.P., Gutkind J.S. MAP kinases and the control of nuclear events // *Oncogene.* – 2007. – Vol. 26. – № 22. – P. 3240-3253.
44. Питер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет – ABC of Diabetes. – М.И. Балаболкин. – Москва: Бином, 2006. – С. 32-54.
45. Ziegler A.G., Nepon G.T. Prediction and pathogenesis in type I diabetes // *Immunity.* – 2010. – Vol. 32. – P. 468-478.

Отримано 20.01.11

ДО УВАГИ АВТОРІВ

При підготовці матеріалів до журналу “Вісник наукових досліджень” просимо дотримуватись таких вимог:

1. 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.

2. Текст статті треба 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.

3. Матеріал статті обов'язково повинен бути поданим на дискеті 3,5 (або будь-якому іншому електронному носії інформації) за стандартом IBM в кодах ASCII (альтернативний) у редакторі Word у такій (**обов'язковій**) послідовності:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора(ів);

в) назва статті;

г) назва установи, з якої виходить робота;

д) резюме статті (20-25 рядків) українською, російською та англійською мовами. **В кожному резюме обов'язково вказується назва статті на українській, російській та англійській мовах.**

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 і 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 алфавітному порядку;

з) адреси автора(ів), телефон, електронна пошта.

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.

4. Статті в журналі друкуються **тільки** українською мовою.

5. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії, таблиці) надсилає у 2-х примірниках.

Розміри фотографій – 13x18, 9x12, 6x9 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 глянсовому папері, малюнки – чіткими, креслення діаграми – виконані тушшю.

6. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ): терміни – згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, назви хвороб – відповідно до Міжнародної класифікації хвороб.

7. В описі експериментальних досліджень вказувати вид, стать 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.

8. Редакція залишає за собою право виправляти термінологічні та стилістичні помилки, усувати зайві ілюстрації, скорочувати текст.

9. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються.

**Редакція журналу “Вісник наукових досліджень”,
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
Майдан Волі 1, м. Тернопіль, 46001.**